

(11) Número de Publicação: **PT 1973539 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/352 (2007.10) **A61K 31/353** (2007.10)

A61K 31/357 (2007.10) **A61P 25/24** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.12.19	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2005.12.19 US 751730 P 2006.12.18 US 612249	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.01	(72) Inventor(es): ALLEN B. REITZ US VIRGINIA L. SMITH-SWINTOSKY US
(45) Data e BPI da concessão: 2010.04.21 100/2010	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE SULFAMIDA HETEROCÍCLICOS BENZO-FUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE SULFAMIDA HETEROCÍCLICOS BENZO-FUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO"

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório U.S. 60/751730, apresentado em 19 de Dezembro de 2005.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à utilização de derivados de sulfamida heterocíclicos benzo-fundidos para o tratamento de depressão, incluindo monoterapia e co-terapia com, pelo menos, um anti-depressivo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A depressão unipolar é definida como um estado deprimido diariamente, com uma duração mínima de duas semanas. Um episódio pode ser caracterizado por tristeza, indiferença ou apatia ou irritabilidade e está, normalmente, associado com uma alteração em várias funções neurovegetativas, incluindo padrões de sono, apetite e peso corporal, agitação ou atraso motor, fadiga, diminuição da concentração e na tomada de decisões, sentimentos de vergonha ou culpa e pensamentos na morte ou de estar a morrer

(*Harrison's Principles of Internal Medicine*, **2000**). O critério para um episódio depressivo principal inclui cinco ou mais sintomas presentes durante o mesmo período de 2 semanas, onde isto representa uma alteração do funcionamento prévio; e onde, pelo menos, um dos sintomas é o estado deprimido ou perda de interesse ou prazer. Os sintomas de um episódio depressivo incluem estado deprimido; interesse ou prazer acentuadamente diminuído em todas ou quase todas as actividades na maior parte do dia; perda de peso quando não está em dieta ou ganho de peso, ou diminuição ou aumento no apetite durante quase todos os dias; insónia ou hiperinsónia em quase todos os dias; agitação ou atraso psicomotor, quase todos os dias; fadiga ou perda de energia, quase todos os dias; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva inapropriada quase todos os dias; capacidade diminuída para pensar ou concentrar-se ou indecisão, quase todos os dias; pensamentos recorrentes de morte, ideias suicidas recorrentes, sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio. Além disso, os sintomas provocam sofrimento ou diminuição clinicamente significativo nas áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes de funcionamento. (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, Revisão de Texto, American Psychiatric Association, **2000**).

As opções de tratamento actuais para a depressão unipolar incluem monoterapia ou terapia de combinação com várias classes de fármacos, incluindo inibidores de monoamina oxidase, tricíclicos, inibidores da reabsorção de serotonina, inibidores da reabsorção noradrenérgica de serotonina, agentes noradrenérgicos e serotonérgicos específicos, inibidor da reabsorção de noradrenalina, “produtos naturais” (tais como Kava-Kava, Erva de São João), suplemento dietético (tal como

s-adenosilmetionina) e outros. Mais especificamente, os fármacos utilizados no tratamento da depressão incluem, mas não estão limitados a imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropiona, clomipramina, fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina e/ou moclobemida (e. g., J.M. KENT, *Lancet* **2000**, 355, 911-918; J.W. WILLIAMS JR, C.D. MULROW, E. CHIQUETTE, P.H. NOEL, C. AGUILAR e J. CORNELL, *Ann. Intern. Med.* **2000**, 132, 743-756; P.J. AMBROSINI, *Psychiatr. Serv.* **2000**, 51, 627-633). Muitos destes agentes, incluindo mas não limitado a inibidores da reabsorção da serotonina, são também utilizados quando coexiste depressão e ansiedade, tal como na depressão ansiosa (R.B. LYDIARD e O. BRAWMAN-MINTZER, *J. Clin. Psychiatry* **1998**, 59, Supl. 18, 10-17; F. ROUILLON, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1999**, 9 Supl. 3, S87-S92).

