



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

(21) PI0615973-7 A2



(22) Data de Depósito: 28/07/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)

(51) Int.CI.:
C07D 295/00 2006.01

(54) Título: NOVOS DERIVADOS DE BENZO [D] [1,3] - DIOXOL

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 US 60/704,073

(73) Titular(es): Concert Pharmaceuticals Inc

(72) Inventor(es): Roger Tung

(74) Procurador(es): David do Nascimento Advogados
Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US06029599 de 28/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016431de 08/02/2007

(57) Resumo: NOVOS DERIVADOS DE BENZO [D] [1,31-DIOXOL]
A presente invenção refere-se a um isotopólogo do Composto 1 substituído pelo deutério no carbono de metileno do anel de benzodioxol. Os isotopólogos da presente invenção são inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRIs) e possuem propriedades biofarmacêuticas e metabólicas singulares comparadas ao Composto 1. Eles também podem ser utilizados para determinar com exatidão a concentração do Composto 1 em fluidos biológicos e para determinar padrões metabólicos do Composto 1 e seus isotopólogos. A invenção apresenta adicionalmente composições que compreendem esses isotopólogos deuterados e métodos para o tratamento de doenças e condições que são responsivas à transmissão de serotonina neuronal aumentada, sozinhos e em combinação com agentes adicionais.

NOVOS DERIVADOS DE BENZO [D] [1,3]-DIOXOL

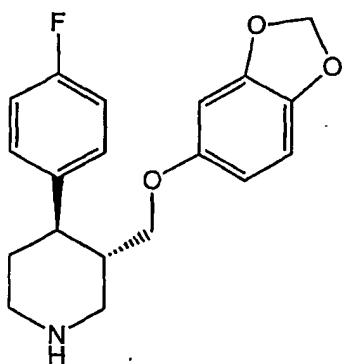
Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se a novos isotopólogos do Composto 1, seus sais aceitáveis, solvatos, hidratos e 5 polimorfos de adição de ácido dos mesmos, substituídos pelo deutério no átomo de carbono de metíleno situado entre os oxigênios do anel de benzodioxol, e substituídos opcionalmente por átomos de deutério e de ^{13}C adicionais no lugar do hidrogênio e ^{12}C normalmente abundantes, 10 respectivamente. Os compostos da presente invenção são inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRIs) e são substratos mais fracos para o metabolismo pelo citocromo 2D6, e possuem propriedades farmacocinéticas e biofarmacêuticas singulares comparadas a compostos 15 substituídos não-isotopicamente correspondentes. A invenção também apresenta composições que compreendem um composto da presente invenção e o uso de tais composições nos métodos para o tratamento das doenças e das condições tratadas vantajosamente por SSRIs, particularmente aqueles que se 20 referem ao distúrbio de depressão grave, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio do estresse pós-traumático, e distúrbio disfórico pré-menstrual. A invenção apresenta adicionalmente métodos para o uso de um 25 composto da presente invenção para determinar as concentrações do Composto 1, particularmente em fluidos biológicos, e para determinar padrões de metabolismo do Composto 1.

Antecedentes da Invenção

30 O Composto 1, descrito quimicamente de maneira variável como $(-)\text{-trans-}4R\text{-}(4'\text{-fluorofenil})\text{-}3S\text{-}[(3',4'\text{-metilenodioxifenóxi})\text{metil}]piperidina;$ $(3S,4R)\text{-}3\text{((benzo}[d]\text{[1,3]dioxol-5-ilóxi})\text{metil})\text{-}4\text{-(4-fluorofenil)}$

piperidina; *trans*-(-)-3[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, e seus sais de adição de ácido,



Composto 1

hidratos e polimorfos farmaceuticamente aceitáveis dos
 5 mesmos, são conhecidos como um inibidor seletivo útil da
 reabsorção de serotonina (SSRI). Este composto e as
 composições farmacêuticas que o compreendem têm utilidade no
 tratamento da depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo,
 ansiedade generalizada, estresse pós-traumático, depressão
 10 grave, síndrome do pânico, fobia social, tensão pré-
 menstrual, distúrbios cardíacos, dor no peito não-cardíaca,
 tabagismo (para causar a sua interrupção e impedir recaídas),
 redução de estados de ativação de plaquetas, alcoolismo e
 dependência de álcool, síndromes psiquiátricas (incluindo
 15 raiva, sensibilidade à rejeição e carência de energia física
 ou mental), distúrbio disfórico de fase luteal tardio,
 ejaculação precoce, demência senil, obesidade, mal de
 Parkinson, e agressividade afetiva canina. Consultar a
 etiqueta do produto da Food and Drug Administration para New
 20 Drug Application (NDA) N°. 020031, 020710 e 020936;
 Christensen JA e Squires RF, Patente U.S. n°. 4.007.196,
 concedida a Ferrosan; Lassen JB, Patente U.S. n°. 4.745.122 a
 Ferrosan; Johnson AM Patente U.S. n°. 5.371.092 concedida a

Beecham Group; Crenshaw RT e Wiesner MG, Patente U.S. nº. 5.276.042; Dodman NH, Patentes U.S. nº. 5.788.986 e 5.554.383 concedidas a The Trustees of Tufts College; Norden MJ Patente U.S. nº. 5.789.449; Gleason M, Patente U.S. nº. 6.121.291
 5 concedida à SmithKline Beecham; Cook L., Patente U.S. nº. 6.071.918 concedida à DuPont Pharmaceuticals; Serebruany VL, Patente U.S. nº. 6.245.782 concedida à Heartdrug Research; Steiner MX, Patente U.S. nº. 6.300.343 concedida à SmithKline Beecham; Krishnan KR et. al., Patente U.S. nº. 6.316.469
 10 concedida à Duke University; Jenner PN, Patente U.S. nº. 6.372.763 concedida à SmithKline Beecham.

Os usos adicionalmente descritos para o Composto 1 incluem os métodos para a inibição do crescimento de células cancerosas, a estimulação da formação óssea pela estimulação 15 de osteoblastos, o tratamento de doenças ou de distúrbios dermatológicos tais como doenças hiperproliferativas ou inflamatórias da pele e o tratamento do orgasmo feminino precoce: consultar os Pedidos de Patente norte-americanos nº. 20040127573 (Telerman A et. al.); 20040127573 (Stashenko P e Battaglino R); 20050013853 e 20040029860 (Gil-Ad I e Weizman A); e 20050054688 (May KE e Quinn P).

As definições e descrições destas condições são conhecidas pelo elemento versado na técnica e são delineadas adicionalmente, por exemplo, nas patentes e nos pedidos de 25 patente acima e nas referências contidas nos mesmos. Consultar também: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16^a Edição, Kasper DL et. al. Eds., 2004, McGraw-Hill Professional; e Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Kumar V et. do al. Eds., 2004, W.B. Saunders.

A combinação do Composto 1 com os agentes adicionais estende ou intensifica a sua utilidade no tratamento ou na prevenção da depressão, hipertensão, distúrbio de ansiedade generalizado, fobias, síndrome do

estresse pós-traumático, distúrbio de personalidade esquiva, disfunção sexual, distúrbios alimentares (incluindo bulimia, anorexia nervosa e voracidade alimentar), obesidade, dependências químicas, cefaléia em cachos, enxaqueca, dor (incluindo dor neuropática, nefropatia diabética, dor pós-operatória, distúrbios de dor psicogênicos e síndrome da dor crônica), mal de Alzheimer, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico com ou sem agorafobia, distúrbios da memória, mal de Parkinson, distúrbios endócrinos, 5 vasoespasmos, ataxia cerebelar, distúrbios do trato gastrointestinal, sintomas negativos da esquizofrenia, tensão pré-menstrual, Síndrome de fibromialgia, incontinência urinária (incluindo incontinência por estresse), síndrome de Tourette, tricotilomania, cleptomania, impotência masculina, 10 câncer, hemicrania e cefaléia paroxissomal crônica em um mamífero, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, déficits cognitivos devido ao envelhecimento, acidente vascular cerebral, traumatismo crânioencefálico, doenças neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedade, agressividade, 15 estresse, distúrbios de termo-regulação, doenças respiratórias, distúrbio bipolar, psicose, distúrbios do sono, mania (incluindo mania aguda), distúrbio de bexiga, distúrbio genitourinário, tosse, vômitos, náusea, distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maníaco-depressiva, 20 distúrbio de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, infarto do miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, disforia, depressão pós-parto, fobia social, distúrbios de comportamento agressivo, distúrbios de controle 25 de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, infarto do miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, disforia, depressão pós-parto, fobia social, distúrbios de comportamento agressivo, distúrbios de controle de impulso, distúrbio de personalidade fronteiriça, distúrbios do déficit de atenção sem hiperatividade, Síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, lesão do cordão espinhal, 30 coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência

induzida pela AIDS, espasmos musculares, convulsões, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, lesão neuronal hipoglicêmica, lesão ocular e retinopatia, edema cerebral, discinesia tardia, déficits cerebrais subseqüentes à cirurgia cardíaca de desvio e enxerto, distúrbios afetivos, distúrbios de humor, agorafobia sem histórico de síndrome do pânico e distúrbios do estresse agudo. Esses agentes adicionais também são úteis na redução dos efeitos colaterais do Composto 1, na intensificação ou na potencialização de sua atividade ou no aumento de sua duração de ação farmacológica. As Patentes U.S. nº. 5.776.969 (James SP) concedidas à Eli Lilly; 5.877.171 (McLeod MN); 5.977.099 (Nickolson VJ) concedida à Akzo Nobel; 5.962.514 e 6.169.098 (Evenden J e Thorberg S-O) concedidas à Astra; 5.958.429 (Wong DT) concedida à Eli Lilly; 5.945.416 (Shannon HE e Womer DE) concedida à Eli Lilly; 6.066.643 (Perry KW) concedida à Eli Lilly; 5.817.665 e 6.034.091 (Dante LG) a Nagle JS; 5.990.159 (Meulemans ALG et. al.) concedidas à Janssen Pharmaceutica; 6.001.848 (Noble EP) concedida à The Regents of the University of California; 6.011.054 (Oxenkrug GF e Requintina PJ) concedida ao St. Elizabeth's Medical Center of Boston; 6.080.736 (Landry DW e Klein DF) concedida à Janus Pharmaceuticals; 6.162.805 (Hefti FIT) concedida à Merck Sharp & Dohme; 6.136.861 (Chenard BL) concedida à Pfizer; 6.147.072 (Byrnaster FP et. al.) concedida à Eli Lilly; 6.218.395 (Swartz CM); 6.169.105 (Wong DT e Oguiza JI) concedida à Eli Lilly; 6.191.133 (Coppen AJ) concedida à Scarista; 6.239.126 e 6.242.448 (Kelly MG et. al.) concedida à American Home Products; 6.372.919 (Lippa AS e Epstein JW) concedida à DOV; 6.369.051 (Jenkins SN) concedida à American Home Products; 6.358.944 (Lederman S et. al.) concedida aa Vela Pharmaceuticals; 6.121.259; 6.174.882; 6.348.455; 6.352.984; e 6.468.997 (Yelle WE) concedidas à Sepracor; 6.403.597 (Wilson LF et. al.) concedida à Vivus;

6.395.788 e 6.541.523 (Iglehart IW III) concedida à Vela Pharmaceuticals; 6.127.385 e 6.395.752 (Midha KK et. al.) concedidas à Pharmaquest Limited; 6.380.200 (Mylari BL) concedida à Pfizer; 6.387.956 (Shapira NA et. al.) concedida à University of Cincinnati; 6.444.665 (Helton DR et. al.) concedida à Eli Lilly; 6.541.478 (O'Malley S et. al.) concedida à Yale University; 6.541.043 (Lang PC) concedida à DexGen Pharmaceuticals; 6.562.813 (Howard HR) concedida à Pfizer; 6.579.899 (Wurtman JJ e Wurtman RJ) concedida ao 10 Massachusetts Institute of Technology; 6.627.653 (Plata-Salaman CR et. al.) concedida à Ortho-McNeil; 6.649.614 (Carlson EJ e Rupniak NM) concedida à Merck Sharp & Dohme; 6.667.329 (Maj J) concedida à Boehringer Ingelheim; 6.727.242 (Radulovacki M e Carley DW) concedida a The Board of Trustees 15 of the University of Illinois; 6.656.951; 6.780.860; 6.815.448; 6.821.981; e 6,861,427 (Stack; Gary P et. al.) concedidas à Wyeth; 6.878.732 (Wroblewski ml) concedida à Schering Corporation; e 6.894.053 (Childers WE et. al.) concedida à Wyeth.

20 Também são apresentadas combinações adicionais do Composto 1 com outros agentes que estendem ou intensificam a sua utilidade no tratamento ou na prevenção do autismo, discinesia, distúrbio distímico; obesidade devida a causas genéticas ou ambientais, doença de ovário policístico, 25 craniofaringeoma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, diabetes tipo II, deficiência do hormônio do crescimento, Síndrome de Turner; secreção ou produção de citocina pró-inflamatória, retardação do jato, insônia, hipersônia, enurese noturna, síndrome de pernas irrequietas, 30 eventos vaso-occlusivos, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, resistência à insulina enfraquecida, metabolismo de glicose, condição de tolerância à glicose enfraquecida (IGT), condição de plasma

de jejum de glicose enfraquecida, glomerulosclerose, síndrome X, doença cardíaca das coronárias, angina pectoris, restenose vascular, disfunção endotelial, conformidade vascular enfraquecida, ou falha cardíaca congestiva; ou para aumentar
 5 o início da ação do Composto 1. Pedidos de patentes

20020032197, 20020002137, 20020086865,
 20020077323, 20020103249, 20020094960, 20030109544, 20030092770,
 20030144270, 20030158173, 20030139395, 20030055070, 20030139429,
 20040044005, 20010014678, 20040044005, 20030235631, 20030027817,
 20030229001, 20030212060, 20040132797, 20040204469, 20040204401,
 20040171664, 20040229940, 20040229941, 20040229942, 20040229911,
 20040224943, 20040229866, 20040224942, 20040220153, 20040229849,
 20050069596, 20050059654, 20050014848, 20050026915, 20050026946,
 20050143350, 20020035105, 20050143314, 20050137208, 20040010035,
 20040013741, 20050136127, 20050119248, 20050119160, 20050085477,
 20050085475, 20010003749, 20050009815, 20040248956, 20050014786,
 20050009870, 20050054659, 20050143381, 20050080087, 20050070577,
 20050080084.

O Composto 1 foi caracterizado por estudos *in vitro*
 de ligação às membranas corticais de ratos, sendo que foi
 verificado que o composto radioetiquetado 1 se liga a um
 10 sítio simples saturado de afinidade elevada. Consultar, por
 exemplo, Habert E et. al., Eur. J. Pharmacol. 1985 118:107.

O Composto 1 também foi caracterizado em uma série
 de sistemas de modelos animais. Por exemplo, nos modelos da
 depressão, obesidade e ansiedade, o tratamento com o Composto
 15 1 produziu resultados precisos que estão correlacionados com
 os efeitos clínicos humanos. Consultar, por exemplo, Akegawa
 Y et. al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999 21:599;
 Lassen JB, Patente U.S. nº. 4.745.122 concedida à Ferrosan; e

Hascoet M et. al., Pharmacol. Biochem. Behav. 2000 65:339.

Em estudos clínicos humanos, o Composto 1 demonstrou boa tolerabilidade e eficácia estatística em pacientes que sofrem de depressão grave, depressão menos 5 importante e disrritmia, distúrbio obsessivo compulsivo, síndrome do pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizada e distúrbio do estresse pós-traumático. O Composto 1 é altamente eficaz, por exemplo, demonstrando efeitos antidepressivos superiores a outros 10 compostos com o mesmo mecanismo de ação em uma série de estudos de comparação direta. Consultar, por exemplo, o rótulo do produto da US Food and Drug Administration para a New Drug Application (NDA) N°. 020031, 020710 e 020936; Wagstaff AJ et. al., Drugs 2002 62:655; Katona C e Livingston 15 G, J. Affect. Disord. 2002 69:47.

Após a administração oral a seres humanos, o Composto 1 é bem absorvido, depois do que é submetido ao metabolismo extensivo e oxidante e de fase II. O seu trajeto metabólico principal prossegue pela clivagem oxidante do anel benzodioxol para a formação de um metabólito de catecol. O metabolismo subsequente da fase II envolve principalmente a metilação, glucuronidação e sulfatação. Consultar o Esquema I. As medições *in vitro* indicam que esses metabólitos possuem < 2% da potência do Composto 1 e, portanto, não 20 contribuem farmacodinamicamente com a sua ação. Durante um período de dez dias pós-dosagem que segue uma dose de solução oral de 30 mg do Composto 1 radioetiquetado em voluntários saudáveis, foi verificado que aproximadamente 64% do Composto 25 1 são excretados na urina, compreendendo 2% como o composto original e 62% como metabólitos. Aproximadamente 36% foram excretados nas fezes, na maior parte como metabólitos e menos de 1% como o composto original durante esse período. O US FDA 30 aprovou a etiqueta para NDA # 020031, aprovada em 12/01/2005.

A cisão do anel benzodioxol é executada em um parte insignificante pelo citocromo 2D6 (CYP2D6), que age como um oxidante de afinidade elevada, mas de capacidade relativamente baixa. O Composto 1 também age como um inativador com base em um mecanismo altamente potente de CYP2D6, possivelmente através da formação de um intermediário de carbeno durante a etapa de oxidação metabólica ou pela formação de uma orto-quinona e de uma reação subsequente com nucleófilos de sítio ativo. Bertelsen KM et. al., Drug Metab. Dispos. 2003 31:289; Murray M, Curr. Drug Metab. 2000 1:67; Ortiz de Montellano e Correi MA em "Cytochrome P450 Structure, Mechanism and Biochemistry" (Ortiz de Montellano PR ed) páginas 305-366, 1995 Plenum Press, New York; Wu et. al., Biochem. Pharmacol. 1997 53: 1605; Bolton JL et. al., 1994 Chem. Res. Toxicol. 7: 443.

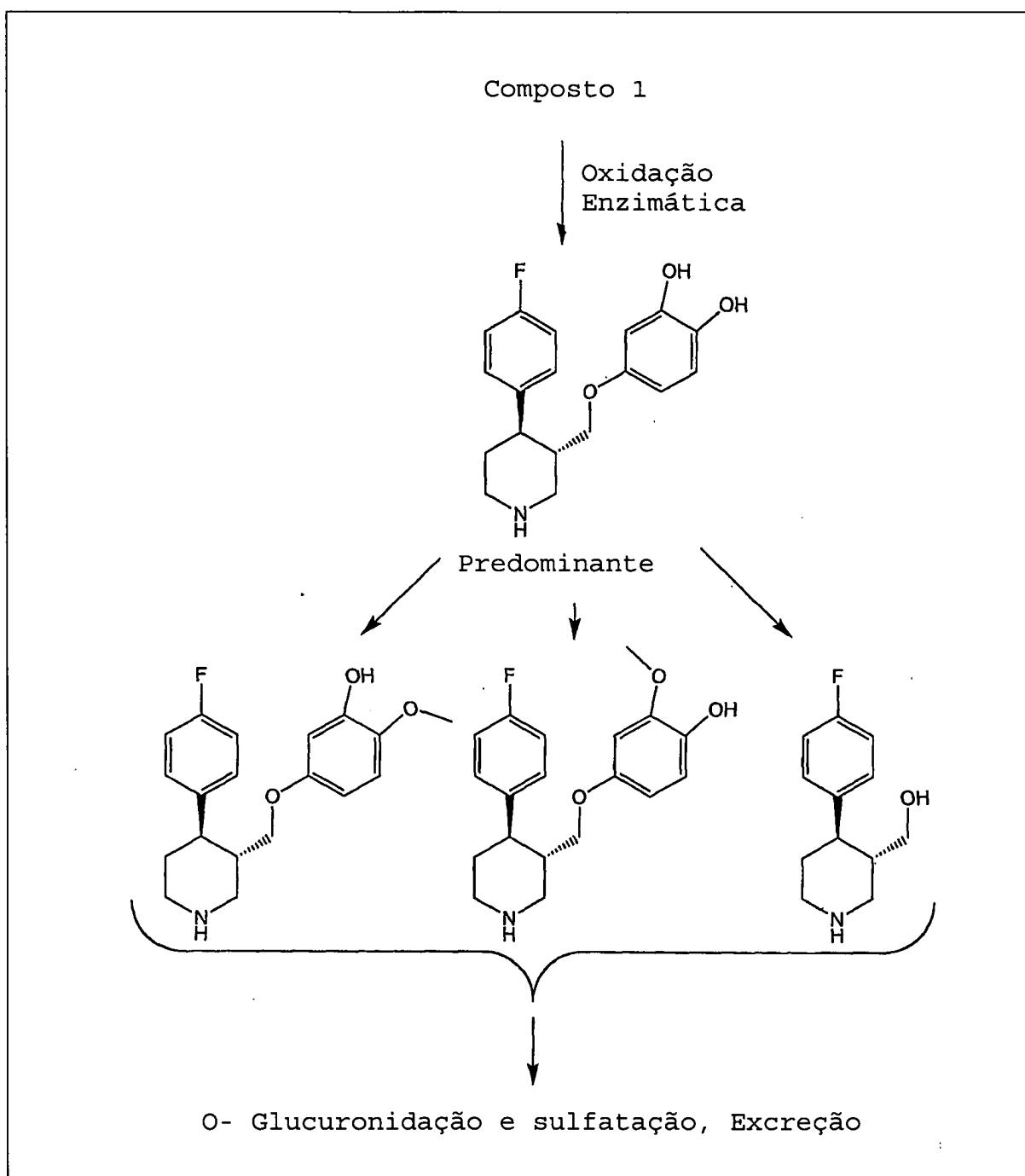
Clinicamente, essa inativação com base em um mecanismo manifesta-se de diversas maneiras. Por exemplo, o Composto 1 exibe uma farmacocinética significativamente de de não-linearidade, com doses em estado constante diversas vezes os níveis esperados de uma única dose em consequência da auto-inibição de seu metabolismo. O Composto 1 também causa uma redução dependente de dose, altamente significativa na atividade CYP2D6. CYP2D6 compreende o trajeto metabólico principal para uma série de outras de drogas clinicamente importantes, incluindo, por exemplo, agentes anticâncer, outros antidepressivos e antipsicóticos; bem como drogas de abuso tais como a droga extensamente utilizada "Ecstasy". A co-dosagem do Composto 1 com esses agentes causa aumentos clinicamente significativos em seus níveis no sangue, conduzindo ao potencial para uma toxicidade aumentada. Jeppesen U et. al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996 51:73; US FDA aprovou a etiqueta para NDA # 020935, aprovada em 01/12/2005; Laugesen S et. al., Clin Pharmacol Ther. 2005

77:312; Jin Y et. al., J. Natl. Cancer Inst. 2005 97:30;
Joos AAB et al., Pharmacopsychiat. 1997 30, 266; Segura M et.
al., Clin Pharmacokinet. 2005 44:649.