Em medicina, 40-50% dos doentes deprimidos a quem foi prescrito, inicialmente, a terapia antidepressiva, não experimentaram uma remissão atempada dos sintomas de depressão. Este grupo tipifica a depressão refractária ao tratamento, isto é, uma falha para demonstrar uma resposta "adequada" a um ensaio de tratamento "adequado" (isto é, intensidade de tratamento suficiente para uma duração suficiente) (R.M. BERMAN, M. NARASIMHAN e D.S. CHARNEY, *Depress. Anxiety* **1997**, 5, 154-164). Além disso, cerca de 20-30% dos doentes deprimidos permanecem parcialmente ou totalmente resistentes ao tratamento farmacológico, incluindo tratamentos de combinação (J. ANANTH, *Psychother. Psychosom.* **1998**, 67, 61-70; R.J. CADIEUX, *Am. Fam. Physician* **1998**, 58, 2059-2062). Progressivamente, o tratamento da depressão resistente inclui estratégias de potenciação,

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

A distímia é definida como um distúrbio de humor caracterizado por estado deprimido crônico durante um período de, pelo menos, 2 anos. A distímia pode ter um percurso persistente ou intermitente e o estado deprimido ocorre durante quase o dia todo, na maior parte dos dias e, durante, pelo menos, 2 anos. (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, American Psychiatric Association, **1994**).

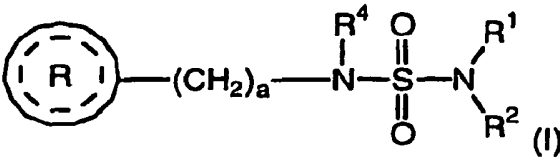
O distúrbio bipolar, por outro lado, é caracterizado por alterações de humor imprevisíveis entre loucura e depressão (distúrbio bipolar I) ou entre hipomania e depressão (distúrbio bipolar II) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, American Psychiatric Association, 1994). A utilização de antidepressivos no distúrbio bipolar é, geralmente, restringida intencionalmente para evitar o risco de loucura e o risco de ciclo rápido induzido pelos antidepressivos no distúrbio bipolar (H.J. MOLLER e H. GRUNZE, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2000**, 250, 57-68; J.R. CALABRESE, D.J. RAPPORT, S.E. KIMMEL, e M.D. SHELTON, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1999**, 9, S109-S112). Além disso, nenhum dos estabilizadores de humor utilizados no distúrbio bipolar provaram eficácia antidepressiva (H.J. MOLLER e H. GRUNZE, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2000**, 250, 57-68).

Permanece uma necessidade para proporcionar um tratamento eficaz para a depressão. B.E. Maryanoff *et al.* (B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, M.J. Costanzo, C. Hochman, V. Smith-Swintosky e R.P. Shank, *J. Med Chem.* **2004**, 48(6), 1941-1947) examinam a eficácia relativa dos grupo sulfamato e sulfamida para a inibição da anidrase carbónica-II (CA-II), em particular, para a inibição da CA-II humana, utilizando topiramato como uma plataforma estrutural.

Os derivados anticonvulsivos úteis para o tratamento da depressão como uma monoterapia ou terapia de combinação são divulgados no documento WO 02/09694 A. Estes compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais compostos seleccionados de inibidores da monamina oxidase, tricíclicos, inibidores da reabsorção da serotonina, inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina, agentes noradrenérgico e serotonérgicos específicos, inibidores da reabsorção da noradrenalina, produtos naturais, suplementos de dieta, neuropéptidos, compostos direccionados para receptores de neuropéptidos ou hormonas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um medicamento para o tratamento de depressão compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I)



em que

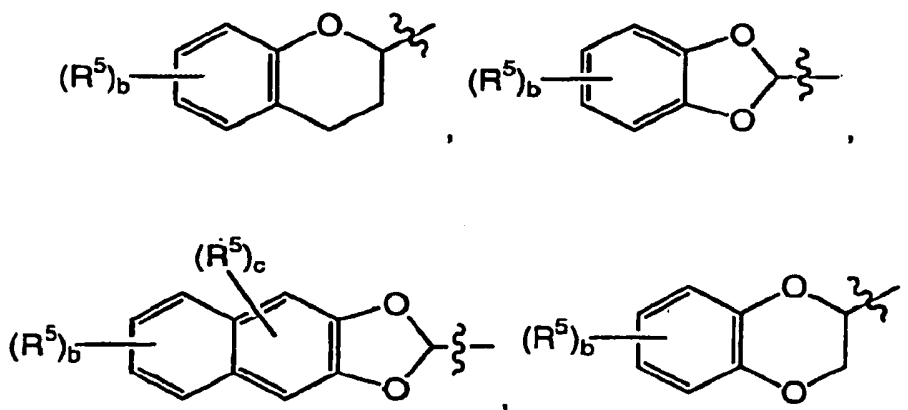
R¹ e R² são, cada, seleccionados independentemente do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior;

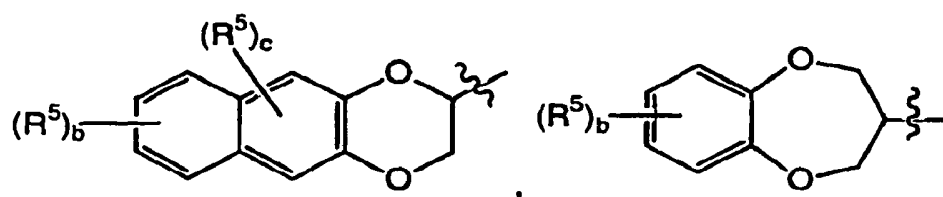
R⁴ é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior;

a é um número inteiro desde 1 a 2;

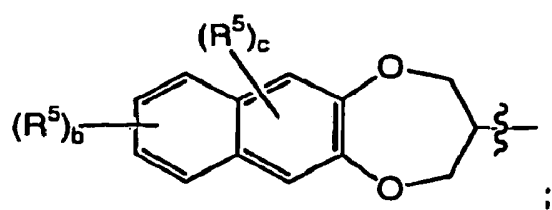


é selecionado do grupo consistindo de





e



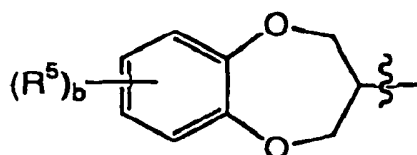
em que b é um número inteiro desde 0 a 4; e em que c é um número inteiro desde 0 a 2;

cada R^5 é, seleccionado independentemente do grupo consistindo de halogéneo, alquilo inferior e nitro;

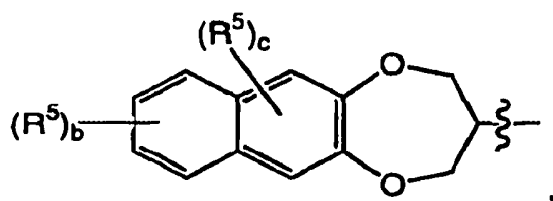
desde que quando



é



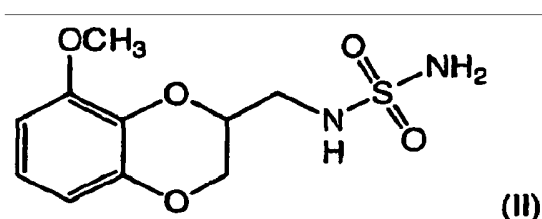
ou



então a é 1;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção refere-se também a um medicamento para o tratamento da depressão compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (II)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção é também direccionada a um medicamento para o tratamento da depressão, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um antidepressivo e um composto de fórmula (I) ou fórmula (II), com aqui definido anteriormente, para utilização na co-terapia.

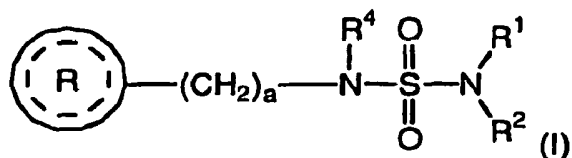
Como exemplo da invenção, é um medicamento para tratar o distúrbio depressivo major, depressão unipolar, depressão refractária ao tratamento, depressão resistente, depressão de ansiedade ou distímia, compreendendo uma quantidade

terapeuticamente eficaz de qualquer dos compostos ou composições farmacêuticas descritas acima.

Noutro exemplo, a presente invenção é direccionada a um medicamento para tratar o distúrbio depressivo major, depressão unipolar, depressão refractária ao tratamento, depressão resistente, depressão de ansiedade ou distímia compreendendo, pelo menos, um antidepressivo em combinação com qualquer um dos composto ou composições farmacêuticas descritas acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direccionada para um medicamento para o tratamento de depressão, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I)



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que



a, R¹, R² e R⁴ são como aqui definido. A presente invenção é também direccionada para o tratamento da depressão, compreendendo administrar a um indivíduo com essa necessidade, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula

(I) ou fórmula (II), em combinação com, pelo menos, um antidepressivo.