O Composto 1 está sujeito à variação substancial
5 inter-paciente. Foi mostrado que pacientes que possuem níveis
relativamente baixos e relativamente elevados da atividade de
CYP2D6 metabolizam o Composto 1 em taxas substancialmente
diferentes, conduzindo a uma vida média aproximadamente três
vezes mais longa em uma coorte européia de metabolizantes
10 fracos (PMs) com baixa eficiência oxidante mediada por CYP2D6
versus os metabolizantes extensivos (EMs) com atividade de
CYP2D6 mais elevada; Sindrup SH et. al., Clin. Pharmacol.
1992 51:278. Mesmo quando medida em estado constante, em tal
caso a variabilidade é substancialmente menor do que na
15 dosagem inicial, a variabilidade elevada do Composto 1 foi
observada em uma população de teste (aproximadamente 30-70%
coeficientes de variabilidade através de concentrações de
plasma máximas e mínimas (C_{max} e C_{min}) e da exposição total
medida como a área sob a curva (AUC_{00}) do tempo de
20 concentração de plasma. Kaye CM et. al., Acta Psychiatr.
Scand. 80 (Suppl. 350):60.

O CYP2D6 é a fonte de variabilidade substancial na
farmacocinética de uma série rögues devido aos polimorfismos
bem conhecidos, resultando em uma baixa atividade de CYP2D6
25 em uma porcentagem substancial da população, incluindo
aproximadamente 2% de asiáticos e 7-8% de caucasianos (Wolf
CR e Smith G, IARC Sci. Publ. 1999 148:209 (capítulo 18);
Mura C et. al., Br J. Clin. Pharmacol. 1993 35:161; Shimizu T
et. al., Drug Metab. Pharmacokinet. 2003 18:48). Pode ser
30 observado que existem polimorfismos de CYP2D6 diferentes
através dos tipos raciais, e é possível que uma variabilidade
ainda maior possa existir em outras populações de pacientes
com antecedentes farmacogenômicos diferentes. Shimada T et.

al., Pharmacogenetics 2001 11:143.



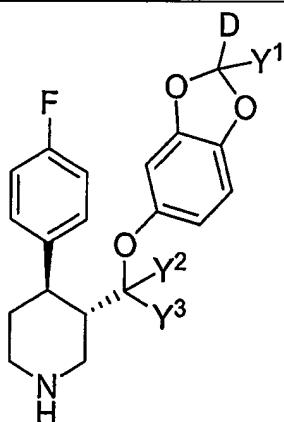
É, portanto, desejável a criação de um composto que exiba as atividades benéficas do composto 1, mas com uma responsabilidade metabolic diminuída para CYP2D6, para estender ainda mais a sua vida eficaz farmacológica em metabolizantes extensivos, diminuir a variabilidade farmacocinética da população e/ou diminuir o seu potencial

para interações droga-droga perigosas.

Descrição Resumida da Invenção

A presente invenção soluciona os problemas indicados acima ao apresentar um composto isolado da fórmula

5 I:



Fórmula I, ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento, ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato, ou um polimorfo do mesmo; em que:

10 D é deutério;

cada Y é selecionado independentemente entre deutério ou hidrogênio;

cada hidrogênio é opcionalmente substituído independentemente por deutério; e

15 cada carbono é opcionalmente substituído independentemente por ¹³C.

Um composto da fórmula I reduz a eficiência da clivagem do anel benzodioxol por CY2D6 e diminui vantajosamente taxa de inibição de CYP2D6 baseada em mecanismo 20 em relação ao Composto 1. Isto diminui vantajosamente as taxas de afastamento em comparação ao Composto 1 e produz um aumento correspondente na meia vida farmacocinética.

A inibição de CYP2D6 diminuída é importante na redução das interações farmacocinéticas entre o Composto 1 e

outras drogas metabolizadas por essa enzima. Isto proporciona uma maior segurança em comparação ao Composto 1.

Particularmente, isto deve produzir benefícios no tratamento da co-morbidez e do uso das combinações de medicamentos, que é comum nos pacientes que sofrem de depressão, ansiedade e outros distúrbios psiquiátricos. Além disso, deve ser útil nos pacientes que ingerem o Composto 1, enquanto são tratados por fornecedores diferentes de artigos para a saúde sem divulgar todos os seus medicamentos a cada um deles. Também benéfico nos pacientes que estão utilizando drogas de abuso enquanto ingerem o Composto 1 sem o conhecimento de seu médico.

A eficiência diminuída do substrato para CYP2D6 na porção metilenodióxi do anel benzodioxol demonstrada pelos compostos da presente invenção irá propiciar o benefício adicional de reduzir a variabilidade farmacocinética inter-paciente observada para o Composto 1.

Os compostos da presente invenção que compreendem deutério adicional para a substituição do hidrogênio no carbono de metilenodióxi demonstram o benefício adicionado de um metabolismo reduzido por outras enzimas de citocromo P450. Isto é importante para os metabolizantes pobres do Composto 1, em que o padrão metabólico principal do Composto 1 prossegue principalmente pela cissão do anel benzodioxol, provavelmente devido ao ataque oxidante por uma outra enzima de citocromo. Além disso, uma quantidade relativamente menor de cissão do anel (a clivagem completa do anel benzodioxol, formando 4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetilpiperidina) observada nos metabolizantes normais, que poderia resultar da oxidação do carbono do metileno unido ao anel piperidina, pode se tornar mais predominante se o anel benzodioxol for estabilizado metabolicamente. Portanto, os compostos da presente invenção que são deuterados nesse carbono também

serão benéficos à taxa de afastamento do composto.

Os compostos da presente invenção, e as composições que compreendem os mesmos, são úteis para o tratamento ou a diminuição da gravidade dos distúrbios caracterizados pela 5 atividade neurológica dependente de serotonina reduzida. As aplicações preferidas para compostos da fórmula I incluem métodos de uso no tratamento, da depressão, ansiedade, stress, fobias, pânico, disforia, e em outros distúrbios psiquiátricos, e da dor.

10 Os compostos e as composições da presente invenção também são úteis como reagentes analíticos para determinar a concentração do Composto 1 na solução. O "Composto 1", tal como aqui empregado, refere-se a um composto em que todos os átomos de hidrogênio e de carbono estão presentes em suas 15 porcentagens de abundância isotópica natural. É reconhecido que alguma variação da abundância isotópica natural ocorre dependendo da origem dos materiais químicos. A concentração de isótopos de hidrogênio e carbono estáveis naturalmente abundantes, independentemente dessa variação, é pequena e 20 insignificante com respeito ao grau de substituição isotópica estável dos compostos da presente invenção. Consultar, por exemplo, Wada E e Hanba Y, Seikagaku 1994 66:15; Ganes LZ et. al., Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 1998 119:725.

25 É sabido que a incorporação do deutério no lugar do hidrogênio em determinados casos tem efeitos significativos nas atividades fisiológicas e farmacológicas do composto substituído. Por exemplo, as N-nitrosaminas substituídas por deutério podem indicar uma carcinogenicidade aumentado, 30 diminuída ou inalterada, dependendo de onde no hidrogênio composto elas são substituídas pelo deutério e da identidade do composto ao qual as substituições são feitas (Lijinsky W et. al. Food Cosmet. Toxicol. 1982 20:393; Lijinsky W et. al.

JCNI 1982 69:1127). Similarmente, são conhecidos aumentos e diminuições na mutagenicidade bacteriano de aza-aminoácidos substituídos por deutério, dependendo da identidade do derivado de aminoácido e da posição da substituição (Mangold 5 JB et. al., Mutation Res. 1994 308:33). A hepatotoxicidade reduzida de determinados compostos substituídos por deutério é conhecida (Gordon WP et. al. Drug Metab. Dispos. 1987 15:589; Thompson DC et. al. Chem. Biol. Interagir. 1996 101:1). A substituição do deutério pode afetar os odores dos 10 compostos (Turin L, Chem. Senses 1996 21:773) e a ligação da proteína ao plasma (Echmann ml et. al. J. Pharm. Sci. 1962 51:66; Cherrah Y. et. al. Biomed. Environm. Mass Spectrom. 1987 14:653; Cherrah Y. et. al. Biochem. Pharmacol. 1988 37:1311). Mudanças na biodistribuição e no afastamento de 15 determinados compostos substituídos por deutério sugerem mudanças em seu reconhecimento por mecanismos de transporte ativo (Zello GA et. al. Metabolism 1994 43:487; Gately SJ et. al. J. Nucl. Med. 1986 27:388, Wade D, Chem. Biol. Interact. 1999 117:191).

20 A substituição do hidrogênio pelo deutério em locais sujeitos ao metabolismo oxidante, por exemplo, por proteínas heme tais como citocromo P450 e as enzimas de peroxidase, é conhecida em determinados, mas não em todos, os casos para produzir uma redução significativa na taxa de 25 metabolismo devido ao efeito do isótopo primário de romper a ligação C-¹H versus C-²H (consultar, por exemplo, Guengerich FP et. al. J. Biol. Chem. 2002 277:33711; Kraus, JA e Guengerich, FP, J. Biol. Chem. 2005 280:19496; Mitchell KH et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 2003 100:3784, Nelson SD 30 e Trager WF, Drug Metab. Dispos. 2003 31:1481; Hall LR e Hanzlik, RP J. Biol. Chem. 1990 265:12349; Okazaki O. e Guengerich FP J. Biol. Chem. 268:1546; Iwamura S et. al. J. Pharmacobio-Dyn. 1987 10:229). Se a etapa de rompimento da

ligação C-H for limitadora de velocidade, um efeito substancial do isótopo pode ser observado. Se outras etapas determinarem a velocidade total da reação, o efeito do isótopo pode ser não-substantial. Nos casos onde uma etapa de 5 limitação da velocidade de uma reação envolve a rehíbridização do carbono ligado de sp₂ a sp₃, a substituição do deutério cria frequentemente um efeito negativo do isótopo, acelerando a velocidade da reação. A introdução do deutério em um composto em um local sujeito à oxidação 10 enzimática não produz predizivelmente uma mudança farmacocinética significativa. Consultar, por exemplo, Mamada K et. al. Drug Metab. Dispos. 1986 14:509; Streeter AJ et. al. Arch. Toxicol. 1990 64:109; Morgan DS et. al., Int. Arch. Occup. Environ. Health 1993 65(1 Suppl.):5139.

15 Embora a incorporação do deutério em compostos orgânicos específicos possa mudar as suas propriedades farmacológicas, a exposição geral e a incorporação do deutério são seguras dentro dos níveis potencialmente atingidos pelo uso dos compostos da presente invenção como 20 medicamentos. Por exemplo, a porcentagem em peso do hidrogênio em um mamífero (aproximadamente 9%) e a abundância natural do deutério (aproximadamente 0,015%) indicam, por exemplo, que um elemento masculino norte-americano adulto médio contém normalmente aproximadamente 1,2 grama de 25 deutério (consultar, por exemplo, Harper VW et. al. "Review of Physiological Chemistry" 16^a Edição, 1977, Lange Medical Publications; Ogden CL et. al. CDC Adv. Data 2004 347:1; www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad347.pdf).

Além disso, a substituição de até aproximadamente 30 15% do hidrogênio normal por deutério foi efetuada e mantida por um período de dias a semanas em mamíferos, incluindo roedores e cães, com efeitos adversos mínimos observados (Czajka DM e Finkel AJ, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84:770; T

homson JF, Ann. N.Y. Acad. Sci 1960 84:736; Czakja DM et. al., Am. J. Physiol. 1961 201:357). Concentrações de deutério mais elevadas, geralmente acima de 20%, podem ser tóxicas nos animais. No entanto, foi verificado que a substituição aguda de até 15%-23% de hidrogênio em fluidos humanos por deutério não causa toxicidade (Blagojevic N et. al. em "Dosimetry & Treatment Planning for Nêutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G e Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison WI páginas 125-134.). Esses autores relatam um protocolo clínico em sua prática que envolve a administração oral de até 1 litro por dia de água deuterada (D_2O) por até cinco dias, seguida por uma administração intravenosa de 4 litros de água deuterada antes dos procedimentos da radiação; essa água deuterada é incorporada imediatamente por todo o corpo além do compartimento de fluido, incluindo a glucose e o glicogênio, gorduras, e o colesterol e desse modo as paredes das células (por exemplo, consultar Diabetes Metab. 1997 23:251).

Em um ser humano do sexo masculino de 70 kg, a substituição de 15% do hidrogênio no compartimento de fluido por deutério corresponde à incorporação de aproximadamente 1 kg de deutério ou o equivalente de aproximadamente 5 kg de água deuterada. Essas quantidades são de ordens de magnitude além do nível concebido da administração de qualquer um dos compostos contendo deutério da presente invenção.

Os rastreadores de deutério incluindo drogas etiquetadas com deutério e doses, em alguns casos repetidamente, de milhares a dezenas de milhares de miligramas de água deuterada, também são utilizados em seres humanos saudáveis de todas as idades incluindo recém nascidos e mulheres grávidas, sem incidentes relatados (por exemplo, Pons G e Rey E, Pediatrics 1999 104:633; Coward WA et. al., Lancet 1979 7:13; Schwarcz HP, Control. Clin. Trials 1984 5

(4 Suppl):573; Eckhardt CL et. al. Obes. Res. 2003 11:1553; Rodewald LE et. al., J. Pediatr. 1989 114:885; Butte NF et. al. Br. J. Nutr. 199165:3; MacLennan AH et. al., Am. J., Obstet. Gynecol. 1981 139:948). Desse modo, está claro que 5 qualquer deutério liberado, por exemplo, durante o metabolismo dos compostos contendo deutério da presente invenção, não acarreta nenhum risco de saúde.

Os compostos da presente invenção são substratos menos eficazes para CYP2D6 do que o Composto 1 e, portanto, 10 exibem uma taxa reduzida de metabolismo oxidante e uma inativação de CYP2D6 baseada em mecanismo diminuída. Isso reduz a extensão das interações de droga-droga metabólicas indesejáveis observadas com o Composto 1, reduzindo a necessidade de ajustes da dose de outras drogas ingeridas por 15 pacientes tratados com esses agentes.

As propriedades alteradas dos compostos da presente invenção não oblitera a sua capacidade de ligação à sua proteína alvo. Isto ocorre porque tal ligação é principalmente dependente da ligação não-covalente entre a 20 proteína e o inibidor que pode ser impactado positivamente e negativamente pela substituição isotópica, dependendo da substituição específica envolvida, e quaisquer efeitos negativos que um átomo pesado da presente invenção pode ter na ligação não-covalente altamente otimizada entre os 25 compostos da fórmula I e as proteínas de absorção de serotonina serão relativamente menores. Os fatores principais que contribuem com o reconhecimento não-covalente de moléculas pequenas por proteínas e a força de ligação entre elas incluem: Forças de van der Waals, ligações de hidrogênio, ligações iônicas, reorganização molecular, energia de dessolvação de moléculas pequenas, interações hidrofóbicas e, em determinados exemplos, energia de deslocamento para ligandos ligados pré-existentes. Consultar, 30

por exemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman & Gilman, Décima edição, Hardman JG e Limbird LE, eds. McGraw-Hill, 2001 e *The Organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action*, Silverman RB, 2004, Academic Press.

5 Os compostos da presente invenção possuem uma topologia molecular que é muito similar à do Composto 1, uma vez que a troca de deutério por hidrogênio não altera a forma molecular e a troca de ¹³C por ¹²C é conformacionalmente neutra (Holtzer ME et. al., Biophys. J. 2001 80:939). A
10 substituição do deutério causa uma ligeira diminuição no raio de van der Waals (Wade D, Chem. Biol. Interact. 1999 117:191); mas a requerente acredita que tal diminuição não irá reduzir bastante a afinidade de ligação entre a molécula e seu receptor. Além disso, o tamanho ligeiramente menor dos
15 compostos deuterados da presente invenção impede que eles sejam envolvidos em novos embates estéricos indesejáveis com a proteína de ligação em relação ao Composto 1.

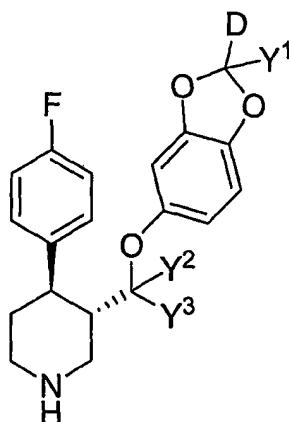
Nem os átomos de deutério nem os átomos de ¹³C nos compostos da presente invenção contribuem significativamente
20 com a ligação do hidrogênio ou as interações iônicas com os receptores de proteínas. Isto ocorre porque a principal ligação de hidrogênio e as interações iônicas formadas pelo Composto 1 com proteínas de absorção de serotonina são mediadas pelos oxigênios, nitrogênios e os hidrogênios
25 ligados com amina dentro do Composto 1. Quaisquer átomos de deutério ligados ao nitrogênio do indol serão trocados rapidamente pelos prótons solventes maciços sob condições fisiológicas. A reorganização da proteína ou o movimento da cadeia lateral serão idênticos entre um composto da presente
30 invenção e o Composto 1. A energia de dessolvação de um composto da presente invenção será equivalente ou menor do que àquela do Composto 1, resultando em uma afinidade de ligação neutra ou aumentada para o receptor; Turowski M et.

al., J. Am. Chem. Soc. 2003 125:13836. A substituição de ^{13}C no lugar de ^{12}C nos compostos da presente invenção não terá nenhuma alteração prática na dessolvação.

Desse modo, um composto da presente invenção retém vantajosamente a ligação substancial a proteínas de absorção de serotonina e é um inibidor ativo de absorção de serotonina.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto isolado de fórmula I:



(I), ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento, ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato, ou um polimorfo do mesmo; em que:

D é deutério;

cada Y (por exemplo, Y¹, Y², Y³) é selecionado independentemente entre deutério ou hidrogênio;

cada hidrogênio é opcionalmente substituído independentemente por deutério; e

cada carbono é opcionalmente substituído independentemente por ^{13}C .

De acordo com uma realização preferida, Y¹ é deutério.

De acordo com uma outra realização preferida, pelo menos um de Y² e Y³ é independentemente deutério. Com mais

preferência, Y² e Y³ são deutério.

Em uma outra realização preferida, cada um de Y1, Y² e Y³ é deutério.

Ainda em uma outra realização preferida, cada átomo
5 de hidrogênio no anel flurofenila é substituído por deutério.
\$\$\$ O termo "composto", tal como aqui empregado, presta-se a incluir pró-medicamentos e sais do pró-medicamento de um composto da presente invenção. O termo também inclui todos os solvatos, hidratos e polimorfos de qualquer um destes acima.
10 A recitação específica de "pró-medicamento", "sal do pró-medicamento", "solvato", "hidrato" ou "polimorfo" em determinados aspectos da invenção descrita neste pedido de patente não será interpretada como uma omissão pretendida dessas formas em outros aspectos da invenção onde o termo
15 "composto" é empregado sem a recitação dessas outras formas.

Um sal de um composto da presente invenção é formado entre um grupo ácido e um grupo básico do composto, tal como um grupo funcional amino, ou um grupo básico e um grupo ácido do composto, tal como um grupo funcional carboxila. De acordo com uma outra realização preferida, o composto é um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.
20

Tal como aqui empregado e a menos que esteja indicado de alguma outra maneira, o termo "pró-medicamento" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar, ou então reagir sob condições biológicas (in vitro ou in vivo) para formar um composto da presente invenção. Os pró-medicamentos só podem se tornar ativos com tal reação sob condições biológicas, ou podem ter atividade em seus formas
25 não-reagidas. Os exemplos dos pró-medicamentos contemplados na presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, os análogos ou os derivados dos compostos de qualquer das fórmulas aqui apresentadas que compreendem porções bio-

hidrolisáveis, tais como amidas bio-hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureidas bio-hidrolisáveis, e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis. Outros exemplos de pró-
5 medicamentos incluem derivados dos compostos de qualquer das fórmulas aqui apresentadas que compreendem porções -NO, -NO₂, -ONO, ou -ONO₂. Os pró-medicamentos podem ser tipicamente preparados empregando métodos bem conhecidos, tais como aqueles descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug
10 Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5^a ed); consultar também Goodman e Gilman, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8^a ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs".

Tal como aqui empregado e a menos que esteja
15 indicado de alguma outra maneira, os termos "amida bio- hidrolisável", "éster bio-hidrolisável", "carbamato bio- hidrolisável", "carbonato bio-hidrolisável", "ureida bio- hidrolisável" e "análogo de fosfato bio-hidrolisável" significam uma amida, éster, carbamato, carbonato, ureida, ou
20 análogo de fosfato, respectivamente, que: 1) não destroem a atividade biológica do composto e não conferem a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como a absorção, a duração da ação, ou o início da ação; ou 2) são eles próprios biologicamente inativos mas são convertidos *in*
25 vivo em um composto biologicamente ativo. Os exemplos de amidas bio-hidrolisáveis incluem, mas sem ficar a eles limitados, amidas de alquila inferior, amidas de α -aminoácidos, amidas do alcóxi acila, e amidas de alquilaminoalquilcarbonila. Os exemplos de ésteres bio-
30 hidrolisáveis incluem, mas sem ficar a eles limitados, ésteres de alquila inferior, ésteres de alcóxi acilóxi, ésteres de alquilacilaminoalquila, e ésteres de colina. Os exemplos de carbamatos bio-hidrolisáveis incluem, mas sem

ficar a eles limitados, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidróxi alquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas, e poliéter aminas.

5 Um sal do pró-medicamento é um composto formado entre um grupo ácido e básico do pró-medicamento, tal como um grupo funcional amino, ou uma base e um grupo ácido do pró-medicamento, tal como um grupo funcional carboxila. Em uma realização preferida, o sal do pró-medicamento é um sal 10 farmaceuticamente aceitável. De acordo com uma outra realização preferida, o contraíon ao pró-medicamento salgável do composto da fórmula I é farmaceuticamente aceitável. Os contraíons farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, os ácidos e bases aqui indicados como sendo apropriados para 15 formar sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os pró-medicamentos e sais do pró-medicamento particularmente favorecidos são aqueles que aumentam a biodisponibilidade dos compostos da presente invenção quando tais compostos são administrados a um mamífero (por exemplo, 20 permitindo que um composto administrado oralmente seja absorvido mais imediatamente no sangue) ou que intensificam a aplicação do composto original a um compartimento biológico (por exemplo, o cérebro ou o sistema nervoso central) em relação à espécie original. Os pró-medicamentos preferidos 25 incluem os derivados onde um grupo que intensifica a solubilidade aquosa ou o transporte ativo através da membrana do intestino é adicionado à estrutura das fórmulas aqui descritas. Consultar, por exemplo, Alexander, J. et. al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, 30 H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; páginas 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland,

1991; páginas 113-191; Digenis, G. A. et. al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2^a ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; páginas 351-385;

5 Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.

O termo "farmaceuticamente aceitável", tal como empregado na presente invenção, refere-se a um componente que está dentro do âmbito do julgamento médico correto, apropriado para ser utilizado no contato com tecidos de seres 10 humanos e de outros mamíferos sem toxicidade imprópria, irritação, resposta alérgica, e outros ainda, e é proporcional com uma relação razoável de benefício/risco. Um "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal atóxico que, quando da administração a um receptor, tem 15 capacidade de formar, direta ou indiretamente, um composto ou uma pró-medicamento de um composto da presente invenção. Um "contraíon farmaceuticamente aceitável" é uma porção iônica de um sal que não é tóxica quando liberada do sal quando da administração a um receptor.

20 Os ácidos geralmente empregados para formar os sais farmaceuticamente aceitáveis aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como bissulfato de hidrogênio, ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico e fosfórico, bem como ácidos orgânicos tais como os ácidos para-tolueno 25 sulfônico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maléico, besílico, fumárico, glucônico, glucurônico, fórmico, glutâmico, metano sulfônico, etano sulfônico, benzeno sulfônico, láctico, oxálico, para-bromofenil sulfônico, carbônico, succínico, cítrico, benzólico e acético, e os ~ 30 ácidos inorgânicos e orgânicos relacionados. Tais sais farmaceuticamente aceitáveis incluem desse modo sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfato, fosfato, monoidrogenfosfato, diidrogenfosfato, metafosfato,

pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidróxi benzoato, metóxi benzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xíleno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidróxi butirato, glicolato, maleato, tartrato, 10 metano sulfonato, propano sulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e sais similares. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem aqueles formados com ácidos minerais tais como o ácido clorídrico e o ácido bromídrico, e especialmente 15 aqueles formados com ácidos orgânicos tais como o ácido maléico.

As bases apropriadas para formar sais farmaceuticamente aceitáveis com grupos funcionais ácidos de pró-medicamentos da presente invenção incluem, mas sem ficar 20 a eles limitadas, hidróxidos de metais alcalinos tais como o sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tais como o cálcio e o magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como o alumínio e o zinco; amônia, e aminas orgânicas, tais como mono, di ou trialquilaminas não-substituídas ou substituídas por hidróxi; diciclohexilamina; 25 tributilamina; piridina; N-metila, N-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis ou tris-(2-hidróxi-alquilaminas inferiores), tais como mono, bis ou tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidróxi-ter-butilamina ou tris-30 (hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alquila inferior-N-(hidróxi alquila inferior) aminas, tais como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos tais como a arginina, a lisina, e

outros ainda.

Tal como empregado na presente invenção, o termo "hidrato" significa um composto que inclui adicionalmente uma quantidade estoquiométrica ou não-estoiqiométrica de água 5 ligada por forças intermoleculares não-covalentes.

O termo "solvato" significa um composto que inclui adicionalmente uma quantidade estoquiométrica ou não-estoiqiométrica de solvente tal como a água, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, ou outros ainda, 10 ligados por forças intermoleculares não-covalentes.

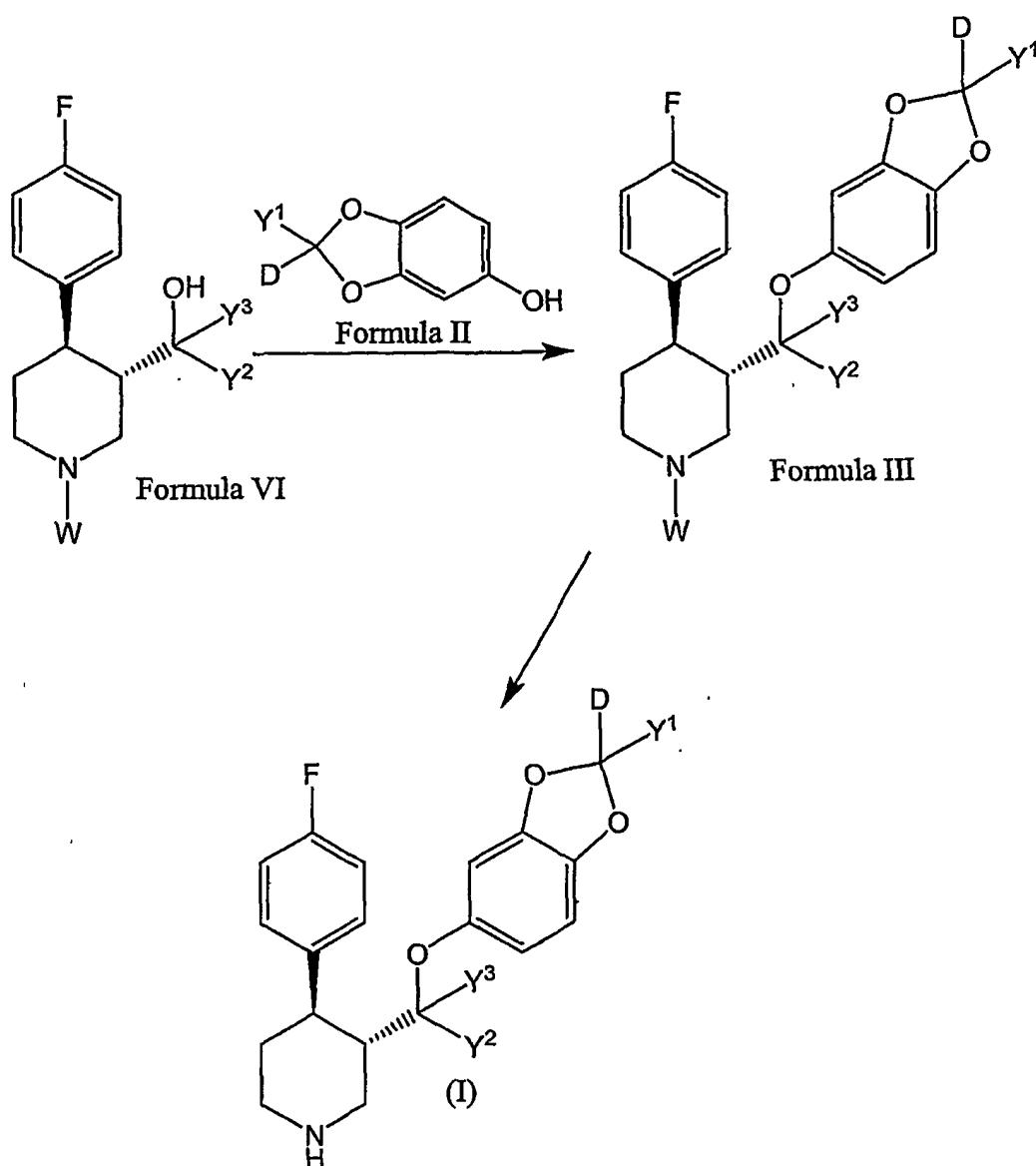
Tal como empregado na presente invenção, o termo "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de um composto ou de um complexo do mesmo que podem ser caracterizadas por um dispositivo físico tal como, por 15 exemplo, padrões de difração em pó de raios X ou por espectroscopia de infravermelho. Polimorfos diferentes do mesmo composto podem exibir propriedades físicas, químicas e/ou espectroscópicas diferentes. As propriedades físicas diferentes incluem, mas não são limitadas à estabilidade (por 20 exemplo, ao calor, à luz ou à umidade), compressibilidade e densidade (importante na formulação e na manufatura do produto), ao higroscopidade, solubilidade e taxas de dissolução e solubilidade (que pode afetar a biodisponibilidade). As diferenças em estabilidade podem 25 resultar de mudanças na reatividade química (por exemplo, oxidação diferencial, de modo que uma forma de dosagem se descolore mais rapidamente quando compreendida por um polimorfo do que quando compreendida por um outro polimorfo) ou características mecânicas (por exemplo, os comprimidos se 30 desintegram em armazenagem enquanto um polimorfo cineticamente favorecido se converte em um polimorfo termodinamicamente mais estável) ou ambas (por exemplo, os comprimidos de um polimorfo são mais suscetíveis à

decomposição em umidade elevada). As diferentes propriedades físicas dos polimorfos podem afetar seu processamento. Por exemplo, um polimorfo pode ser mais propenso a formar solvatos ou pode ser mais difícil de filtrar ou limpar as 5 impurezas do que outro, por exemplo, devido à forma ou à distribuição de tamanho de suas partículas.

Os compostos da presente invenção contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos. Como tal, um composto da presente invenção pode existir como os estereoisômeros 10 individuais (enantiômeros ou diastereômeros), bem como uma mistura de estereoisômeros. Conseqüentemente, um composto da presente invenção irá incluir não somente uma mistura estereoisomérica, mas também os respectivos estereoisômeros individuais substancialmente livres uns dos outros 15 estereoisômeros. O termo "substancialmente livre", tal como empregado na presente invenção, significa que menos de 25% de outros estereoisômeros, de preferência menos de 10% de outros estereoisômeros, com mais preferência menos de 5% de outros estereoisômeros e com a máxima preferência menos de 2% de 20 outros estereoisômeros, estão presentes. Os métodos para a obtenção ou síntese de diastereômeros são bem conhecidos no estado da técnica e podem ser aplicados conforme praticável aos compostos finais ou ao material de partida ou intermediários. Outras realizações são aquelas em que o 25 composto é um composto isolado.

Os compostos da invenção podem ser sintetizados por técnicas bem conhecidas. Os materiais de partida e determinados intermediários utilizados na síntese dos compostos da presente invenção estão disponíveis junto a 30 fontes comerciais ou podem ainda ser sintetizados utilizando reagentes e técnicas conhecidos no estado da técnica, incluindo aqueles esquemas de síntese delineados na presente invenção. Consultar, por exemplo, Christensen JA e Squires

RF, Patente U.S. nº.4.007.196, a Ferrosan; Ward N, Patente U.S. nº. 6.172. 233, a SmithKline Beecham; Liu LT et. al., Patente U.S. nº. 6.833.458 ao Centro de Desenvolvimento para Biotecnologia; Jacewicz VW et. al., Patente U.S. nº. 6.716.985 a SmithKline Beecham; Hoorn HJ et. al., Patente U.S. nº. 6.703.408 à Synthon BCT Technologies; Rossi R et. al., Patente U.S. nº. 6.583.287 a Recordati; Brennan JP, Patente U.S. nº. 6.326.496 a Knoll; Murthy KSK e Rey AW, Patente U.S. nº. 5.962.689 Brantford Chemicals; Adger BM et. al., Patente U.S. nº. 6.066.737 a Chirotech; Lawrie KWM et. al., J. Label. Compd. Radiopharm. 1993 33:777; Willcocks K et. al., J. Label. Compd. Radiopharm. 1993 33:777; Zepp CM, Patente U.S. nº. 5.258. 517 a Sepracor; Czibula, L et. al., Eur. J. Org. Chem. 2004 15:3336; Hughes G et. al., J. Am. Chem. Soc. 2001 123:1004; e Pedidos de Patente U.S. nº. 20030004352, 20030220370, 20040073038, 20040073038, 20030018048 e 20040215020 ; sendo que cada um desses documentos é incorporado na presente invenção a título de referência.



Um método conveniente para produzir um composto da fórmula I é mostrado graficamente no esquema II, em que D representa deutério, cada Y é selecionado independentemente entre hidrogênio ou deutério e W é um grupo de proteção de nitrogênio. Os grupos de proteção de nitrogênio são bem conhecidos no estado da técnica e incluem, mas sem ficar a eles limitados, metila, benzila, benzila substituída, etila, alila; e carbamatos de alquíleno C₁₋₆ tais como o carbamato de fenila, carbamato de fenila substituído, carbamato de benzila, carbamato de benzila substituído, carbamato de vinila ou carbamato de alila. Os grupos protetores preferidos

do nitrogênio são metila, etil benzila, benzila 4-substituída, carbamato de tent-butila, carbamato de benzila, carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de propila, carbamato de vinila e carbamato de alila são preferidos. Os grupos W preferidos incluem metila, etil metila, carbamato de etila, carbamato de vinila, carbamato de alila, carbamato de fenila, carbamato de benzila e carbamato de ter-butila. Os substituintes de benzila apropriados incluem, por exemplo, alquila C₁₋₄ alquila, alquila C₁₋₄-O-, fluoro, cloro e nitro. Cada um dos compostos da fórmula II, III e VI pode ser opcionalmente substituído adicionalmente pelo deutério no lugar de hidrogênio e ¹³C no lugar de ¹²C. Em cada uma das fórmulas II e III, Y¹ é de preferência deutério.

A reação dos compostos da fórmula VI com os compostos da fórmula II pode ser realizada em uma única etapa, por exemplo, pela reação de Mitsunobu (consultar, por exemplo, Mitsunobu O, Synthesis 1981, 1) utilizando uma fosfina apropriada tal como a trifenilfosfina ou a tributilfosfina, entre outros, e azodicarboxilatos tais como, por exemplo, azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de diisopropila azodicarboxilato de dibenzila. Alternativamente, o álcool pode ser convertido em um eletrófilo deslocável, por exemplo, produzindo um éster de sulfato ou ao substituir o oxigênio por um halogênio tal como cloreto, brometo ou iodeto. Os ésteres de sulfato apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, tosilato, mesilato, brosilato, nosilato e trifalato. Uma via preferida para os compostos da fórmula III é a reação dos compostos da fórmula VI, em que W é metila, com cloreto de tionila para obter o cloreto primário, e o deslocamento com o composto da fórmula II sob condições básicas utilizando uma base de metal alcalino tal como sódio ou potássio, por exemplo, na forma de metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

Os compostos da fórmula III em que W é metila ou etila podem ser N-desprotegidos por uma seqüência de duas etapas que envolve primeiramente um cloroformiato (por exemplo, o cloroformiato de fenila, cloroformiato de metila, 5 cloroformiato de etila ou cloroformiato de vinila, entre outros) para N-desalquilar simultaneamente o anel piperidina e para formar o carbamato que corresponde ao cloroformiato utilizado. No caso dos cloroformiatos de alquila ou de arila simples, o carbamato resultante é então hidrolisado com uma 10 base forte, tal como KOH aquoso, para resultar no composto da fórmula I. Os carbamatos de vinila, produzidos ao reagir compostos da fórmula III com o cloroformiato de vinila, podem ser decompostos com ácido, tal como HCl, para resultar no produto da fórmula I. Se W for benzila ou benzila 15 substituída, o composto da fórmula III pode ser N-desprotegido pela hidrogenação, por exemplo, utilizando um catalisador de paládio tal como o metal paládio metálico ou Pd(OH)₂ em carbono junto com o gás hidrogênio ou um doador de hidrogênio alternativo, tal como o ácido fórmico ou formiato 20 de amônio. Se W for carbamato de benzila, ele pode ser desprotegido de uma maneira similar a um grupo benzila ou pode ser removido pela acidólise, por exemplo, utilizando o brometo de hidrogênio. Se W for carbamato de ter-butila, o composto da fórmula III pode ser N-desprotegido pelo 25 tratamento com ácido (por exemplo, cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácido trifluoroacético ou ácido p-tolueno sulfônico). O uso e a remoção de grupos de proteção de nitrogênio são bem conhecidos no estado da técnica e muitos métodos adicionais para proteger e desproteger o 30 nitrogênio do anel de piperidina ficarão evidentes aos elementos versados na técnica de síntese orgânica.

Os compostos da fórmula II podem ser facilmente sintetizados pela hidrólise de ésteres formados pela oxidação

de 5-formil- ou 5-ceto-1,3-benzodioxóis, respectivamente; pela troca do metal halogênio de um 5-halo-1,3-benzodioxol e pelo resfriamento brusco com água; ou pela descarboxilação oxidante dos ácidos de 5-benzodioxol. Consultar, por exemplo,

5 Borzatta V et. al., Pedido de Patente Internacional PCT 2004092106; Kuo L-H et. al., Pedido de Patente norte-americano nº. 2002123655, Requerente do Pedido de Patente Sinon Corporation; Pansegrau PD e Munson BP, Patente U.S. nº. 5.840.997 a Dakota Gasification; e Zambrano JL e Dorta R,

10 Synlett 2003 10:1545. Os benzodioxóis deuterados do precursor da fórmula V estão facilmente disponíveis pelos meios conhecidos no estado da técnica de síntese orgânica. Por exemplo, a reação de um reagente deuterado da metilenação com um catecol apropriado da fórmula IV, tal como 3,4-diidroxibromobenzeno, 3,4-diidroxibenzoaldeído, 1-(3,4-diidroxifenil)-oxo-alcanos ou 1-(3,4-diidroxifenil)-oxo-arenos, resultará no fechamento do anel para o benzodioxol correspondente. Os exemplos de reagentes deuterados apropriados da metilenação incluem, por exemplo, formas mono

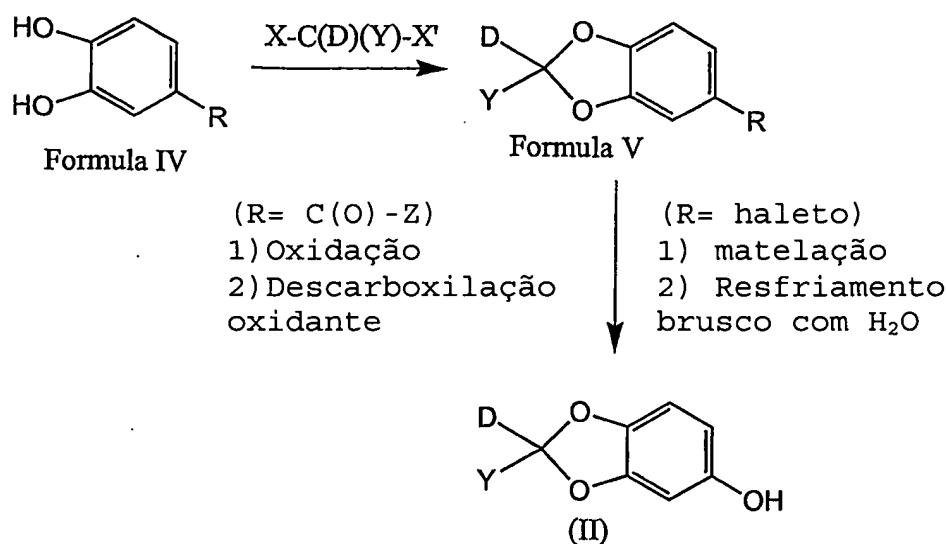
15 e di-deuteradas de dialometanos tais como o diclorometano, o dibromometano, o bromoclorometano ou o diiodometano. A síntese de benzodioxóis a partir dos precursores de catecol (*o*-diidroxifenila) é bem conhecida no estado da técnica e é descrita, por exemplo, por Cabedo N et. al., J. Med. Chem.

20 2001 44:1794; Walz AJ e Sundberg RJ, J. Org. Chem. 2000 65:8001; Orús L et. al., J. Med. Chem. 2002 45:4128; Chang J et. al., Helv. Chim. Acta 2003 86:2239; Moreau A et. al., Tetrahedron 2004 60:6169; e Panseri P et. al., Patente U.S. nº. 5.936.103 concedida à Borregaard Italia. Cada uma das

25 publicações acima mencionadas é incorporada na presente invenção a título de referência.

A patente 5.936.103 apresenta um método eficiente que pode ser adaptado ao diclorodideuterometano facilmente

disponível para produzir os compostos preferidos das fórmulas I e III, em que Y é deutério tal como determinado no esquema III, abaixo.



No esquema III, R representa um haleto, tal como bromo, cloro ou iodo; ou um grupo oxo, tal como formila, metil cetona, etil cetona ou fenil cetona; D é deutério; Y é hidrogênio ou deutério; X e X' são independentemente haleto, tal como bromo, cloro ou iodo; e Z é hidrogênio, uma alquila inferior tal como alquila C_{1-4} ou uma arila tal como fenila ou fenila substituída.

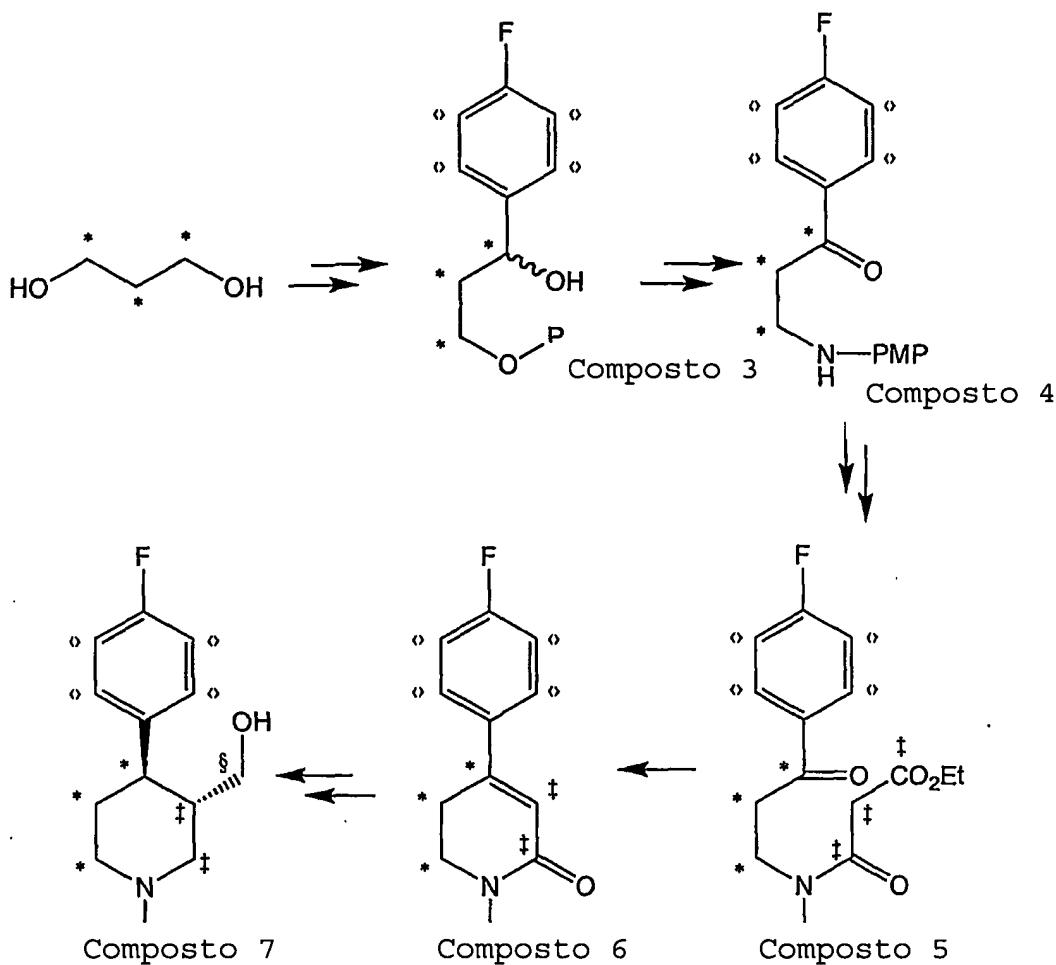
Uma substituição adicional do deutério pode ser realizada nos compostos da fórmula II. Por exemplo, a orto halogenação ao grupo hidroxila, por exemplo, utilizando N-bromossuccinimida em um líquido iônico, seguida pela O-proteção (por exemplo, com um grupo silila tal como trietilsilila ou o ter-butildimetilsilila, entre outros), troca de metal-halogênio e resfriamento brusco do deutério como D_2O ou, alternativamente, a hidrogenação catalítica sob gás deutério, produz o derivado 6-deuterobenzodioxol (consultar, por exemplo, Yadav JS et. al., Adv. Synth. Catal. 2004 346:77; Kirefu T, et. al. J. Label. Compd. Radiopharm.

2001 44:329). Partindo de 1,4-dibromo-2,3-dimetoxibenzeno, a troca de halogênio-deutério por meios similares resulta em 1,2-dimetoxi-3,6-dideuterobenzeno (por exemplo, consultar Albrecht M, *Synthesis* 1996:230). A clivagem dos grupos 5 metóxi, por exemplo, com o tribrometo de boro, seguida pela deuterometilenação tal como descrito acima, resulta em 4,7-dideutero-1,3-benzodioxol substituído por 2-deutério, que pode ser convertido em derivados de 4,7-dideutero da fórmula II por meios conhecidos (consultar, por exemplo, DePriest RN, 10 Patente U.S. nº. 4.940.807 concedida à Ethyl Corporation; Feugeas C, *Bull. Chim. Soc. Fr.* 1964:1982). Outros métodos de substituição aromática apropriados para a incorporação do deutério são conhecidos dos elementos versados na técnica de síntese orgânica.

15 A substituição isotópica em outra parte nos compostos da fórmula II também pode ser realizada pelos meios conhecidos no estado da técnica. Por exemplo, 1,3-propanodiol está comercialmente disponível em numerosas formas isotópicas, por exemplo, 1,3-propanodiol-¹³C₃ (Sigma Aldrich 20 (ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-propanodiol-2-¹³C (Sigma Aldrich (ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-propanodiol-d₈ (C/D/N Isotopes, Pointe-Claire, Quebec, Canadá); e 1,3-propano-2,2-d₂-diol (C/D/N Isotopes, Pointe-Claire, Quebec, Canadá). Esse material de partida é convertido facilmente no composto 4 25 conhecido tal como mostrado abaixo no esquema IV. Por exemplo, a monodesprotonação do diol e a mono-proteção (por exemplo, com um grupo ter-butildimetsilsila), seguida pela oxidação do álcool livre para um aldeído (por exemplo, oxidação de Swern) e a reação com um fluorobenzeno 4-metalado 30 (por exemplo, 4-bromofluorobeneno desprotonado com n-butilílio) produz o composto intermediário 3.

A desproteção do álcool secundário (por exemplo, como um éter de tetraidropirano, pela reação com

diidropirano), a O-desproteção do álcool primário (por exemplo, uma fonte de fluoreto tal como KF em dimetil formamida se a proteção de silila for utilizada), a ativação do álcool primário resultante (por exemplo, como um cloreto 5 utilizando o tetracloreto de trifenilfosfina/carbono) e a reação com p-anisidina, seguida pela oxidação do álcool secundário protegido a uma cetona (por exemplo, oxidação direta do éter de THP utilizando um agente de oxidação do ácido ou remoção hidrolítica do éter de THP seguida pela 10 oxidação), pode ser realizada para produzir o composto 4. A transformação do composto 4 no composto 7 (equivalente à fórmula VI, em que W é ter-butoxicarbonila) é descrita por Hughes G et. al., J. Am. Chem. Soc. 2003 125: 11253. A reação do composto 7 com os compostos da fórmula II e a N- 15 desproteção subsequente para obter os compostos da fórmula podem ser realizadas analogamente à seqüência mostrada no esquema II embora, tal como será reconhecido, sem a necessidade da transformação do grupo n-metila em um carbamato como mostrado no esquema II.



No Esquema IV, P representa um grupo de proteção de oxigênio apropriado conhecido no estado da técnica de síntese orgânica. Os grupos protetores do oxigênio úteis incluem, mas sem ficar a eles limitados a de C₁₋₄ alquíleno, benzila, oximetila C₁₋₂ trisilila C₁₋₆. PMP representa 4-metóxi fenila. Boc representa ter-butilóxi carbonila. Posições moleculares diferentes são etiquetadas para indicar fontes de substituição isotópica potencial: "*" mostra a substituição de ¹³C que resulta do 1,3-propanodiol etiquetado. As posições da piperidina 5 e 6 podem ser etiquetadas por deutério a partir de 1,3-propanodiol, bem como "< >" mostra a

substituição do deutério a partir de 4-bromo-fluorobenzeno etiquetado (por exemplo, os isótopos C/D/N). "‡" indica ^{13}C ou, na posição da piperidina 3, as etiquetas do deutério resultam do malonato de dietila etiquetado (por exemplo, Aldrich); "§" indica que ^{13}C ou as etiquetas de deutério resultam, respectivamente, da execução da instalação do grupo hidroximetila utilizando um grupo acilante etiquetado com ^{13}C tal como o carbonato de dimetila ^{13}C (produzido facilmente a partir de C^{13} fosgênio (por exemplo, Isotec) e metanol) ou pela redução do grupo éster resultante com um doador de "hidreto" deuterado apropriado tal como o deuteroborano (consultar, por exemplo, Kinugawa Y e Kawashima E, Nucleic Acids Res. Suppl. 2002:19; Turecek F e Hanus V, Org. Mass. Spec. 1980 15:8).

Deverá ser reconhecido que qualquer etapa única ou combinação de etapas de etiquetação mostradas no esquema IV são praticáveis. A seqüência e os reagentes sintéticos no esquema IV ilustram o potencial para a ampla incorporação de etiquetas isotópicas estáveis em todos os compostos da fórmula I por meios conhecidos, mas não se prestam a limitar o âmbito da invenção. Outros meios de introduzir as etiquetas isotópicas nos compostos da fórmula I ficarão evidentes aos elementos versados na técnica de química orgânica e abordagens diferentes aos compostos da fórmula I irão permitir ou simplificar a etiquetação de átomos diferentes. Desse modo, a substituição dos carbonos e dos hidrogênios nos compostos da presente invenção por ^{13}C e deutério, respectivamente, estão dentro dos meios do elemento versado na técnica de síntese orgânica.

As abordagens específicas e os compostos mostrados acima não devem ser limitadores. Os métodos adicionais de sintetização dos compostos da fórmula I e seus precursores sintéticos, incluindo aqueles dentro das vias não mostradas

explicitamente nos esquemas da presente invenção, estão dentro dos meios dos químicos versados na técnica. Além das referências sintéticas citadas na presente invenção, os esquemas e os protocolos de reação podem ser determinados 5 pelo elemento versado na técnica através do uso de software de banco de dados com estrutura buscável comercialmente disponível, por exemplo, SciFinder® (divisão CAS da American Chemical Society), STN® (divisão CAS da American Chemical Society), CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL) ou ferramentas 10 de busca da Internet tais como Google® ou bancos de dados de texto tais como o banco de dados da Repartição de Patentes e Marcas dos Estados Unidos.

Os métodos para otimizar as condições da reação, caso necessário minimizar os subprodutos competidores, são 15 conhecidos no estado da técnica. A otimização da reação e a escala ascendente podem vantajosamente utilizar equipamentos de síntese paralelos de alta velocidade e micro-reatores controlados por computador (por exemplo, *Design And Optimization in Organic Synthesis*, 2ª Edição, Carlson R, Ed, 20 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43:406; e as referências nos mesmos).

Os métodos sintéticos descritos na presente invenção também podem incluir adicionalmente etapas tanto antes quanto depois de qualquer uma das etapas descritas nos 25 esquemas II ou III, para adicionar ou remover grupos de proteção apropriados a fim de permitir finalmente a síntese do composto das fórmulas descritas na presente invenção. Os métodos delineados na presente invenção contemplam a conversão dos compostos de uma fórmula em compostos de uma 30 outra fórmula. O processo de conversão refere-se a uma ou mais transformações químicas, que podem ser executadas *in situ* ou com isolamento de compostos intermediários. As transformações podem incluir a reação dos compostos ou dos

intermediários de partida com os reagentes adicionais empregando as técnicas e os protocolos conhecidos no estado da técnica, incluindo aqueles nas referências citadas na presente invenção. Os intermediários podem ser utilizados com 5 ou sem purificação (por exemplo, filtração, destilação, sublimação, cristalização, trituração, extração de fase sólida, cromatografia).

De acordo com uma outra realização, a invenção apresenta um composto intermediário da fórmula II ou da 10 fórmula III, em que cada átomo de hidrogênio e de carbono é substituído opcionalmente pelo deutério e por ^{13}C , respectivamente.

As combinações dos substituintes e das variáveis previstas pela presente invenção são somente aquelas que 15 resultam na formação de compostos estáveis. O termo "estável", tal como empregado na presente invenção, refere-se aos compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir a manufatura e que mantêm a integridade do composto por um período de tempo suficiente para serem úteis para as 20 finalidades detalhadas na presente invenção (por exemplo, formulação em produtos terapêuticos, intermediários para o uso na produção de compostos terapêuticos dos compostos, intermediários isoláveis ou armazenáveis, tratamento de uma doença ou de uma condição responsiva à neurotransmissão 25 intensificada de serotonina).

O termo "isotopólogo" refere-se à espécie que difere de um composto específico da presente invenção somente na composição isotópica de suas moléculas ou íons. Os termos "isotopólogo mais leve" e "isotopólogo de átomo mais leve" 30 tal como empregado na presente invenção, referem-se à espécie que difere de um composto da presente invenção que comprehende um ou mais átomos isotópicos leves de ^1H ou ^{12}C nas posições ocupadas por um deutério ou ^{13}C no composto específico da

presente invenção. Para as finalidades da presente invenção, ¹¹C não é denominado como um isótopo de carbono leve.

Um composto específico da presente invenção também pode ser denominado como um "composto isotópico de átomo pesado" para ser distinguido de seus isotopólogos mais leves ao discutir as misturas de isotopólogos. Isto ocorre porque um composto específico e todos seus isotopólogos mais leves, com exceção do Composto 1, são compostos da fórmula I.

A terminologia de nomeação de produtos químicos pode ser complexa e nomes químicos diferentes podem ser sempre razoavelmente aplicados à mesma estrutura. Para evitar qualquer confusão, o "Composto 1" refere-se à forma de base livre do agente inibidor da reabsorção de serotonina ativa da droga aprovada pelo FDA nos NDAs nº. 020710 e 020936.

Deverá ser reconhecido que muitos átomos que ocorrem geralmente em sistemas biológicos existem naturalmente como misturas de isótopos. Desse modo, o Composto 1 comprehende inherentemente quantidades pequenas de isotopólogos e/ou deuterados contendo ¹³C deuterado. A presente invenção distingue tais formas que têm quantidades menores de tais isotopólogos de seu âmbito uma vez que o termo "composto" tal como empregado na presente invenção refere-se a uma composição da matéria que é predominantemente um isotopólogo específico. Um composto, tal como definido na presente invenção, nas realizações, contém menos de 10%, de preferência menos de 6%, e com mais preferência menos de 3% de todos os isotopólogos restantes, incluindo o Composto 1. As composições de importância que podem conter mais de 10% de todos os isotopólogos específicos restantes combinados são denominadas na presente invenção como misturas e devem satisfazer os parâmetros determinados abaixo. Esses limites da composição isotópica e todas as referências à composição isotópica na presente invenção referem-se unicamente à forma

de base ativa e livre do composto da fórmula I e não incluem a composição isotópica de porções hidrolisáveis dos pró-medicamentos ou dos contraíons, sendo que alguns deles, tais como o cloreto e o brometo, existem naturalmente como 5 misturas que compreendem porcentagens substanciais de isótopos múltiplos.

O termo "átomo pesado" refere-se aos isótopos de um peso atômico mais elevado do que o isótopo predominante de ocorrência natural.

10 O termo "átomo pesado estável" refere-se aos átomos pesados não-radioativos.

"²H" e "D" referem-se ao deutério.

"Estereoisômero" refere-se aos enantiômeros e aos diastereômeros.

15 "N°." refere-se aos números.

"PDE" refere-se à fosfodiesterase específica de monofosfato de guanosina cíclico.

"cGMP" refere-se ao monofosfato de guanosina cíclico.

20 "5'-GMP" refere-se a guanosina-5'-monofosfato.

"cAMP" refere-se ao monofosfato de adenosina cíclica.

"5'-AMP" refere-se a adenosina-5'-monofosfato.

"PM" refere-se a metabolizante pobre.

25 "EM" refere-se a metabolizante extensivo.

"AIBN" refere-se a 2,2'-azobis(isobutironitrilo).

"Boc" refere-se a ter-butóxi carbonila.

"PMP" refere-se a 4-metóxi fenila.

30 "DHP" refere-se a diidropirano.

"THP" refere-se a tetraidropirano

"THF" refere-se a tetraidrofurano.

"DMF" refere-se a N,N-dimetil formamida.

"DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetila.

"Alquíleno" refere-se a um grupo alquila linear, ramificado ou parcial ou completamente cíclico que pode conter um ou mais graus de insaturação na forma de ligações 5 cis, trans, ou cis, trans duplas misturadas ou ligações triplas.

"aq." refere-se a aquoso.

"h" refere-se a horas.

"min" refere-se a minutos.

10 "ter" refere-se a terciário.

"salmoura" refere-se ao cloreto de sódio aquoso saturado.

"US" refere-se aos Estados Unidos da América.

"FDA" refere-se a Food and Drug Administration.

15 "NDA" refere-se a New Drug Application.

"AUC" refere-se à área sob a curva da concentração de plasma-tempo.

CYP3A4 refere-se à isoforma 3A4 da oxidase do citocromo P450.

20 "MC-4R" refere-se ao receptor de melanocortina-4 humana.

"5-HT" refere-se à 5-hidróxi triptamina ou à serotonina.

25 "NEP" refere-se à endopeptidase neutra (EC 3.4.24.11).

"HMG-CoA" refere-se à 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A.

"ETA" refere-se aos receptores do subtipo A de endotelina.

30 "ETB" refere-se aos receptores do subtipo B de endotelina.

"SSRI" refere-se ao inibidor seletivo da reabsorção de serotonina.

"PPAR" refere-se ao receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo.

"Ed." refere-se a editor.

A invenção apresenta adicionalmente composições que
5 compreendem uma mistura de um composto da presente invenção e de seus isotopólogos mais leves. Essas misturas podem ocorrer, por exemplo, simplesmente como o resultado de uma ineficácia na incorporação de um isótopo em uma determinada posição; troca intencional ou inadvertida de prótons para o
10 deutério, por exemplo, troca do solvente em massa para o deutério unido ao heteroátomo; ou misturas intencionais de compostos puros.

Em uma realização, tais misturas compreendem pelo menos aproximadamente 50% do composto isotópico do átomo pesado (isto é, menos de aproximadamente 50% de isotopólogos mais leves). É mais preferível uma mistura que compreende pelo menos 80% do composto isotópico do átomo pesado. É da máxima preferência uma mistura que compreende 90% do composto isotópico do átomo pesado.

20 Em uma realização alternativa, a mistura compreende um composto da fórmula I e seus isotopólogos mais leves em proporções relativas de modo que pelo menos aproximadamente 50%, de preferência pelo menos 80%, com mais preferência pelo menos 90%, ainda com mais preferência pelo menos 95% e com a
25 máxima preferência pelo menos 98% dos compostos em uma dita mistura compreendam um isótopo de átomo pesado em cada posição que contém um isótopo de átomo pesado estável no composto isotópico do átomo pesado. O que segue exemplifica esta definição. Um composto hipotético da invenção contém o
30 deutério nas posições Y¹, Y² e Y³. Uma mistura que compreende este composto e todos os seus isotopólogos potenciais mais leves e a proporção relativa de cada um deles são indicados na tabela abaixo.

Tabela 1

Composto	Y ¹	Y ²	Y ³	Amt Relativa
Isotopólogo 1	D	D	H	15%
Isotopólogo 2	D	H	D	14%
Isotopólogo 3	H	D	D	13%
Isotopólogo 4	D	H	H	6%
Isotopólogo 5	H	D	H	5%
Isotopólogo 6	H	H	D	4%
Isotopólogo 7	H	H	H	3%
% de compostos que compreendem um isótopo na posição indicada	(40%+15%+1 4%+6%) = 75%	(40%+15%+1 3%+5%) = 73%	(40%+14%+1 3%+4%) = 72%	

A partir da tabela pode ser observado que o composto mais os isotopólogos mais leves 1, 2 e 4 compreendem o isótopo deutério na posição Y¹. Esses compostos estão presentes na mistura em quantidades relevantes de 40%, 15%, 14% e 6%. Desse modo, 75% da mistura compreende o isótopo em Y¹ que está presente no composto. O composto mais os isotopólogos mais leves 1, 3 e 5 compreendem o isótopo deutério na posição Y². Estes compostos estão presentes na mistura em quantidades relevantes de 40%, 15%, 13% e 5%. Desse modo, 73% da mistura compreende o isótopo em Y² que está presente no composto. O composto mais os isotopólogos mais leves 2, 3 e 6 compreendem o isótopo deutério na posição Y³. Estes compostos estão presentes na mistura em quantidades relevantes de 40%, 14%, 13% e 4%. Desse modo, 71% da mistura compreende o isótopo em Y³ que está presente no composto. Conseqüentemente, esta mistura compreende um composto e seus isotopólogos mais leves em proporções relativas de modo que 71% dos compostos em uma dita mistura compreendem um isótopo em cada posição que contém um isótopo de átomo pesado estável no composto isotópico completo.

A invenção também apresenta composições que compreendem uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas I, II ou III ou um sal do mesmo; ou uma pró-medicamento ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um solvato, um hidrato ou um polimorfo do mesmo, se for

aplicável; um veículo aceitável. O(s) veículo(s) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de ser(em) compatível(is) com os outros ingredientes da formulação.

Em uma realização preferida, a invenção apresenta 5 uma composição que compreende um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável, um pró-medicamento ou sal farmaceuticamente aceitável do pró-medicamento do mesmo; ou um solvato, um hidrato ou um polimorfo de qualquer um destes acima e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a dita 10 composição é formulada para o uso farmacêutico ("uma composição farmacêutica"). Um "veículo farmaceuticamente aceitável" é um veículo que é compatível com os outros ingredientes da composição e não deletério ao receptor do mesmo nas quantidades tipicamente empregadas nos 15 medicamentos.

Os veículos, os adjuvantes e os veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não sem ficar a eles limitados, trocadores de íons, alumina, 20 estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tais como a albumina do soro humana, substâncias tamponadoras tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como o sulfato de 25 protamina, fosfato dissódico hidrogenado, fosfato de potássio hidrogenado, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias baseadas em celulose, polietileno glicol, carbóxi metil celulose sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de 30 bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

As composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas apropriadas para administração oral, retal, nasal

tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Em determinadas realizações, o composto das fórmulas na presente invenção é administrado transdermalmente 5 (por exemplo, utilizando um emplastro transdermal ou técnicas iontoforéticas). Outras formulações podem convenientemente ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, comprimidos e cápsulas de liberação prolongada e em lipossomas e podem ser preparadas por todos os métodos bem 10 conhecidos no estado da técnica de farmácia. Consultar, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadélfia, PA (17^a ed. 1985).

Tais métodos de preparação incluem a etapa de colocar em associação com a molécula a ser administrada 15 ingredientes tais como o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições são preparadas ao colocar em associação uniforme e intimamente os ingredientes ativos com veículos líquidos, lipossomas ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então se 20 necessário moldar o produto.

Em determinadas realizações preferidas, o composto é administrado oralmente. As composições da presente invenção apropriadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas tais como cápsulas, saquinhos ou 25 comprimidos, sendo que cada uma contém uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou em um líquido não-aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou um emulsão líquida de água-em-óleo ou 30 acondicionadas em lipossomas e como um bolus, etc. As cápsulas de gelatina mole podem ser úteis para conter tais suspensões, que podem aumentar vantajosamente a taxa de absorção do composto.

Um comprimido pode ser produzido por compressão ou por moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados ao comprimir em uma máquina apropriada o ingrediente ativo em 5 uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, misturados opcionalmente com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente ativo de superfície ou dispersante. Os comprimidos moldados podem ser feitos ao moldar em uma máquina apropriada uma mistura do composto 10 pulverizado umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou marcados e podem ser formulados para obter nos mesmos uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo. Os métodos de formulação de tais composições de liberação lenta ou 15 controlada de ingredientes farmaceuticamente ativos, tais como aqueles na presente invenção e outros compostos conhecidos no estado da técnica, são conhecidos no estado da técnica e descritos em diversas patentes norte-americanas concedidas, sendo que algumas incluem, mas sem ficar a elas 20 limitadas, as Patentes U.S. nº. 4.369.172; e 4.842.866; 5.807.574; e as referências citadas nas mesmas. Os revestimentos podem ser utilizados para a aplicação dos compostos ao intestino (consultar, por exemplo, as Patentes U.S. nº. 6.548.084, 6.638.534, 5.217.720 e 6.569.457, 25 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663 e as referências citadas nas mesmas) ou podem ser não-erodíveis e destinados a permitir a liberação de um agente ativo por extrusão (consultar, por exemplo, a Patente U.S. nº. 6.706.283). Cada uma destas patentes é incorporada na presente invenção a título de 30 referência.

No caso de comprimidos para o uso oral, os veículos que são utilizados geralmente incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como o estearato de

magnésio, também são tipicamente adicionados. Para a administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e o amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são administradas oralmente, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Caso desejado, alguns agentes adoçantes e/ou flavorizantes e/ou corantes podem ser adicionados. Tensoativos tais como o lauril sulfato de sódio podem ser úteis para intensificar a dissolução e a absorção.

As composições apropriadas para a administração tópica incluem losangos que compreendem os ingredientes em uma base aromatizada, geralmente a sacarose e acácia ou tragacanto; e pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte, tais como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

As composições apropriadas para a administração parenteral incluem soluções para injeção aquosas e não-aquosas estéreis que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que resultam na formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões aquosas e não-aquosas estéreis que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos lacrados, e podem ser armazenadas em uma condição seca congelada (lioofilizada) que requer somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. As soluções e as suspensões para injeção improvisadas podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

Tais soluções para injeção podem estar na forma, por exemplo, de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com as técnicas conhecidas no estado da técnica utilizando agentes

de dispersão ou de umidificação apropriados (tal como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. O preparado injetável estéril também pode ser uma solução ou uma suspensão injetável estéril em um diluente ou em um solvente 5 não-tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e os solventes aceitáveis que podem ser empregados são incluídos o manitol, a água, a solução de Ringer e a solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos estéreis e fixos são 10 empregados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para esta finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, tais como o ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de 15 injetáveis, tais como os óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como o azeite de oliva ou o óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas também podem conter o diluente ou o dispersante de álcool de cadeia longa tal como Ph. Helv ou um 20 álcool similar.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas na forma de supositórios para a administração retal ou vaginal. Essas composições podem ser preparadas ao misturar um composto da fórmula I com um 25 excipiente não-irritante apropriado que seja sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal e portanto irá derreter no reto para liberar os componentes ativos. Tais materiais incluem, mas sem ficar a eles limitados, manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno 30 glicóis.

A administração tópica das composições farmacêuticas da presente invenção é especialmente útil quando o tratamento desejado envolve as áreas ou os órgãos

facilmente acessíveis pela aplicação tópica. Para a aplicação tópica à pele, a composição farmacêutica será formulada com uma pomada apropriada que contém os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um veículo. Os veículos para a 5 administração tópica dos compostos da presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados, óleo mineral, petróleo líquido, petróleo branco, propileno glicol, composto de polioxipropileno e polioxietíleno, cera emulsificante e água. Alternativamente, a composição farmacêutica pode ser 10 formulada com uma loção ou um creme apropriado que contém o composto ativo suspenso ou dissolvido em um veículo. Os veículos apropriados incluem, mas sem ficar a eles limitados, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, ésteres cetílicos de cera, álcool cetearílico, 2- 15 octildodecanol, álcool benzílico e água. As composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser aplicadas topicamente ao trato intestinal inferior por meio de formulação retal de supositório ou em uma formulação de enema apropriada. Os emplastros transdermais tópicos e a 20 administração iontoporética também são incluídos na presente invenção.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por aerossol nasal ou por inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem 25 conhecidas no estado da técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando o álcool benzílico ou outros conservantes apropriados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes 30 solubilizantes ou dispersantes conhecidos no estado da técnica. Tal administração é conhecida como sendo eficaz com as drogas para disfunção erétil: Rabinowitz JD e Zaffaroni AC, Patente U.S. nº. 6.803.031, concedida à Alexza Molecular

Delivery Corporation.

A aplicação dos agentes terapêuticos em questão pode ser local, para ser administrada no local de interesse. Várias técnicas podem ser utilizadas para aplicar as 5 composições farmacêuticas em questão no local de interesse, tais como injeção, uso de cateteres, trocartes, projéteis, gel plurônico, stents, polímeros de liberação prolongada de droga ou outro dispositivo que forneça acesso interno.

Desse modo, de acordo com uma outra realização, um 10 composto da fórmula I pode ser incorporado em uma composição farmacêutica para revestir um dispositivo médico implantável, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, stents ou cateteres. Os revestimentos apropriados e a preparação geral de dispositivos implantáveis revestidos 15 são descritos nas patentes U.S. nº. 6.099.562; 5.886.026 e 5.304.121. Os revestimentos são materiais poliméricos tipicamente biocompatíveis, tais como um polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietileno glicol, ácido poliláctico, acetato de etileno vinila, e as 20 misturas dos mesmos. Os revestimentos são opcionalmente adicionalmente cobertos por um revestimento apropriado de fluorossilicone, polissacarídeos, polietileno glicol, fosfolipídios ou combinações dos mesmos para fornecer características de liberação controlada na composição. Os 25 revestimentos para dispositivos invasivos devem ser incluídos dentro da definição do veículo, do adjuvante ou do veículo farmaceuticamente aceitável, uma vez que esses termos são utilizados na presente invenção.

De acordo com uma outra realização, a invenção 30 apresenta um método de revestimento de um dispositivo médico implantável, o qual compreende a etapa de colocação do dito dispositivo em contato com a composição de revestimento descrita acima. Ficará óbvio aos elementos versados na

técnica que o revestimento do dispositivo irá ocorrer antes do implante em um mamífero.

De acordo com uma outra realização, a invenção apresenta um método de impregnação ou preenchimento de um dispositivo de liberação de droga implantável, o qual compreende a etapa de colocação do dito dispositivo de liberação de droga em contato com um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica da presente invenção. Os dispositivos de liberação de droga implantáveis incluem, mas 10 sem ficar a eles limitados, cápsulas de polímero ou balas biodegradáveis, cápsulas de polímero difundíveis, não-degradáveis e pastilhas de polímero biodegradáveis.

De acordo com uma outra realização, a invenção apresenta um dispositivo médico implantável revestido com um 15 composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica da presente invenção, de modo que o dito composto seja terapeuticamente ativo.

De acordo com uma outra realização, a invenção apresenta um dispositivo de liberação de droga implantável 20 impregnado com ou contendo um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica da presente invenção, de modo que o dito composto seja liberado a partir do dito dispositivo e seja terapeuticamente ativo.

Onde um órgão ou um tecido são acessíveis por causa 25 de sua remoção do paciente, tal órgão ou tecido pode ser banhado em um meio contendo uma composição farmacêutica da presente invenção, uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser pincelada no órgão ou uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser aplicada em 30 qualquer outra maneira conveniente.

A presente invenção apresenta adicionalmente composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da fórmula I, em combinação com uma quantidade

eficaz de um ou mais agentes terapêuticos secundários úteis para o tratamento ou a prevenção de uma condição selecionada entre depressão, hipertensão, distúrbio de ansiedade generalizado, fobias, síndrome do estresse pós-traumático, 5 distúrbio de personalidade de evitação, disfunção sexual; distúrbios alimentares incluindo bulimia, anorexia nervosa e voracidade alimentar; obesidade, dependências químicas, cefaléia em cacho, enxaqueca; dor, incluindo dor neuropática, nefropatia diabética, dor pós-operatória, distúrbios de dor 10 psicogênicos e síndrome da dor crônica; Mal de Alzheimer, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico com ou sem agorafobia, distúrbios da memória, mal de Parkinson, distúrbios endócrinos, vasoespasmos, ataxia cerebelar, distúrbios do trato gastrointestinal, sintomas negativos da 15 esquizofrenia, tensão pré-menstrual, síndrome de fibromialgia; incontinência urinária, incluindo a incontinência por estresse; Síndrome de Tourette, tricotilomania, cleptomania, impotência masculina, câncer, hemicrania e cefaléia paroxissomal crônica em um mamífero, 20 distúrbios respiratórios relacionados ao sono, déficits cognitivos devido ao envelhecimento, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, doenças neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedade, agressividade e estresse, distúrbios de termo-regulação, doença respiratória, 25 distúrbio bipolar, psicose, distúrbio do sono, mania, mania aguda, distúrbio de bexiga, distúrbio genitourinário, tosse, vômito, náusea e distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maníaco-depressiva, distúrbio de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, enfarto do 30 miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, disforia, depressão pós-parto, fobia social, distúrbios de comportamento agressivo, distúrbios de controle de impulso, distúrbio de personalidade

fronteiriça, distúrbios de déficit de atenção sem hiperatividade, Síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo do cordão espinal, coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência induzida pela AIDS, 5 espasmos musculares, convulsões, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, lesões neuronais hipoglicêmicas, lesão ocular e retinopatia, edema cerebral, discinesia tardia e déficits cerebrais subseqüentes à cirurgia cardíaca de desvio e enxerto, distúrbios afetivos, distúrbios do humor, 10 agorafobia sem histórico de síndrome do pânico, distúrbio do estresse agudo, autismo, discinesia, distúrbio distímico; obesidade devido a causas genéticas ou ambientais, doença do ovário policísitico, craniofaringeoma, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, diabetes tipo II, deficiência do 15 hormônio do crescimento e Síndrome de Turner; secreção ou produção de citocina pró-inflamatória excessiva ou indesejada, jet lag, insônia, hiperinsônia, enurese noturna, síndrome das pernas inquietas, eventos vaso-oclusivos, hiperglycemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, 20 hipertrigliceridemia, diabetes, resistência à insulina, danificaram de glicose alterado, condições de tolerância à glicose alteradas (IGT), condições de plasma em jejum alteradas, glomerulosclerose, síndrome X, a doença cardíaca coronariana, angina pectoris, restenose vascular, disfunção 25 endotelial, conformidade vascular alterada ou falha cardíaca congestiva; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Também dentro do âmbito da presente invenção estão englobadas as composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal farmaceuticamente aceitável de uma pró-medicamento do mesmo; ou um solvato, um hidrato ou um polimorfo do mesmo; em combinação com uma quantidade eficaz de um segundo agente

terapêutico útil para reduzir os efeitos colaterais do Composto 1, para intensificar ou potencializar a atividade do Composto 1 ou para aumentar a duração da ação farmacológica do Composto 1; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 Os agentes terapêuticos adicionais úteis em combinação com os compostos da presente invenção incluem, mas sem ficar a eles limitados: Antagonista 5-HT_{1a} ou ligando; um antagonista do receptor NK₁; um antagonista do receptor de serotonina; 2-amino-4,5,6,7-teraidro-6-propilamino-10 benzotiazol (pramipexol), o enantiômero (+) ou (-) do mesmo; um agente anticonvulsivante de sulfamato; um precursor ou uma pró-medicamento de serotonina ou um intermediário na biossíntese de serotonina; agonistas e antagonistas seletivos de um ou ambos os receptores de 5-HT_{1a} e 5-HT_{1d}; uma composição que contém dimetilaminoetanol (DMAE), ácidos graxos ômega 3, betaína, proantocianidinas oligoméricas, ácido fólico, vitaminas C, E, B12, B6, B5 e betacaroteno e minerais (cálcio, magnésio, zinco e selênio); naltrexona; ciclobenzaprina ou metabólitos dos mesmos, olanzapina; 15 olanzapina-N-óxido; 2-hidroximetilolanzapina; um antipsicótico atípico; tramadol; um inibidor de reductase de aldose ou uma pró-medicamento do mesmo; 1-treo-metilfenidato; um inibidor de fosfodiesterase do tipo III, tipo IV, tipo III-tipo IV misturado ou tipo V, ou um éster, amido, pró-20 medicamento, metabólito ativo ou uma combinação dos mesmos; um agente estrogênico de indol substituído; (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azaciclo[3.1.0]hexano; ácido fólico; tetraidrofolato de metila; WAY 100635; betaxolol; (R)-3-N,N-diciclobutilamino-8-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopirano-5-25 carboxamida (2R,3R)-tartrato monoidratado; R-tofisopam; N-acetyl-serotonina; um agonista de dopamina específico de DRD2; um antagonista do receptor de 5HT₄; nalmefene; moxonidina; mirtazapina; cromo; um inibidor seletivo de 30

ciclooxygenase-2; um antagonista do receptor de ciclooxygenase de 5HT_{2A}; um antagonista do receptor de CB₁; um antagonista do receptor de MCH-1R; uma pirimidopirimidina tetra-substituída; um ligando seletivo do receptor de 5 dopamina D₄; trimebutina, fedotozina e as misturas das mesmas; um agonista parcial do receptor de NMDA; um antagonista do receptor de NMDA; um inibidor de colinesterase; um inibidor de GSK-3; um ligando de alfa-2-delta ou um pró-medicamento do mesmo; um extrato de kava; um inibidor da reabsorção de norefinefrina; um corticosteróide; um imunossupressor não-esteroidal dependente de imunofilina; N-desmetilclozapina; (R)-2,3-benzodiazepina como descrito no Pedido de Patente norte-americano nº. 20040224943; um inibidor da sintase de óxido nítrico neuronal seletivo; modafinil; um antagonista seletivo de oxitocina; um antagonista do receptor de nicotina; um antagonista do receptor de A2a de adenosina; um antagonista do receptor de 5-HT_{2C}; um potencializador do receptor de AMPA; um agonista parcial de nicotina; irindalona; um ligando do receptor delta opióide; um secretagogo do hormônio do crescimento; p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida e seus metabólitos; um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos ditos agentes terapêuticos adicionais; ou as combinações de dois ou mais destes acima.

Os exemplos de antagonistas e ligandos de 5-HT_{1A} incluem, mas sem ficar a eles limitados a alprenolol, WAY 100135, WAY 100635, espiperona, pindolol, (S)-UH-301, penbutolol, propranolol, tertatolol; (R)-5-carbamoil-8-fluoro-3-N,N-amino-dissubstituído-3,4-diidro-2H-1-benzopirano; e aqueles descritos nas Patentes U.S. nº. 5.776.969; 5.958.429; 6.136.861; 6.656.951; 6.780.860; 6.815.448; 6.821.981; 6.861.427; 6.894.053; e no Pedido de patente norte-americano nº. 20050085475.

Os exemplos de antagonistas do receptor de NK₁ incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos nas patentes U.S. nº. 6.162.805; 6.878.732; no Pedido de patente norte-americano 20050137208; assim como os agentes penetrantes do SNC com capacidade de inibir o bater com o pé tapping induzido pelo agonista do receptor de NK₁ em gerbos, ou de atenuar as vocalizações induzidas pela separação por filhotes de porquinho-da-índia.

Os exemplos de agentes anticonvulsivantes de sulfamato incluem, mas sem ficar a eles limitados, topiramato e aqueles descritos e citados pela Patente U.S. nº. 5.384.327.

Os exemplos de precursores ou pró-medicamentos de serotonina, e os intermediários na biossíntese de serotonina incluem, mas sem ficar a eles limitados, L-triptofano, L-5-hidroxitriptofano, N-benziloxicarbonil-5-benziloxicarboniloxi-L-triptofil-L-aspartato de dietila, N-benziloxicarbonil-5-hidróxi-L-triptofanoilaspartato de dibenzila, ácido 5-hidróxi-L-triptofil-L-aspártico triidratado, N-benziloxicarbonil-5-hidróxi-L-triptofil-L-glutamato de dietila, 5-hidróxi-L-triptofil-L-cloridreto de glutamato de dietila, L-benziloxicarbonil-5-hidroxitriptofil-L-glutamato de dibenzila, ácido 5-hidróxi-L-triptofil-L-glutâmico, éster de N-benziloxicarbonil-5-hidróxi-L-triptofano, éter pentaclorofenílico de N-benziloxicarbonil-5-hidróxi-L-triptofil-L-tirosina, N-acetil-5-hidróxi-L-triptofano, éster metílico de N-acetil-5-hidróxi-L-triptofil-L-tirosina, éster metílico de n-acetil-5-hidróxi-L-triptofil-5-hidróxi-L-triptofano, 5-hidróxi-L-triptofil-L-hidrato de alanina, 5-hidróxi-L-triptofano-L-valina, 5-hidróxi-L-triptofil-L-leucina, 5-hidróxi-L-triptofil-L-prolina, 5-hidróxi-L-triptofil-L-fenilalanina, 5-hidróxi-L-triptofil-5-hidróxi-L-triptofano, 5-hidróxi-L-triptofil-L-triptofano, 1-

5-hidroxitriptofil-L-serina, 5-hidróxi-L-triptofil-L-arginina, 5-hidróxi-L-triptofilglicina, ácido 5-hidróxi-1-triptofil-gama-aminobutírico, 5-hidróxi-L-hidrato de triptofanoamida, éster metílico de 5-hidróxi-L-triptofil-L-histidina, éster benzílico de L-5-hidroxitriptofano, éster benzílico de N-benziloxicarbonil-5-hidróxi-L-triptofil-5-hidróxi-L-triptofano, hemihidrato de 5-hidróxi-L-triptofil-5-hidróxi-L-triptofano, inosinato de 5-hidroxitriptofano, sal de teofilina (DL) de 5-hidroxitriptofano, e as combinações dos mesmos.

Os exemplos de agentes antipsicóticos atípicos incluem, mas sem ficar a eles limitados, risperidona, clozapina, seroquel, sertindol, ziprasidona, zotepina, olanzapina, iloperidona, Org 5222, melperona, amperozida, SM-9018, JL-13, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os exemplos de inibidores de reductase de aldose incluem, mas sem ficar a eles limitados, fidarestat, epalrestat, minalrestat, SPR-210 e zenarestat ou zopolrestat ou um pró-medicamento dos mesmos.

Os exemplos de agonistas e de antagonistas de um ou de ambos os receptores seletivos de 5-HT_{1a} e 5-HT_{1d} incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos na Patente U.S. nº. 6.562.813.

Os exemplos de inibidores de fosfodiesterase do tipo III incluem, mas sem ficar a eles limitados, bipiridinas tais como a amrinona, milrinona e olprinona; anagrelide, bemoradan, ibudilast, isomazol, lixazinona, motapizona, olprinona, ftalazinol, pimobendan, quazinona, siguazodan e trequinsin.

Os exemplos de bloqueadores de canal de cálcio incluem, mas sem ficar a eles limitados, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina e

verapamil.

Os exemplos de inibidores de fosfodiesterase do tipo III-tipo IV misturados incluem, mas sem ficar a eles limitados, anagrelide, bemoradan, ibudilast, isomazole, 5 lixazinone, motapizona, olprinona, ftalazinol, pimobendan, quazinona, siguazodan e trequinsin.

Os exemplos de inibidores de fosfodiesterase do tipo IV incluem, mas sem ficar a eles limitados, pirrolidinonas, em particular rolipram; quinazolinedionas, 10 derivados de xantina, fenil etil piridinas, teraidropirimidonas, derivados de diazepina, carbamatos de oxima, naftiridinonas, benzofuranos, derivados de naftaleno, derivados de purina, imidazolidinonas, cicloexano ácidos carboxílicos, benzamidas, piridopiridazinonas, benzotiofenas, 15 etazolato, S-(+)-glaucina, compostos de fenila substituídos e compostos de bifenila substituídos tal como descrito adicionalmente na Patente U.S. nº. 6.403.597.

Os exemplos de inibidores de fosfodiesterase do tipo V incluem, mas sem ficar a eles limitados, sildenafil, 20 vardenafil, tadalafil, zaprinast, dipiridamol, 3-isobutil-8-(6-metóxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-diidro-purina-2,6-diona; e aqueles descritos nos Pedidos de patentes norte-americanos nº. 20030055070; 20040044005; 20030139429.

Os exemplos de agentes estrogênicos de indol substituídos incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles aqui descritos e citados pela Patente U.S. nº. 6.369.051.

Um exemplo de um agonista de dopamina específico de DRD2 inclui, mas sem ficar a ela limitado, a bromocriptina.

Os exemplos de antagonistas do receptor de 5HT₄ 30 incluem, mas sem ficar a eles limitados, A-85380, SB 204070, SB 207226, SB 207058, SB 207710, SB 205800, SB 203186, SDZ 205557, N 3389, FK 1052, SC 56184, SC 53606, DAU 6285, GR 125487, GR 113808, RS 23597, RS 39604, LY-353433 e R 50595.

Os exemplos de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 incluem, mas sem ficar a eles limitados, celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, tilmacoxib, cimicoxib e aqueles aqui descritos e citados 5 pelos Pedidos de patentes norte-americanos nº. 20050080084 e 20050085477.

Os exemplos de antagonistas do receptor de 5-HT_{2A} incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos e citados pelo Pedido de patente norte-americano nº. 10 20050070577.

Os exemplos de antagonistas do receptor CB1 incluem, mas sem ficar a eles limitados, rimonabant e aqueles aqui descritos e citados pelos Pedidos de patentes norte-americanos nº. 20040248956, 20050009870, 20050014786, 15 20050054659, 20050080087 e 20050143381 .

Os exemplos de antagonistas seletivos do receptor de Mch-1r incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles aqui descritos e citados pelos Pedidos de patentes borte-americanos nº. 20050009815 e 20050026915 .

20 Os exemplos de pirimidopirimidinas tetra-substituídas incluem, mas sem ficar a eles limitados, dipiridamol, mepidamol, monoacetato de dipiridamol, 2,6-di-(2,2-dimetil-1,3dioxolan-4-il)-metóxi-4,8-di-piperidinopirimidopirimidina; 2,6-bis-(2,3-dimetioxipropóxi)-25 4,8-di-piperidinopirimidopirimidina; 2,6-bis[N,N-di(2-metóxi)etil]-4,6-di-piperidinopirimidopirimidina; e 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-di-4-metoxibenzilaminopirimidopirimidina.

Os exemplos de ligandos do receptor de dopamina de 30 D₄ seletivos incluem, mas sem ficar a eles limitados, pipamperona, fananserina, L-745,870, PNU-101387G e U-101387.

Um exemplo de um agonista parcial do receptor de NMDA inclui, mas sem ficar a ela limitado, a D-cicloserina.

Os exemplos de antagonistas do receptor de NMDA incluem, mas sem ficar a eles limitados, dextrometorfano, dextrorfanina, amantadina e memantina.

Os exemplos de inibidores de colinesterase incluem, 5 mas sem ficar a eles limitados, tacrina, donepezil, edrofônio, galantamina, fisostigmina, eptastigmina, piridostigmina, neostigmina, ganstigmina, rivastigmina, demecário, ambenônio, sarina, metrifonato, somano, tabuno e fluorofosfatos de diisopropila.

10 Os exemplos de inibidores de GSK-3 incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos e citados no Pedido de patente norte-americano nº. 20050026946.

Os exemplos de ligandos alfa-2-delta incluem, mas sem ficar a eles limitados, gabapentina, pregabalina, 15 [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[-3.2.0]hept-6-il]ácido acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetyl)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetyl)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3, 4-dimetilciclopentil)-acético, ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-20 aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanóico e ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanóico.

Os exemplos de inibidores de reabsorção de 25 norepinefrina incluem, mas sem ficar a eles limitados, desipramina, imipramina, amoxapina, nortriptilina, protriptilina, atomoxetina, oxaprotilina, maprotilina, reboxetina, 1-[1-(3-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinil)etil]ciclohexanol; e aqueles descritos no Pedido 30 de Patente norte-americano nº. 20050014848.

Os exemplos de corticosteróides incluem, mas sem ficar a eles limitados, prednisolona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, fluticasona,

prednisona, triamcinolona e diflorasona.

Os exemplos de imunossupressores não-esteroidais dependentes de imunofilina incluem, mas sem ficar a eles limitados, ciclosporina, tacrolimus, ISAtx247, ascomicina, 5 pimecrolimus, rapamicina e everolimus.

Os exemplos de inibidores da sintase de óxido nítrico neuronais seletivos incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos no Pedido de Patente norte-americano nº. 20040229911.

10 Um exemplo de um antagonista seletivo de oxitocina inclui, mas sem ficar a ele limitado, L-368.899.

Os exemplos de antagonistas do receptor de nicotina incluem, mas sem ficar a eles limitados, mecamilamina, amantadina, pempidina, diidro-beta-eritroidina, hexametônio, 15 erisodina, clorisondamina, camsilato de trimetafano, cloreto de tubocurarina, d-tubocurarina e seus isômeros ópticos.

Os exemplos de antagonistas do receptor de A2a de adenosina incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles descritos no Pedido de Patente norte-americano nº. 20 20030139395.

Os exemplos de antagonistas do receptor de 5-HT_{2c}, agonistas inversos e agonistas parciais incluem, mas sem ficar a eles limitados, cetanserina, SB 242084, SB 206553, SB 243213, SB 228356, ritanserina, deramciclana, mirtazepina, 25 mianserina, sertindol, YM 35 992, Ro 60-0795, Org 38457, Org 12962, EGIS 8465 e RS 102221.

Os exemplos de potencializadores do receptor de AMPA incluem, mas sem ficar a eles limitados, [(metiletil)sulfonil]{2-[4-(4- 30 {2[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}amina, {(2R)-2-[4-(4-{2[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}{(metiletil)sulfonil}amina, N-2-(4-(3-tienil)fenilpropil-2-propanosulfonamida, [2-fluoro-2-(4-

{3[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)propil]
[(metiletil)sulfonil]amina, e, separadamente, cada
enantiômero de [2-fluoro-2-(4-{3[(metilsulfonil)amino]
fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina.

5 Os exemplos de agonistas parciais do receptor de
nicotina incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles
descritos nos Pedidos de patentes norte-americanos nº.
20010036943 e 20030109544.

10 Os exemplos de ligandos do receptor opióide delta
incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles aqui
descritos e citados pelo Pedido de Patente norte-americano
nº. 20020077323.

15 Os exemplos de secretagogos do hormônio do
crescimento incluem, mas sem ficar a eles limitados, aqueles
descritos nos Pedidos de patentes norte-americanos nº.
20020002137 e 20020086865.

20 Em uma outra realização, a invenção apresenta
formas de dosagem separadas de um composto da fórmula I e um
segundo agente terapêutico, em que o dito composto e o dito
segundo agente terapêutico são associados uns com os outros.
O termo "associados uns com os outros" tal como empregado na
presente invenção significa que formas de dosagem separadas
25 são acondicionadas juntas no mesmo recipiente (por exemplo,
em blocos de bolha separados unidos uns aos outros, em
compartimentos separados de um recipiente colocado em um
compartimento, em frascos separados contidos na mesma caixa,
etc.) ou unidos de alguma outra maneira uns aos outros de
modo que fique facilmente evidente que as formas de dosagem
separadas se prestam a ser vendidas e administradas
30 juntamente (dentro de menos de 24 horas umas das outras,
consecutivamente ou simultaneamente).

Nas composições farmacêuticas da invenção, um
composto da fórmula I está presente em uma quantidade eficaz.

Tal como empregado na presente invenção, o termo "quantidade eficaz" refere-se a uma quantidade que, quando administrada em um regime de dosagem apropriado, é suficiente para reduzir ou melhorar a gravidade, a duração ou a progressão ou para 5 intensificar a função comprometida por um distúrbio associado com neurotransmissão insuficiente de serotonina, impedir o avanço de um distúrbio caracterizado pela neurotransmissão insuficiente de serotonina, causar a regressão de um distúrbio caracterizado pela neurotransmissão insuficiente de 10 serotonina ou intensificar ou melhorar o(s) efeito(s) profiláticos ou terapêuticos de uma outra terapia.

Em determinadas realizações preferidas, o tratamento de acordo com a invenção propicia uma redução ou uma prevenção de pelo menos um sintoma ou manifestação de um 15 distúrbio que esteja ligado à neurotransmissão insuficiente de serotonina, tal como determinado na inibição *in vivo* ou *in vitro* pelo menos de aproximadamente 10%, e com mais preferência 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% ou 99% da captação celular de serotonina. Com respeito à 20 inibição da atividade de reabsorção de serotonina, o termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade que resulta em um aumento detectável na quantidade ou na concentração de serotonina em um paciente ou em uma amostra biológica, a correção ou alívio de um comportamento, de um déficit, 25 sintoma, síndrome ou doença que seja ligada à neurotransmissão reduzida ou insuficiente de serotonina, sozinha ou em combinação com um outro agente ou agentes; ou a indução de um comportamento, de uma atividade ou de uma resposta que esteja ligada à neurotransmissão normalizada ou 30 aumentada de serotonina.

A inter-relação de dosagens para animais e seres humanos (com base em miligramas por metro quadrado da superfície corpórea) é descrita por Freireich et al., (1966)

Cancer Chemother Rep 50:219. As áreas de superfície corpóreas podem ser aproximadamente determinadas a partir da altura e do peso do paciente. Consultar, por exemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Uma 5 quantidade eficaz de um composto da fórmula I pode variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, com mais preferência 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, e ainda com mais preferência 0,025 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. Doses eficazes também irão variar, tal como 10 reconhecido pelos elementos versados na técnica, dependendo das doenças tratadas, da gravidade da doença, da via de administração, do sexo, da idade e da condição geral de saúde do paciente, do uso do excipiente, da possibilidade de co-uso com outros tratamentos terapêuticos tal como o uso de outros 15 agentes, e do julgamento do médico atendente.

Para as composições farmacêuticas que compreendem um segundo agente terapêutico, uma quantidade eficaz desse segundo agente terapêutico fica compreendida entre aproximadamente 20% e 100% da dosagem utilizada normalmente 20 em um regime de monoterapia utilizando apenas esse agente adicional. De preferência, uma quantidade eficaz fica compreendida entre aproximadamente 70% e 100% da dose monoterapêutica normal. Dosagens monoterapêuticas normais desses agentes terapêuticos secundários são bem conhecidas no 25 estado da técnica. Consultar, por exemplo, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2^a edição, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, edição de luxo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif (2000), sendo que cada uma das 30 referências é incorporada inteiramente na presente invenção a título de referência.

Espera-se que alguns dos agentes terapêuticos secundários relacionados acima ajam sinergisticamente com os

compostos da presente invenção. Quando isto ocorrer, irá permitir que a dosagem eficaz do segundo agente terapêutico e/ou do composto da fórmula I seja reduzida daquela requerida em um monoterapia. Isto tem a vantagem de minimizar os 5 efeitos colaterais tóxicos do segundo agente terapêutico ou de um composto da fórmula I, incrementos sinergísticos na eficácia, facilidade melhorada de administração ou uso e/ou despesa total reduzida na preparação ou formulação do composto.

10 Métodos de Tratamento

Em uma realização, a presente invenção apresenta um método para inibir a captação de serotonina em um indivíduo, o qual compreende a etapa de administração ao dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, de 15 preferência como parte de uma composição que compreende adicionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável. Este método é empregado de preferência para o tratamento de um indivíduo que sofre ou é suscetível a uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados entre depressão, distúrbio obsessivo- 20 compulsivo, ansiedade generalizada, estresse pós-traumático, depressão grave, síndrome do pânico, fobia social, tensão pré-menstrual, distúrbios cardíacos, dor no peito não-cardíaca; tabagismo (para causar a interrupção ou impedir recaídas); redução dos estados de ativação de plaquetas, 25 alcoolismo e dependência do álcool; síndromes psiquiátricas incluindo a raiva, a sensibilidade à rejeção e a carência de energia mental ou física; distúrbio disfórico de fase luteal tardio, ejaculação precoce, demência senil, obesidade, mal de Parkinson ou agressividade afetiva canina.

30 O método também pode ser empregado para o tratamento de um indivíduo que sofre ou é suscetível à inibição do crescimento de células cancerosas, métodos para estimular a formação óssea pela estimulação de osteoblastos,

tratamento de doenças ou de distúrbios dermatológicos tais como doenças hiperproliferativas ou inflamatórias da pele e tratamento do orgasmo feminino precoce. Outras realizações incluem qualquer um dos métodos da presente invenção em que o 5 indivíduo é identificado como estando com necessidade do tratamento indicado.

Este método é empregado com mais preferência para o tratamento de um indivíduo que sofre ou é suscetível a uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados entre distúrbio 10 depressivo grave, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio do estresse pós-traumático e distúrbio disfórico pré-menstrual.

Um outro aspecto da invenção é um composto da 15 fórmula I para ser utilizado na inibição da captação de serotonina em um indivíduo. De preferência, esse uso é no tratamento ou na prevenção em um indivíduo de uma doença, um distúrbio ou um sintoma indicados acima.

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto 20 da fórmula I na manufatura de um medicamento para inibir a captação de serotonina em um indivíduo. De preferência, o medicamento é utilizado para o tratamento ou a prevenção em um indivíduo de uma doença, de distúrbio ou um sintoma indicados acima.

25 Em uma outra realização, o método de tratamento comprehende adicionalmente a etapa de administração ao dito paciente de um ou mais agentes terapêuticos adicionais que, sozinhos ou em combinação com o Composto 1, são eficazes para o tratamento da depressão, hipertensão, distúrbio de 30 ansiedade generalizado, fobias, síndrome do estresse pós-traumático, distúrbio de personalidade esquiva, disfunção sexual; distúrbios alimentares incluindo bulimia, anorexia nervosa e voracidade alimentar; obesidade, dependências

químicas, cefaléia em cachos, enxaqueca; dor, incluindo dor neuropática, nefropatia diabética, dor pós-operatória, distúrbios de dor psicogênicos e síndrome da dor crônica; Mal de Alzheimer, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do 5 pânico com ou sem agorafobia, distúrbios da memória, doenças de Parkinson, distúrbios endócrinos, vasoespasmos, ataxia cerebelar, distúrbios do trato gastrointestinal, sintomas negativos da esquizofrenia, tensão pré-menstrual, síndrome de fibromialgia; incontinência urinária, incluindo a 10 incontinência por estresse; Síndrome de Tourette, tricotilomania, cleptomania, impotência masculina, câncer, hemicrania e cefaléia paroxissomal crônica em um mamífero, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, déficits cognitivos devido ao envelhecimento, acidente vascular 15 cerebral, traumatismo cranioencefálico, doenças neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedade, agressividade e estresse, distúrbios de termo-regulação, doença respiratória, distúrbio bipolar, psicose, distúrbio do sono; mania, incluindo mania aguda; distúrbio de bexiga, distúrbio 20 genitourinário, tosse, vômito, náusea, distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maníaco-depressiva, distúrbio de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, enfarto do miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, 25 disforia, depressão pós-parto, fobia social, distúrbios de comportamento agressivo, distúrbios de controle de impulso, distúrbio de personalidade fronteiriça, distúrbios de déficit de atenção sem hiperatividade, Síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo do cordão espinal, coréia de 30 Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência induzida pela AIDS, espasmos musculares, convulsões, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, lesões neuronais hipoglicêmicas, lesão ocular e retinopatia, edema cerebral,

discinesia tardia, déficits cerebrais subsequentes à cirurgia cardíaca de desvio e enxerto, distúrbios afetivos, distúrbios de humor, agorafobia sem histórico de síndrome do pânico e distúrbios do estresse agudo; e para reduzir os efeitos 5 colaterais do Composto 1, intensificar ou potencializar a atividade do Composto 1 ou para aumentar a duração da ação farmacológica do Composto 1.

Contudo, em uma outra realização, o método de tratamento compreende a etapa adicional de administração ao 10 dito paciente de um ou mais agentes terapêuticos que, sozinhos ou em combinação com o Composto 1, são eficazes para o tratamento de um ou mais entre autismo, discinesia, distúrbio distímico; obesidade devido a causas genéticas ou ambientais, doença do ovário policístico, craniofaringeoma, 15 Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Frohlich, diabetes tipo II, deficiência do hormônio do crescimento, Síndrome de Turner; secreção ou produção de citocinas pró-inflamatórias, jet lag, insônia, hiperinsônia, enurese noturna, síndrome das pernas inquietas, eventos vaso-oclusivos, hiperglicemia, 20 hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, resistência à insulina, metabolismo de glicose alterado, condições de tolerância à glicose alteradas (IGT), condições de plasma em jejum alteradas, glomerulosclerose, síndrome X, doença cardíaca coronariana, angina pectoris, 25 restenose vascular, disfunção endotelial, conformidade vascular alterada ou falha cardíaca congestiva; ou para aumentar o início da ação do Composto 1.

Em cada uma das realizações acima, o segundo agente ou agentes terapêuticos podem ser administrados conjuntamente 30 com um composto da fórmula I como parte de uma forma única de dosagem ou como formas de dosagem separadas. Alternativamente, o segundo agente ou agentes terapêuticos podem ser administrados antes, consecutivamente ou depois da

administração de um composto da fórmula I. Tal tratamento de terapia de combinação, os compostos da presente invenção e o segundo agente terapêutico são administrados por métodos convencionais. A administração do segundo agente terapêutico 5 pode ocorrer antes, simultaneamente e/ou depois da administração do composto da fórmula I. Quando a administração do segundo agente terapêutico ocorre simultaneamente com um composto da fórmula I, dois (ou mais) agentes podem ser administrados em uma forma única de dosagem 10 (tal como uma composição da presente invenção que compreende um composto da fórmula I, um segundo agente ou agentes terapêuticos tal como descrito acima, e um veículo farmaceuticamente aceitável) ou em formas de dosagem separados. A administração de uma composição da presente 15 invenção que compreende um composto da fórmula I e um segundo agente terapêutico a um indivíduo não impossibilita a administração separada do dito segundo agente terapêutico, de qualquer outro agente terapêutico ou de qualquer composto da presente invenção ao dito indivíduo em uma outra hora durante 20 um período de tratamento.

Quantidades eficazes do segundo agente terapêutico útil nos métodos da presente invenção são bem conhecidas dos elementos versados na técnica e a orientação para dosagem pode ser encontrada nas patentes citadas na presente 25 invenção, bem como em Wells et al.; eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2^a edição, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon *Pocket Pharmacopoeia* 2000, Edição de Luxo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) e outros textos médicos. No entanto, está bem dentro 30 da esfera de ação do elemento versado na técnica a determinação da faixa mais favorável de uma quantidade eficaz de agente(s) adicional(is).

Em uma realização da invenção onde um ou mais

segundos agentes terapêuticos são administrados a um animal, a quantidade eficaz do composto da fórmula I é menor do que seria sua quantidade eficaz onde o segundo agente terapêutico não é administrado. Em uma outra realização, a quantidade 5 eficaz do segundo agente terapêutico é menor do que seria sua quantidade eficaz onde o composto da fórmula I não é administrado (isto é, a quantidade de cada segundo agente terapêutico administrado em uma monoterapia). Dessa maneira, efeitos colaterais indesejados associados com doses elevadas 10 de um ou outro agente podem ser minimizados. Outras vantagens potenciais (que incluem, sem limitação, regimes de dosagem melhorada e/ou custo de drogas reduzido) ficarão evidentes aos elementos versados na técnica.

Os segundos agentes terapêuticos úteis no método de 15 tratamento são os mesmos que aqueles descritos acima como parte de composições de combinação.

De acordo com um outro aspecto, a invenção apresenta um composto da fórmula I e um ou mais dos segundos agentes terapêuticos descritos acima como uma composição 20 única ou como formas de dosagem separadas para o uso no tratamento ou na prevenção em um indivíduo de uma doença, um distúrbio ou um sintoma determinado acima.

Contudo, em um outro aspecto, a invenção apresenta o uso de um composto da fórmula I e um ou mais dos segundos 25 agentes terapêuticos descritos acima na manufatura de um medicamento ou como uma composição única ou como formas de dosagem separadas, para o tratamento ou a prevenção em um indivíduo de uma doença, um distúrbio ou um sintoma determinado acima.

30 Os compostos da presente invenção podem ser facilmente testados quanto à atividade biológica por métodos conhecidos. Por exemplo, os métodos in vitro de determinação da ligação ao transportador de serotonina estão disponíveis

utilizando linhagens de células recombinantes, por exemplo, consultar Poss MA et. al., Patente U.S. nº. 6.225.324 concedida à Bristol-Myers Squibb; e tecido cerebral ex vivo, por exemplo, consultar Young JW et. al., Patente U.S. nº. 5 5.648.396 concedida à Sepracor; e Habert E et. al., Eur. J. Pharmacol 1985 118:107.

Os modelos animais de depressão fornecem as leituras reproduutíveis que se correlacionam com a resposta clínica humana a drogas antidepressivas, incluindo os inibidores da reabsorção de serotonina e especificamente o Composto 1. Por exemplo, consultar Porsolt RD et. al., Eur. J. Pharmacol. 1979 57:201; Detke MJ et. al., Psychopharmacology 1995 121:66; "Drug Discovery and Evaluation", Vogel HG e Vogel WH (eds.), página 304, 1997, Springer-Verlag, New York; e El Yacoubi M et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 2003 100:6227; para descrições do teste de nado forçado e do teste de suspensão de cauda bem conhecidos. Cada um dos compostos da presente invenção pode ser testado em tais modelos animais.

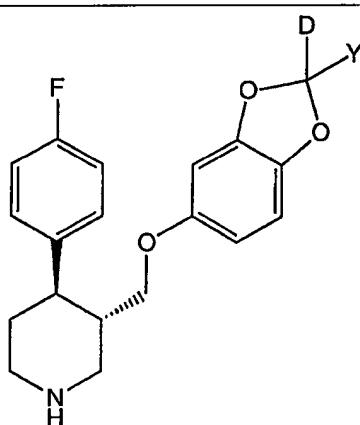
A taxa de metabolismo dos compostos da presente invenção pode ser determinada e comparada àquela do Composto 1 na presença, por exemplo, de CYP2D6 heterologamente expresso ou microssomos de fígado humano (ambos disponíveis junto à BD Gentest, Woburn, MA). Os compostos também podem ser testados em animais inteiros, por exemplo, pela administração oral ou parenteral, ao medir o desaparecimento do composto administrado e, caso desejado, a aparência dos metabólitos. Os meios para tais medições são bem conhecidos, por exemplo, consultar Segura M et. al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003 17:1455; e Hartter S et. al., Ther. Drug Monit. 1994 16:400. A inativação de CYP2D6 por compostos da presente invenção também pode ser medida por meios conhecidos para determinar os parâmetros enzimáticos relevantes tais

como k_{INACT} . Consultar, por exemplo, Bertelsen KM et. al., Drug Metab. Dispos. 2003 31:259. Os efeitos de um composto da fórmula I em outras drogas conhecidas a serem metabolizadas pelas enzimas da família do citocromo 2D também podem ser
 5 medidos e comparados aos efeitos correspondentes causados pelo Composto 1; por exemplo. Vide Hashimoto K et. al., Eur. J. Pharmacol. 1993 228:247. Esta interação pode ser medida após doses únicas do Composto 1 e de um composto da Fórmula I ou após doses repetidas para medir a inativação do citocromo
 10 cumulativa.

Métodos e Kits de Diagnóstico

De acordo com uma outra realização, a invenção apresenta um método de determinação da concentração do Composto 1 em uma amostra biológica, sendo que o dito método
 15 comprehende as etapas de:

a) adição de uma concentração conhecida de um segundo composto à dita amostra biológica, sendo que o dito segundo composto tem a fórmula:



(i) ou um sal do mesmo, em que:

20 D é deutério;

cada Y é selecionado independentemente entre deutério ou hidrogênio;

cada átomo de hidrogênio é substituído opcionalmente pelo deutério; e

cada átomo de carbono é opcionalmente substituído por ^{13}C ;

5 b) sujeição da dita amostra biológica a um dispositivo de medição que distingue o Composto 1 do dito segundo composto;

c) calibragem do dito dispositivo de medição para correlacionar a quantidade detectada do Composto 1 com a concentração conhecida do dito segundo composto adicionado à dita amostra biológica; e

10 d) determinação da concentração do dito composto na dita amostra biológica ao comparar a quantidade detectada do Composto 1 com a quantidade detectada e a concentração conhecida do dito segundo composto.

15 Os dispositivos de medição que podem distinguir o Composto 1 do dito segundo composto incluem qualquer dispositivo de medição que possa distinguir entre dois compostos que são de estrutura idêntica, exceto pelo fato que um deles contenha um ou mais isótopos de átomo pesado versus o outro. De preferência, tal dispositivo de medição é um
20 espectrômetro de massa.

Em uma realização preferida, pelo menos três átomos de hidrogênio e carbonos combinados são, respectivamente, deutério e ^{13}C no dito segundo composto; isto é, (número total de D) + (número de ^{13}C) ≥ 3 .

25 Em uma outra realização preferida, o método comprehende a etapa adicional de separação do Composto 1 e do dito segundo composto da dita amostra biológica pela extração de fase orgânica ou sólida antes da etapa b).

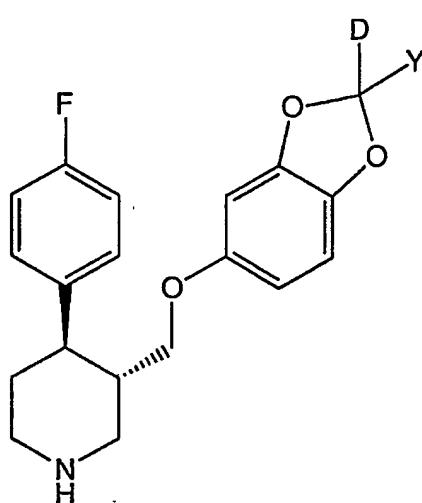
O Composto 1 e o segundo composto terão 30 propriedades de solubilidade, extração e cromatográficas similares, mas uma massa molecular significativamente diferente. Desse modo, o segundo composto é útil como um padrão interno em um método que comprehende a etapa de

extração de fase orgânica ou sólida para medir a eficiência dessa extração e para assegurar uma determinação exata da concentração verdadeira do Composto 1 (consultar Tuchman M e McCann MT, Clin. Chem. 1999 45:571; Leis HJ et. al., J. Mass Spectrom. 2001 36:923; Taylor RL et. al., Clin. Chem. 2002 48:1511).

Os compostos da presente invenção (o segundo composto) são particularmente úteis neste método, contanto que não sejam radioativos e portanto não representem perigo ao pessoal que manuseia os compostos. Desse modo, esses métodos não requerem precauções além daquelas aplicadas normalmente na análise de amostras clínicas.

Além disso, os isótopos etiquetados estavelmente foram utilizados por muito tempo para ajudar na pesquisa sobre o mecanismo enzimático de enzimas do citocromo P450 (por exemplo, Korzekwa KR et. al., Drug Metab. Rev. 1995 27:45 e referências no mesmo; Kraus JA e Guengerich FP, J. Biol. Chem. 2005 280:19496; Mitchell KH et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 2003 100:3784).

Em uma outra realização, a invenção fornece um kit para diagnóstico que compreende a) um ou mais compostos para diagnóstico que têm a fórmula I,



ou um sal do mesmo, em que:

D é deutério;

cada Y é selecionado independentemente entre
5 hidrogênio ou deutério;

cada átomo de hidrogênio é substituído
opcionalmente pelo deutério; e

cada átomo de carbono é opcionalmente substituído
por ^{13}C ; e

10 b) instruções para usar o dito composto para
determinar a concentração de um composto de teste em uma
amostra biológica.

Em uma outra realização, a invenção apresenta um
método para avaliar a estabilidade metabólica de um composto
15 da fórmula I, o qual compreende as etapas de colocação do
composto da fórmula I ou seu sal de adição de ácido em
contato com uma fonte de enzima metabolizante por um período
de tempo; e comparação da quantidade do dito composto e de
produtos metabólicos dos ditos compostos após o dito período
20 de tempo.

Em uma realização preferida, o método compreende
uma etapa adicional de comparação da quantidade do dito
composto e dos ditos produtos metabólicos dos ditos compostos
em um intervalo durante o dito período de tempo. Este método
25 permite a determinação de uma taxa de metabolismo do dito
composto.

Em uma outra realização preferida, o método
compreende as etapas adicionais de colocação de um composto
da fórmula I em contato com uma dita fonte de enzima
30 metabolizante; comparação da quantidade do dito composto da
fórmula I e de produtos metabólicos do dito composto da
fórmula I após o dito período de tempo determinando uma taxa
de metabolismo do dito composto da fórmula I; e comparação da

estabilidade metabólica do Composto 1 e do dito composto da fórmula I. Este método é útil na determinação de quais sítios em um composto da fórmula I a substituição do deutério ou de ^{13}C adicional causa aumentos na estabilidade metabólica. Ele 5 também é útil na comparação da estabilidade metabólica de um composto da fórmula I com a estabilidade metabólica do Composto 1.

Uma fonte de enzima metabolizante pode ser uma proteína metabólica purificada, isolada ou parcialmente 10 purificada, tal como um citocromo P450; uma fração biológica, tal como uma fração do microssomo do fígado; ou uma parte de um órgão metabolizante, tal como hepatócitos ou uma fatia do fígado.

A determinação da quantidade de composto e de seus 15 produtos metabólicos é bem conhecida no estado da técnica. Ela é tipicamente obtida ao remover uma alíquota da mistura de reação e ao submeter a uma análise capaz de distinguir entre o composto e seus metabólitos, tais como HPLC de fase reversa com absorção de UV ou detecção espectroscópica de 20 massa. As concentrações da enzima metabolizante e do composto podem ser variadas para determinar os parâmetros cinéticos, por exemplo, utilizando um software de regressão não-linear apropriado tal como é conhecido no estado da técnica. Ao comparar os parâmetros cinéticos de um composto da fórmula I 25 e o Composto 1, um efeito do isótopo de deutério de estado estacionário ($^D(\text{V}/\text{K})$) pode ser determinado como a relação dos produtos formados no hidrogênio versus as reações do deutério.

A determinação de uma taxa de metabolismo de um 30 composto da fórmula I pode ser conseguida em uma reação separada da reação para determinar a taxa de metabolismo do Composto 1. Alternativamente, o Composto 1 pode ser misturado com um composto da fórmula I em uma experiência de competição

para determinar as taxas de desaparecimento dos dois compostos, ao empregar uma instrumentação analítica capaz de diferenciar entre os dois compostos com base em suas diferenças de massa.

5 Contudo, em uma outra realização, a cinética de estado pré-estacionário, tal como V_0 , pode ser determinada pelos meios conhecidos no estado da técnica, por exemplo, utilizando um aparelho de fluxo de resfriamento brusco, ao monitorar as reações de resfriamento brusco em tempos 10 variáveis após ter misturado o composto ou o isotopólogo com a fonte de enzima metabolizante.

Em uma realização correlata, a invenção apresenta um kit que comprehende, em frascos separados: a) o Composto 1; e b) uma fonte de enzima metabolizante. O kit é útil para 15 comparar a estabilidade metabólica de um composto da fórmula I com o Composto 1, bem como a avaliação do efeito do deutério e a substituição de ^{13}C em várias posições em um composto da fórmula I. Em uma realização preferida, o kit comprehende adicionalmente instruções para o uso do Composto 1 20 e da dita fonte de enzima metabolizante para avaliar a estabilidade metabólica de um composto da fórmula I.

A fim de que a invenção possa ser compreendida mais amplamente, os seguintes exemplos são apresentados. Eles não se prestam a limitar o âmbito da invenção e exemplos adicionais ficarão evidentes aos elementos versados na técnica. Em cada exemplo apresentado na presente invenção, o carbono será ^{12}C e o hidrogênio será ^1H , sendo que cada um é incorporado em sua abundância natural, a menos que esteja especificado de alguma outra maneira.

30 Exemplo 1: Deuterodibromometano. Uma solução de 1,1 mol de deuteróxido de sódio em 140 ml de óxido de deutério é tratada sob o argônio com 116 mmol de óxido arsênico para formar uma solução de arsenito de sódio. Bromofórmio (190 mmol) é

tratado sob argônio com 6,5 ml de etanol-d ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$) e 1 ml da solução de arsenito de sódio e aquecido momentaneamente (injetor de calor) para iniciar a reação. O restante da solução de arsenito de sódio é adicionado através de funil de 5 gotejamento a uma taxa para manter refluxo suave, e a mistura é então aquecida em um banho de óleo a 100°C por mais quatro horas e meia. A mistura é destilada azeotropicamente, e a seguir o destilado é separado e a camada aquosa é extraída com 15 ml de pentano. As camadas orgânicas são combinadas, 10 secadas sobre CaCl_2 , e destiladas para resultar no composto do título.

Exemplo 2: 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (Fórmula V em que Y = H e R = formila). Uma solução de 3,4-diidroxibenzaldeído (20 mmol) em 60 ml de dimetil formamida 15 (DMF) é tratada sob argônio com 60 mmol do produto do Exemplo 1 e 70 mmol de CsF. A mistura é aquecida em um banho de óleo a 140°C por três horas com agitação vigorosa. A mistura é então filtrada, concentrada a vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de evaporação em gel de sílica (eluente de 20 éter/hexanos), resultando no produto do título.

Exemplo 3: formiato de 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ila. Uma porção de 13,4 ml de anidrido acético é aquecida sob uma atmosfera de argônio em um banho de 40°C e tratada, durante seis horas em três porções iguais, com 10 mmol de peróxido de hidrogênio a 50%. A solução é tratada com 10 mmol do produto 25 do Exemplo 2 e a reação é levada a prosseguir por aproximadamente duas horas a 40°C. Os solventes são removidos a vácuo e o resíduo é purificado por destilação de Kugelrohr em aproximadamente 2 mm de Hg para resultar no produto do 30 título.

Exemplo 4: 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ol (fórmula II, em que Y = H). Uma porção de 6,4 mmol do produto do Exemplo 3 é dissolvida em 2 ml de metanol e a mistura é tratada com 21 μl

de ácido acético, e a seguir aquecida sob refluxo por 15 horas. A solução é concentrada a vácuo e o resíduo é destilado por Kugelröh (aproximadamente 2 mm de Hg) para resultar no composto do título.

- 5 Exemplo 5: 2,2-dideuterobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldeído (fórmula V, em que Y = D e R = formila). Um aparelho simples de destilação com um condensador de gelo seco é carregado no bulbo de destilação com 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona e 125 mmol de K₂CO₃. A mistura é então aquecida a 130°C e são adicionados, durante quatro horas e meia, com agitação vigorosa, 100 mmol de 3,4-diidroxibenzaldeído como uma solução em 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. Simultaneamente, durante três horas, 25 g de dideuterodiclorometano são adicionados através de uma seringa com pressão apertada com a agulha de aplicação bem dentro do solvente agitado. Em três horas, o dideuterodiclorometano adicional destilado é extraído do bulbo do receptor e re-injetado na reação da mesma maneira que durante uma hora e meia. Este procedimento de reciclagem é repetido duas vezes mais em intervalos de uma hora (total de tempo de reação de seis horas e meia). A mistura é resfriada, filtrada e destilada, primeiramente à pressão atmosférica para separar o dideuterodiclorometano dissolvido restante, e a seguir a aproximadamente 12 torr, resultando no composto do título.
- 10 15 20 25 30
- Exemplo 6: formiato de 2,2-dideuterobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ila. Uma porção de 68 mmol do produto do Exemplo 5 é oxidada com ácido peracético de acordo com o procedimento geral indicado no Exemplo 3 para resultar no composto do título após a destilação a vácuo.
- Exemplo 7: 2,2-dideuterobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ol (fórmula II, em que Y = D). Uma porção de 52,5 mmol do produto do Exemplo 6 é reagida com metanol e ácido acético de acordo com o procedimento geral determinado no Exemplo 4 para resultar

no composto do título após a destilação a vácuo.

Exemplo 8: (3S,4R)-3-((2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de benzila (Fórmula III, em que Y = H e W é benziloxicarbonila).

- 5 Uma solução de 2,7 mmol do produto do Exemplo 4 em 10 ml de acetona é tratada com 4 mmol de carbonato de césio finamente moído, seguido por 2,7 mmol de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3((metilsulfonilóxi)metil) piperidina-1-carboxilato de benzila (Sugi K et. al. Patente U.S. nº. 6.476.227 a Sumika).
- 10 A mistura é aquecida sob refluxo por aproximadamente oito horas, e a seguir resfriada, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre acetato de etila e água, e a camada orgânica é lavada com salmoura, secada e concentrada a vácuo. Este resíduo é utilizado nas reações subsequentes sem
- 15 purificação adicional.

- Exemplo 9: cloridreto de (3S,4R)-3-((2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (fórmula I, em que Y = H). O rendimento inteiro do Exemplo 8, com exceção de uma amostra retida de aproximadamente 2 mg, é dissolvido em 8 ml de etanol, tratado com uma quantidade catalítica de 10% de paládio em carbono (ponta da espátula) e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) por aproximadamente 16 horas. A mistura é filtrada e concentrada e o resíduo é extraído em tolueno e concentrado outra vez. O resíduo é dissolvido em aproximadamente 2,5 ml de isopropanol seco e tratado com gás cloreto de hidrogênio para formar um precipitado branco. O HCl em excesso é fundido ao borbulhar uma corrente de argônio na solução por aproximadamente três minutos, e a mistura é então filtrada, lavada com um pouco de isopropanol, resultando no produto do título.

Exemplo 10: (3S,4R)-3-((2,2-dideuterobenzo[d]-[1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de

benzila (Fórmula III, em que Y = H e W é benziloxicarbonila). Uma porção de 11,1 mmol do produto do Exemplo 7 é reagida com (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3-

5 ((metilsulfonilóxi)metil)piperidina-1-carboxilato de benzila de acordo com o procedimento geral determinado no Exemplo 8 para resultar no produto bruto que, na purificação por cromatografia em gel de sílica utilizando o eluente acetato de etila/hexanos, resulta no composto do título.

Exemplo 11: cloridreto de (3S,4R)-3-((2-deuterobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (Fórmula I, em que Y = D). A hidrogenação de uma porção de 6,8 mmol do produto do Exemplo 10 e a formação de sal de cloridreto de acordo com o procedimento geral determinado no Exemplo 9 resulta no 15 composto do título.

Exemplo 12: (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butila. Uma porção de 6,7 mmol de (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3- 20 (hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de benzila (Patente U.S. nº. 6.476.227) é dissolvida em 25 ml de dioxano e tratada sob argônio com 7,1 mmol de bicarbonato de di-ter-butila e 200 mg de 10% de Pd/C. A mistura é hidrogenada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) por aproximadamente 17 horas, e a seguir é filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo 25 é purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente de metanol/ cloreto de metileno), resultando no produto do título.

Exemplo 13: (3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-3-formilapiperidina-1-carboxilato de ter-butila. Uma solução de 6,5 mmol de cloreto 30 de oxalila em 15 ml de cloreto de metileno é resfriada sob argônio em um banho de CO₂/acetona e é tratada por gotejamento com 13 mmol de sulfóxido de dimetila. A essa mistura é adicionada, durante aproximadamente dez minutos,

uma solução de 5,8 mmol do produto do Exemplo 12 como uma solução em 6 ml de cloreto de metileno. A solução resultante é agitada por uma hora e meia, e a seguir é tratada com 15 mmol de trietilamina. Depois de mais quinze minutos, o banho frio é removido e a agitação é continuada por mais 45 minutos. A mistura de reação é dividida entre éter e NHCl saturado (40 ml cada) e a camada orgânica é lavada com água e salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada a vácuo para resultar no produto do título, que é utilizado sem purificação subsequente.

Exemplo 14: ácido (3S,4R)-1-(ter-butoxicarbonila)-4-(4-fluorofenil)piperidina-3-carboxílico. Uma metade do produto do Exemplo 13 é dissolvida em 12 ml de álcool ter-butílico e 4 ml de água, e 3,3 mmol de KMnO₄ são adicionados. A mistura é agitada por quatro horas à temperatura ambiente, e é então filtrada, lavando os sólidos com água. A mistura é concentrada até aproximadamente 5 ml a vácuo e dividida entre 40 ml de éter e 3 x 10 ml de NaOH 1N. As camadas aquosas são combinadas, resfriadas em um banho de gelo, tornadas ácidas com KHSO₄ saturado, e extraídas com cloreto de metileno (três vezes). Essas camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura a 50%, secadas sobre MgSO₄ e concentradas a vácuo, resultando no composto do título.

Exemplo 15: (3S,4R)-3-(dideutero(hidróxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de ter-butila (Fórmula VI, em que W = ter-butoxicarbonila e o hidróxi metil carbono é bi-substituído pelo deutério). Uma solução de 3,7 mmol do produto do Exemplo 13 é dissolvida em 25 ml de cloreto de metileno, resfriada em um banho de gelo e tratada com 3,9 mmol de cloreto de oxalila e duas gotas de dimetil formamida. O banho de gelo é removido e a mistura é agitada por aproximadamente duas horas e meia, e a seguir é concentrada a vácuo. O cloreto ácido bruto é dissolvido em 20 ml de acetato

de etila e tratado com 7,4 mmol de borodeuterídeo de sódio (Aldrich). A mistura é agitada por quatro horas, e então é resfriada em um banho de gelo e tratada por gotejamento com aproximadamente 1 ml da solução de KHSO_4 a 5%. Mais acetato de etila é adicionado e a solução é extraída com 5% de KHSO_4 , NaHCO_3 saturado e salmoura, e é então secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. A cromatografia em gel de sílica (eluente de metanol/ cloreto de metileno) resulta no produto do título.

Exemplo 16: ($3S,4R$)-3-((2,2-dideuterobenzo[*d*] [1,3]dioxol-5-ilóxi)dideuterometil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de ter-butila (Fórmula III, em que Y = D, W = ter-butoxicarbonila e ambos os hidrogênios no carbono de piperidina-3-metileno são substituídos pelo deutério). Uma amostra de 1,2 mmol do produto do Exemplo 7 é reagida com o produto do Exemplo 15 de acordo com o procedimento geral indicado no Exemplo 8 para resultar no produto bruto que é purificado por cromatografia em gel de sílica, utilizando o eluente acetato de etila/hexanos, para resultar no composto do título.

Exemplo 17: cloridreto de ($3S,4R$)-3-((2,2-dideuterobenzo[*d*] [1,3]dioxol-5-ilóxi)dideuterometil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (Fórmula I, em que Y = D e ambos os hidrogênios no carbono de piperidina-3-metileno são substituídos pelo deutério. Uma porção de 0,87 mmol do produto do Exemplo 16 é dissolvida em 3 ml de isopropanol, resfriada em um banho de gelo/água sob argônio e tratada com uma corrente lenta de gás de cloreto de hidrogênio por aproximadamente dois minutos. A mistura é tampada e colocada em repouso por uma hora, e o argônio é então borbulhado através da solução por dois minutos para fundir o HCl em excesso. A mistura é filtrada, lavando o filtrado com um pouco de isopropanol frio, resultando no composto do título.

Exemplo 18: ácido (3*R*,4*R*)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetrauterofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxílico, (2,10)-canforsultamil amida. Uma mistura de 9,4 mmol de Mg colocada em 2 ml de THF é tratada com uma quantidade catalítica de 5 iodo (cristal pequeno) e aquecida em uma atmosfera de argônio sob refluxo por trinta minutos. A mistura resultante é tratada durante vinte minutos com uma solução de 8,5 mmol de 4-fluoro-2,3,5,6-tetrauterobromobenzeno (isótopos de C/D/N) em 1,5 ml de THF. A mistura é agitada por mais duas horas sob refluxo, e é então resfriada até a temperatura ambiente. Uma 10 porção de 7,6 mmol de ácido 1-metil-1,2,5,6-teraidropiridina-3-carboxílico, (2,10)-canforsultamil amida (Patente U.S. nº. 5.962.689) em 30 ml de tolueno é resfriada em um banho de gelo/sal sob argônio e tratada durante vinte minutos com o 15 reagente de Grignard preparado acima. A mistura é agitada no frio por 17 horas, e a seguir é resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado. A camada aquosa é lavada com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas são então lavadas com água e salmoura, secadas sobre $MgSO_4$ e 20 concentradas a vácuo. A cromatografia em gel de sílica que usa o eluente de acetato de etila resulta no composto do título.

Exemplo 19: (3*S*,4*R*)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetrauterofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metila. Uma amostra de 1,7 25 mmol do produto do Exemplo 18 é dissolvida em 5 ml de tolueno e tratada com 2,5 mmol de ter-butóxido de potássio finamente moído e agitada sob argônio à temperatura ambiente por uma hora. Metanol (1 ml) é adicionado e a agitação é continuada por cinco horas, e a seguir a mistura é diluída com tolueno e 30 lavada com água e salmoura, secada e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando o eluente de acetona/clorofórmio para obter o produto do título.

Exemplo 20: ((3*S*,4*R*)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradefuterofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metanol (Fórmula VI, em que W é metila e cada hidrogênio no anel de fenila é substituído pelo deutério). Uma porção de 3,7 mmol do produto do Exemplo 19 é
 5 dissolvida em 5 ml de THF e adicionada por gotejamento a uma solução fria (banho de gelo) de 5,5 ml de LiAlH₄ 1M em THF durante quinze minutos. A mistura é agitada no frio por dez minutos, e a seguir à temperatura ambiente por três horas. A mistura é resfriada outra vez e o LiAlH₄ em excesso é
 10 resfriado bruscamente por uma adição seqüencial de 0,21 ml de água, 0,21 ml de NaOH aquoso a 15% e 0,63 ml de água. A suspensão resultante é filtrada através de Celite e é concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (gradiente de água/CH₃CN com 0,1% de TFA) para
 15 resultar, após a formação da base livre (lavagem em acetato de etila / NaHCO₃ saturado, no composto do título).

Exemplo 21: cloridreto de (3*S*,4*R*)-3-((2,2-dideuterobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradefuterofenil)-1-metilpiperidina (Fórmula III, em que Y é deutério, W é metila e cada hidrogênio no anel de fenila é substituído pelo deutério). Uma amostra de 2,2 mmol do produto do Exemplo 20 é dissolvida em 4 ml de cloreto de metileno e resfriada em um banho de gelo/sal sob argônio. A solução é tratada durante quinze minutos com 2,3 mmol de
 20 cloreto de metanossulfonila em 1,5 ml de cloreto de metileno. A mistura é agitada por uma hora e meia no frio, e a seguir é concentrada a vácuo. O resíduo é triturado com éter isopropílico duas vezes e o sólido resultante é dividido entre éter e NaHCO₃ saturado. A camada de éter é lavada com
 25 salmoura, secada sobre MgSO₄, concentrada a vácuo e a base livre resultante de metanossulfonato é utilizada imediatamente para a reação subseqüente. Uma amostra de 2,7 mmol do produto do Exemplo 7 é dissolvida em 4 ml de DMF e

tratada com 1,35 mmol de Cs_2CO_3 como uma solução aquosa a 20%. A mistura é concentrada a vácuo, tratada com 4 ml de DMF, concentrada outra vez a vácuo e tratada com 3 ml de DMF. O rendimento inteiro de metanossulfonato formado acima, 5 exceto uma amostra retida de aproximadamente 3 mg, é dissolvido em 3 ml de DMF e adicionado à solução de DMF de sal de césio. A mistura é agitada por 16 horas à temperatura ambiente, e é então concentrada a vácuo. O resíduo é dividido entre éter e de NaOH 2N (duas vezes), a camada orgânica é 10 então lavada com água e salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada e tratada com 2,5 mmol de HCl anidro como uma solução 1 M em éter. O cloridreto resultante é filtrado, secado e utilizado diretamente na reação subsequente.

Exemplo 22: (*3S,4R*)-3-((2,2-dideuterobenzo [*d*][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-
15 tetradeuterofenil)piperidina-1-carboxilato de fenila (Fórmula III, em que Y é deutério, W é carbamato de fenila e cada hidrogênio no anel de fenila é substituído pelo deutério). Uma amostra de 1,4 mmol do produto do Exemplo 21 é dissolvida 20 em 3 ml de cloreto de metileno e resfriada sob argônio em um banho de gelo/água. A mistura é tratada por gotejamento com 1,54 mmol do de cloroformiato de fenila durante cinco minutos. O banho frio é removido e a mistura é agitada por 17 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é dividida 25 entre 15 ml cada de éter e de NaHCO_3 saturado e a camada orgânica é lavada com 10% de KHSO_4 , água e salmoura, e é então secada sobre MgSO_4 e concentrada a vácuo. A cromatografia em gel de sílica que usa o eluente de acetato de etila/hexanos resulta no composto do título.

30 Exemplo 23: cloridreto de (*3S,4R*)-3-((2,2-dideuterobenzo [*d*][1,3]dioxol-5-ilóxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)piperidina (Fórmula I, em que Y é deutério e cada hidrogênio no anel de fenila é substituído

pelo deutério). 0,8 mmol do produto do Exemplo 22 é suspenso em 0,37 ml de KOH 3N e a mistura é aquecida sob refluxo por quatro horas. A mistura é resfriada e dividida entre 10 ml cada de água e cloreto de metileno. A porção aquosa é 5 extraída outra vez com cloreto de metileno e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura a 50%, secadas sobre MgSO₄ e concentradas a vácuo. O resíduo é extraído em 2 ml de isopropanol e tratado com 0,9 mmol de HCl anidro como uma solução 4,2 N em dioxano. O sólido resultante é filtrado, 10 lavado com um pouco de isopropanol, e então com éter e secado para resultar no composto do título.

Exemplo 24: Inibição da captação de serotonina. A atividade de compostos de teste ao inibir a captação de [³H]-serotonina em células recombinantes que expressam o transportador humano 15 de serotonina é realizada pela MDS Pharma Services utilizando essencialmente o protocolo de Gu H et. al., J. Biol. Chem. 1994 269:7124, utilizando o veículo como um controle negativo e a fluoxetina como um controle positivo. Este teste demonstra uma atividade baixa ou sub-nanomolar de cada 20 composto testado da fórmula I.

Exemplo 25: Efeitos antidepressivos in vivo. O produto do Exemplo 11 é testado pela MDS Pharma pela administração oral a camundongos (n = 8) para determinar o seu efeito sobre o tempo de imobilidade total durante a suspensão forçada de 25 cauda, empregando essencialmente o procedimento de "Drug Discovery and Evaluation", Vogel HG e Vogel WH (eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York. Uma dose de 15 mg/kg do produto do Exemplo 11 (calculada como a base livre) causa uma redução estatística no tempo de imobilidade contra animais do 30 controle do veículo.

Todas as referências citadas na presente invenção, impressas, eletrônicas, em mídia de armazenagem que pode ser lida por computador, em outra forma, são expressamente

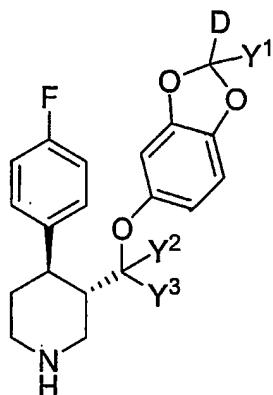
incorporadas a título de referência em sua totalidade, incluindo mas sem ficar a eles limitadas, sumários, artigos, jornais, publicações, textos, tratados, folhas de dados técnicos, sites da Web na Internet, bancos de dados, 5 patentes, pedidos de patentes e publicações de patentes.

O detalhamento de uma lista de grupos químicos em qualquer definição de uma variável na presente invenção inclui definições dessa variável como qualquer grupo único ou combinação de grupos relacionados. O detalhamento de uma 10 realização para uma variável na presente invenção inclui essa realização como qualquer realização única ou em combinação com quaisquer outras realizações ou partes da mesma.

Outras realizações da invenção ficarão evidentes aos elementos versados na técnica a partir da consideração do 15 relatório descritivo e da prática da invenção aqui descrita. Pretende-se que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados como exemplificadores apenas, com um âmbito e caráter verdadeiros da invenção sendo indicada pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser isolado da fórmula I:



(i) ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; em que:

D é deutério;

cada Y é selecionado independentemente entre deutério ou hidrogênio;

cada hidrogênio é opcionalmente substituído independentemente pelo deutério; e

cada carbono é opcionalmente substituído independentemente por ^{13}C .

2. Composto ou pró-medicamento do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y^1 é deutério.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que até quatro átomos de hidrogênio são substituídos pelo deutério.

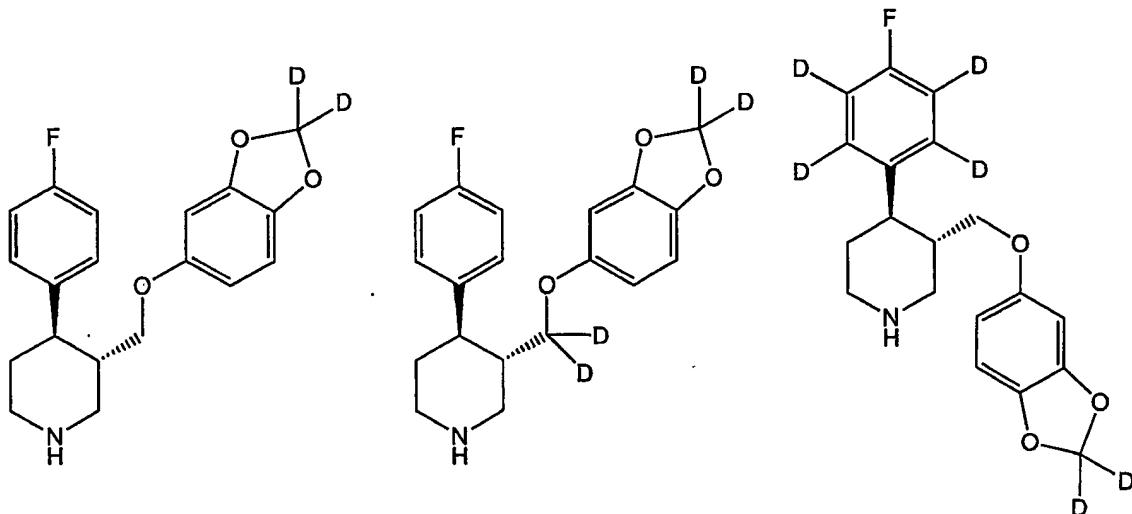
4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que um átomo de carbono é ^{13}C .

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de Y^2 e Y^3 é independentemente deutério.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Y^2 e Y^3 são

independentemente deutério.

7. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de qualquer um entre:



ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; em que todos os átomos de hidrogênio e todos os átomos de carbono estão presentes em sua abundância isotópica natural.

8. Composto ou pró-medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 7, caracterizado pelo fato de que o sal do composto ou o pró-medicamento do mesmo é um sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composto ou pró-medicamento, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sal do composto ou o pró-medicamento do mesmo é um sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto ou pró-medicamento, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o sal do composto ou o pró-medicamento do mesmo é um sal farmaceuticamente aceitável.

11. Mistura, caracterizada pelo fato de consistir essencialmente em:

a. um composto da fórmula I ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal de um pró-medicamento do

mesmo ou de um hidrato, de um solvato ou de um polimorfo do mesmo; e

b. isotopólogos mais leves do dito composto da fórmula I ou do dito pró-medicamento ou do dito sal do dito pró-medicamento; ou o dito hidrato, solvato ou polimorfo do mesmo;

em que pelo menos 50% da dita mistura consistem no dito composto da fórmula I.

12. Mistura, caracterizada pelo fato de consistir essencialmente em:

a. um composto da fórmula I ou um sal do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; e

b. isotopólogos mais leves do dito composto da fórmula I, do dito pró-medicamento, do dito sal do dito pró-medicamento do mesmo; ou do dito hidrato, solvato ou polimorfo do mesmo;

em que pelo menos 50% dos compostos em uma dita mistura compreendem um isótopo em cada posição ocupada por um isótopo no composto da fórmula I.

13. Composição, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal farmaceuticamente aceitável de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; e um veículo aceitável.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, em que a dita composição é formulada para o uso farmacêutico e em que o veículo é um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente uma quantidade eficaz de um segundo agente terapêutico, em

que o dito segundo agente terapêutico é útil sozinho ou em combinação com um composto da fórmula I para o tratamento ou a prevenção de uma condição selecionada entre depressão, hipertensão, distúrbio de ansiedade generalizado, fobias, síndrome do estresse pós-traumático, distúrbio de personalidade esquiva, disfunção sexual; distúrbios alimentares incluindo bulimia, anorexia nervosa e voracidade alimentar; obesidade, dependências químicas, cefaléia em cachos, enxaqueca; dor, incluindo dor neuropática, nefropatia diabética, dor pós-operatória, distúrbios de dor psicogênicos e síndrome da dor crônica; Mal de Alzheimer, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico com ou sem agorafobia, distúrbios da memória, doenças de Parkinson, distúrbios endócrinos, vasoespasmos, ataxia cerebelar, distúrbios do trato gastrointestinal, sintomas negativos da esquizofrenia, síndrome de fibromialgia; incontinência urinária, incluindo incontinência por estresse; Síndrome de Tourette, tricotilomania, cleptomania, impotência masculina, câncer, hemicrania e cefaléia paroxissomal crônica em um mamífero, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, déficits cognitivos devido ao envelhecimento, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, doenças neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedade, agressividade e estresse, distúrbios de termo-regulação, doença respiratória, distúrbio bipolar, psicose, distúrbio do sono; mania, incluindo mania aguda; distúrbio de bexiga, distúrbio genitourinário, tosse, vômito, náusea, distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maníaco-depressiva, distúrbio de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, enfarto do miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, disforia, depressão pós-parto, tensão pré-menstrual, fobia social, distúrbios de comportamento

agressivo, distúrbios de controle de impulso, distúrbio de personalidade fronteiriça, distúrbios de déficit de atenção sem hiperatividade, Síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo do cordão espinal, coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência induzida pela AIDS, espasmos musculares, convulsões, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, lesões neuronais hipoglicêmicas, lesão ocular e retinopatia, edema cerebral, discinesia tardia, déficits cerebrais subseqüentes à cirurgia cardíaca de desvio e enxerto, distúrbios afetivos, distúrbios do modo, agorafobia sem histórico de síndrome do pânico e distúrbios do estresse agudo; ou em que o dito agente terapêutico adicional é útil sozinho ou em combinação com um composto da fórmula I para reduzir os efeitos colaterais do Composto 1, intensificar ou potencializar sua atividade, aumentar sua duração de ação farmacológica, ou qualquer combinação dos mesmos.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o dito segundo agente terapêutico é selecionado de um ou mais de um antagonista ou ligando de 5-HT_{1a}; um antagonista do receptor de NK₁; um antagonista do receptor de serotonina; 2-amino-4,5,6,7-teraidro-6-propilamino-benzotiazol (pramipexol), o enantiômero (+) ou (-) do mesmo; um agente anticonvulsivante de sulfamato; um precursor ou um pró-medicamento de serotonina ou um intermediário na biossíntese de serotonina; agonistas e antagonistas de um ou ambos os receptores seletivos de 5-HT_{1a} e 5-HT_{1d}; uma composição que contém dimetilaminoetanol (DMAE), ácidos graxos ômega 3, betaína, proantocianidinas oligoméricas, ácido fólico, vitaminas C, E, B12, B6, B5 e beta-caroteno e minerais (cálcio, magnésio, zinco e selênio); naltrexona; ciclobenzaprina ou metabólitos das mesmas; olanzapina; olanazapina-N-óxido; 2-hidroximetilolanzapina; um

antipsicótico atípico; tramadol; um inibidor de reductase de aldose ou um pró-medicamento do mesmo, 1-treometilfenidato; um inibidor de fosfodiesterase tipo III, tipo IV, tipo III-tipo IV misturado ou tipo V, ou um éster, um amido, um pró-medicamento, um metabólito ativo ou uma combinação do mesmo; um agente estrogênico substituído por indol; (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azaciclo[3.1.0]hexano; ácido fólico; metilteraidrofolato; WAY 100635; betaxolol; (R)-3-N,N-diciclobutilamino-8-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopirano-5-carboxamida hidrogênio (2R, monoidrato de tartarato; R-tofisopam; N-acetyl-serotonina; um agonista de dopamina específico de DRD₂; um antagonista do receptor de 5HT₄; nalmefena; moxonidina; mirtazapina; cromo; um inibidor de seletivo de ciclooxygenase-2; um antagonista seletivo do receptor de 5HT_{2A}; um antagonista do receptor de CB₁; um antagonista do receptor de MCH-1R; uma pirimidopirimidina tetra-substituída; um ligando seletivo do receptor de dopamina D₄; trimebutina, fedotozina e misturas dos mesmos; um agonista parcial do receptor de NMDA; um antagonista do receptor de NMDA; um inibidor de colinesterase; um inibidor de GSK-3; um ligando de alfa-2-delta ou um pró-medicamento do mesmo; um extrato de kava; um inibidor da reabsorção de norepinefrina; um corticosteróide; um imunossupressor não-esteroidal dependente de imunofilina; N-desmetilclozapina; (R)-2,3-benzodiazepina como descrito no Pedido de Patente U.S. nº. 20040224943; um inibidor da sintase de óxido nítrico neuronal seletivo; modafinil; um antagonista seletivo de oxitocina; um antagonista do receptor de nicotina; um antagonista do receptor de A_{2a} de adenosina; um antagonista do receptor de 5-HT_{2c}; um potencializador do receptor de AMPA; um agonista parcial de nicotina; irindalona; um ligando do receptor delta opióide; um secretagogo do hormônio do crescimento; p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-

benzamida e seus metabólitos; ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos ditos agentes terapêuticos adicionais; e as combinações dos mesmos.

17. Artigo de manufatura, caracterizado pelo fato de compreender formas de dosagem separadas de uma composição que compreende um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal farmaceuticamente aceitável de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; e um veículo aceitável; e um segundo agente terapêutico, em que ambas as formas de dosagem estão em um único recipiente.

18. Método para inibir a captação de serotonina em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administração ao dito indivíduo de uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal farmaceuticamente aceitável de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

19. Método para o tratamento de um indivíduo humano ou não-humano que sofre ou é suscetível à depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, ansiedade generalizada, estresse pós-traumático, depressão grave, síndrome do pânico, fobia social, tensão pré-menstrual, distúrbios cardíacos, dor no peito não-cardíaca; tabagismo, para causar sua interrupção ou impedir recaídas; redução dos estados de ativação de plaquetas, alcoolismo e dependência do álcool; síndromes psiquiátricas incluindo raiva, sensibilidade à rejeição e carência de energia mental ou física; distúrbio disfórico de fase luteal tardio, ejaculação precoce, demência senil, obesidade, mal de Parkinson, agressividade afetiva canina, crescimento de

células cancerosas, osteoporose, doenças ou distúrbios dermatológicos tais como doenças hiperproliferativas ou inflamatórias da pele ou orgasmo feminino precoce; em que o dito método é caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administração ao dito indivíduo de uma composição que compreende uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou um pró-medicamento ou um sal farmaceuticamente aceitável de um pró-medicamento do mesmo; ou um hidrato, um solvato ou um polimorfo do mesmo; e um veículo aceitável.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da depressão.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do distúrbio obsessivo-compulsivo.

22. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da ansiedade generalizada.

23. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do estresse pós-traumático.

24. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da depressão grave.

25. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da síndrome do pânico.

26. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da fobia social.

27. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para aliviar a tensão pré-menstrual.

28. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção de distúrbios cardíacos.

29. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da dor no peito não-cardíaca.

30. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do tabagismo, para causar a sua interrupção ou impedir recaídas.

31. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da redução de estados de ativação de plaquetas.

32. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do alcoolismo e a dependência do álcool.

33. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção de síndromes psiquiátricas incluindo a raiva, a sensibilidade à rejeição e a carência de energia mental ou física.

34. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do distúrbio disfórico de fase luteal tardio.

35. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da ejaculação precoce.

36. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da demência senil.

37. Método, de acordo com a reivindicação 19,

caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da obesidade.

38. Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do mal de Parkinson.

39. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção da agressividade afetiva canina.

40. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para inibir o crescimento de células cancerosas.

41. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para estimular a formação óssea pela estimulação de osteoblastos.

42. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção de doenças ou distúrbios dermatológicos tais como doenças hiperproliferativas ou inflamatórias da pele.

43. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é tratado para o alívio ou a prevenção do orgasmo feminino precoce.

44. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de compreender a etapa adicional de administração ao dito paciente de um segundo agente terapêutico, em que o dito segundo agente terapêutico é utilizado convencionalmente ou é eficaz em combinação com um composto da fórmula I para o tratamento ou a prevenção de uma condição selecionada entre depressão, hipertensão, distúrbio de ansiedade generalizado, fobias, síndrome do estresse pós-traumático, distúrbio de personalidade esquiva, disfunção sexual; distúrbios alimentares incluindo bulimia, anorexia nervosa e voracidade alimentar;

obesidade, dependências químicas, cefaléia em cachos, enxaqueca; causar dor, incluindo dor neuropática, nefropatia diabética, dor pós-operatória, distúrbios de dor psicogênicos e síndrome da dor crônica; doença de Alzheimer, distúrbio obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico com ou sem agorafobia, distúrbios da memória, doenças de Parkinson, distúrbios endócrinos, vasoespasmos, ataxia cerebelar, distúrbios do trato gastrointestinal, sintomas negativos da esquizofrenia, síndrome de fibromialgia; incontinência urinária, incluindo incontinência por estresse; Síndrome de Tourette, tricotilomania, cleptomania, impotência masculina, câncer, hemicrania paroxissomal crônica e cefaléia em um mamífero, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, déficits cognitivos devido ao envelhecimento, acidente vascular cerebral, traumatismo crânioencefálico, doenças neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedade, agressividade e estresse, distúrbios de termo-regulação, doença respiratória, distúrbio bipolar, psicose, distúrbio do sono; mania, incluindo mania aguda; distúrbio de bexiga, distúrbio genitourinário, tosse, vômito, náusea, distúrbios psicóticos tais como paranóia e doença maníaco-depressiva, distúrbio de tique, cardiomiopatia diabética, retinopatia diabética, catarata, enfarto do miocárdio, fadiga prolongada, fadiga crônica, síndrome da fadiga crônica, ejaculação precoce, disforia, depressão pós-parto, tensão pré-menstrual, fobia social, distúrbios de comportamento agressivo, distúrbios de controle de impulso, distúrbio de personalidade fronteiriça, distúrbios de déficit de atenção sem hiperatividade, Síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo do cordão espinal, coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência induzida pela AIDS, espasmos musculares, convulsões, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, lesões

neuronais hipoglicêmicas, lesão ocular e retinopatia, edema cerebral, discinesia tardia, déficits cerebrais subseqüentes à cirurgia cardíaca de desvio e enxerto, distúrbios afetivos, distúrbios de humor, agorafobia sem histórico de síndrome do pânico e distúrbios do estresse agudo; ou em que o dito segundo agente terapêutico é útil para reduzir os efeitos colaterais do Composto 1, intensificar ou potencializar a atividade de 1 composto, aumentando a duração da ação farmacológica do Composto 1 ou qualquer combinação do mesmo.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o dito agente terapêutico adicional é selecionado de um ou de mais de um antagonista ou de um ligando de 5-HT_{1a}; um antagonista do receptor de NK₁; um antagonista do receptor de serotonina; 2-amino-4,5,6,7-teraidro-6-propilamino-benzotiazol (pramipexol), um enantiômero (+) ou (-) do mesmo; um agente anticonvulsivante de sulfamato; um precursor ou um pró-medicamento de serotonina ou um intermediário na biossíntese de serotonina; agonistas e antagonistas de um ou ambos os receptores seletivos de 5-HT_{1a} e 5-HT_{1d}; uma composição que contém dimetilaminoetanol (DMAE), ácidos graxos ômega 3, betaína, proantocianidinas oligoméricas, ácido fólico, vitaminas C, E, B12, B6, B5 e beta-caroteno e minerais (cálcio, magnésio, zinco e selênio); naltrexona; ciclobenzaprina ou metabólitos das mesmas; olanzapina; olanazapina-N-óxido; 2-hidroximetilolanzapina; um antipsicótico atípico; tramadol; um inibidor de reductase de aldose ou um pró-medicamento do mesmo; 1-treometilfenidato; um inibidor de fosfodiesterase tipo III, tipo IV, tipo III-tipo IV misturado ou tipo V, ou um éster, um amido, um pró-medicamento, um metabólito ativo ou uma combinação dos mesmos; um agente estrogênico substituído por indol; (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-

azabiciclo[3.1.0]hexano; ácido fólico; tetraidrofolato de metila; WAY 100635; betaxolol; (R)-3-N,N-diciclobutilamino-8-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopirano-5-carboxamida hidrogênio (2R,3R)-monoidrato de tartarato; R-tofisopam; N-acetil-serotonina; um agonista de dopamina específico de DRD₂; um antagonista do receptor de 5HT₄; nalmefena; moxonidina; mirtazapina; cromo; um inibidor seletivo de ciclooxygenase-2; um antagonista seletivo do receptor de 5HT_{2A}; um antagonista do receptor de CB₁; um antagonista do receptor de MCH-1R; uma pirimidopirimidina tetra-substituída; um ligando seletivo do receptor de dopamina D₄; trimebutina, fedotozina e as misturas das mesmas; um agonista parcial do receptor de NMDA; um antagonista do receptor de NMDA; um inibidor de colinesterase; um inibidor de GSK-3; um ligando de alfa-2-delta ou um pró-medicamento do mesmo; um extrato de kava; um inibidor da reabsorção de norefinefrina; um corticosteróide; um imunossupressor não-esteroidal dependente de imunofilina; N-desmetilclozapina; (R)-2,3-benzodiazepina tal como descrito no Pedido de patente norte-americano nº. 20040224943; um inibidor da sintase de óxido nítrico neuronal seletivo; modafinil; um antagonista seletivo de oxitocina; um antagonista do receptor de nicotina; um antagonista do receptor de A_{2a} da adenosina; um antagonista do receptor de 5-HT_{2c}; um potencializador do receptor de AMPA; um agonista parcial de nicotina; irindalona; um ligando do receptor delta opióide; um secretagogo do hormônio do crescimento; p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida e seus metabólitos; ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos ditos agentes terapêuticos secundários; e as combinações de dois ou mais dos ditos agentes terapêuticos secundários ou sais dos mesmos.

46. Método para determinar a concentração do Composto 1 em uma amostra biológica, caracterizado pelo

fato de compreender as etapas de:

a. adição de uma concentração conhecida de um composto da fórmula I ou um sal do mesmo, a uma amostra biológica;

b. sujeição da dita amostra biológica a um dispositivo de medição que distingue o Composto 1 do dito composto da fórmula I;

c. calibração do dito dispositivo de medição para correlacionar a quantidade detectada do dito composto da fórmula I com a concentração conhecida do dito composto da fórmula I adicionado à dita amostra biológica; e

d. determinação da concentração do Composto 1 na dita amostra biológica, ao comparar a quantidade detectada do Composto 1 com a quantidade detectada e a concentração conhecida do dito composto da fórmula I.

47. Método, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o dito composto da fórmula I contém pelo menos três isótopos de átomos pesados incluindo o deutério explicitamente extraído e em que cada um dos ditos isótopos de átomos pesados adicionais é escolhido independentemente entre deutério e ^{13}C .

48. Método, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de compreender a etapa adicional de separação do Composto 1 e do dito composto da fórmula I da dita amostra biológica pela extração de fase orgânica ou sólida antes da etapa b.

49. Kit para diagnóstico, caracterizado pelo fato de compreender um composto da fórmula I ou um sal do mesmo, em um frasco lacrado; e instruções para a utilização do dito composto para determinar a concentração do Composto 1 em uma amostra biológica.

50. Kit, de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I contém pelo menos três isótopos de átomos pesados incluindo

o deutério explicitamente extraído e em que cada um dos ditos isótopos de átomos pesados adicionais é escolhido independentemente entre deutério e ^{13}C .

51. Método para avaliar a estabilidade metabólica de um composto da fórmula I, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

a. colocação do composto da fórmula I ou um sal do mesmo em contato com uma fonte de enzima metabolizante por um período de tempo; e

b. comparação da quantidade do dito composto ou sal do mesmo e de produtos metabólicos do dito composto ou sal do mesmo após o dito período de tempo.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, sendo que o método é caracterizado pelo fato de compreender uma etapa adicional de comparação da quantidade do dito composto ou sal do mesmo e dos ditos produtos metabólicos do dito composto ou sal do mesmo em um intervalo durante o dito período de tempo.

53. Método, de acordo com a reivindicação 51, sendo que o método é caracterizado pelo fato de compreender as etapas adicionais de: c) colocação de um isotopólogo do dito composto ou sal do mesmo em contato com uma dita fonte de enzima metabolizante; d) comparação da quantidade do dito isotopólogo e de produtos metabólicos do dito isotopólogo após o dito período de tempo; e e) comparação da estabilidade metabólica do dito composto ou sal do mesmo e do dito isotopólogo, em que as etapas c e d são executadas antes, simultaneamente com, em um frasco de reação diferente, simultaneamente com, no mesmo frasco de reação, ou após as etapas a e b.

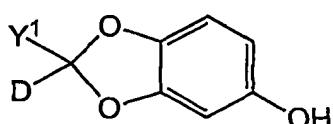
54. Método, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que o dito isotopólogo é o Composto 1 ou um sal do Composto 1.

55. Kit para diagnóstico, caracterizado pelo fato

de compreender, em frascos separados, o Composto 1 e uma fonte de enzima metabolizante.

56. Kit para diagnóstico, de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente instruções para a utilização do dito kit para comparar a estabilidade metabólica de um ou de mais compostos da fórmula I com a estabilidade metabólica do Composto 1.

57. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula II



(II), em que:

D é deutério;

Y^1 é selecionado independentemente entre hidrogênio ou deutério;

cada átomo de carbono é opcionalmente substituído independentemente por ^{13}C ; e

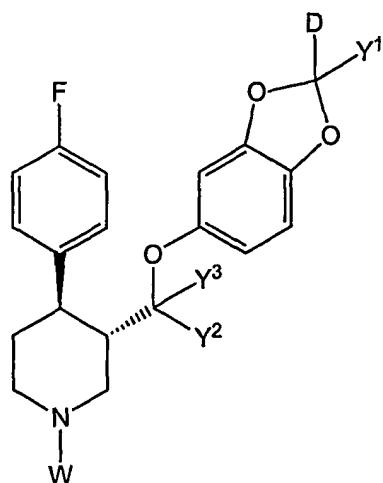
cada átomo de hidrogênio é opcionalmente substituído independentemente pelo deutério.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que Y^1 é deutério.

59. Composto, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que Y^1 é deutério e cada hidrogênio unido diretamente ao anel aromático é deutério.

60. Composto, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que todos os átomos de hidrogênio e todos os átomos de carbono estão presentes em sua abundância isotópica natural.

61. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula III



(III), em que:

D é deutério;

cada um de Y^{1-3} é selecionado independentemente entre hidrogênio ou deutério;

W é um grupo de N-proteção removível;

cada átomo de carbono é opcionalmente substituído independentemente por ^{13}C ; e

cada átomo de hidrogênio é opcionalmente substituído independentemente pelo deutério.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que Y^1 é deutério.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de Y^1 e Y^2 é independentemente deutério.

64. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que ambos Y^1 e Y^2 são independentemente deutério.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que cada um de Y^1 , Y^2 e Y^3 são cada um independentemente deutério.

66. Composto, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que até quatro átomos de hidrogênio são substituídos pelo deutério.

67. Composto, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que todos os átomos de

hidrogênio não-explicitamente designados como deutério e todos os carbonos estão presentes em sua abundância isotópica natural.

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 61-67, caracterizado pelo fato de que W é escolhido entre metila, benzila, carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de vinila, carbamato de fenila, carbamato de benzila e carbamato de ter-butila.

PI 0615973-7

RESUMO

NOVOS DERIVADOS DE BENZO [D] [1,3]-DIOXOL

A presente invenção refere-se a um isotopólogo do Composto 1 substituído pelo deutério no carbono de metíleno 5 do anel de benzodioxol. Os isotopólogos da presente invenção são inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRIs) e possuem propriedades biofarmacêuticas e metabólicas singulares comparadas ao Composto 1. Eles também podem ser utilizados para determinar com exatidão a concentração do 10 Composto 1 em fluidos biológicos e para determinar padrões metabólicos do Composto 1 e seus isotopólogos. A invenção apresenta adicionalmente composições que compreendem esses isotopólogos deuterados e métodos para o tratamento de doenças e condições que são responsivas à transmissão de 15 serotonina neuronal aumentada, sozinhos e em combinação com agentes adicionais.