Como aqui utilizado, o termo **"depressão"**, deverá ser definido como incluindo distúrbio depressivo major (incluindo episódio único e recorrente), depressão unipolar, depressão refractária ao tratamento, depressão resistente, depressão de ansiedade e distímia (também referida como distúrbio distímico). Além disso, o termo **"depressão"** deverá englobar qualquer distúrbio depressivo major, distúrbio distímico, distúrbios de humor devido a patologias clínicas com características depressivas, distúrbios de humor devido a patologias médicas com episódios do tipo depressivo major, distúrbios de humor induzidos por substâncias com características depressivas e distúrbio depressivo, não especificado de outra forma, como definido pelo seu critério de diagnóstico, como resumido em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, Revisão de Texto, American Psychiatric Association, 2000. De um modo preferido, a depressão é distúrbio depressivo major, depressão unipolar, depressão refractária ao tratamento, depressão resistente ou depressão de ansiedade. De um modo mais preferido, a depressão é distúrbio depressivo major.

Como aqui utilizado, a menos que indicado de outra forma, o termo **"antidepressivo"** deverá significar qualquer agente farmacêutico que trata a depressão. Exemplos adequados incluem, inibidores da monamina oxidase, tais como a fenelzina, tranilcipromina, moclobemida; tricíclicos, tais como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina; tetracíclicos, tal como maprotilina; não-cíclicos, tais como nomifensina; triazolopiridinas, tal como trazodona; inibidores

da reabsorção da serotonina, tais como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina; antagonistas do receptor da serotonina, tal como nefazadona; inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina, tais como venlafaxina, milnaciprana; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos, tal como mirtazapina; inibidores da reabsorção da noradrenalina, tal como reboxetina; antidepressivos atípicos, tal como bupropiona; produtos naturais, tais como Kava-Kava, Erva de São João; suplementos de dieta, tal como s-adenosilmetionina; e neuropéptidos, tal como hormona de libertação da tirotropina; compostos direccionados para receptores neuropéptidos, tal como antagonistas do receptor da neurocinina; e hormonas, tal como triiodotironina. De um modo preferido, o antidepressivo é seleccionado do grupo consistindo de fluoxetina, imipramina, bupropiona, venlafaxina e sertalina.

Um especialista na técnica será capaz de determinar rapidamente os níveis de dosagem recomendados para fármacos antidepressivos e antipsicóticos conhecidos e/ou comercializados por consulta apropriada das referências, tais como folhetos na embalagem do fármaco, orientações da FDA, o Physician's Desk Reference.

O termo "**indivíduo**", como aqui utilizado, refere-se a um animal, de um modo preferido, um mamífero, de um modo muito preferido, um humano, que foi o objecto de tratamento, observação ou experiência.

O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**", como aqui utilizado, significa aquela quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou clínica num sistema de tecidos, animal ou humano, que está a ser

investigado por um investigador, veterinário, médico ou outro especialista clínico, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

Aqui, a presente invenção é direccionada a co-terapia ou terapia de combinação, compreendendo a administração de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais antidepressivos, a "quantidade terapeuticamente eficaz" deverá significar uma quantidade da combinação de agentes considerados em conjunto, de modo a que, o efeito combinado induza a resposta biológica ou médica desejada. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz da co-terapia compreendendo a administração de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e, pelo menos, um antidepressivo, deverá ser a quantidade do composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e a quantidade do antidepressivo que, quando considerados em conjunto ou sequencialmente, têm um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz. Além disso, será reconhecido por um especialista na técnica que no caso da co-terapia com uma quantidade terapeuticamente eficaz, como no exemplo acima, a quantidade do composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e/ou a quantidade do antidepressivo individualmente pode ou pode não ser terapeuticamente eficaz.

Como aqui utilizado, os termos "**co-terapia**" e "**terapia de combinação**", deverão significar o tratamento de um indivíduo com essa necessidade, por administração de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II), em combinação com um ou mais antidepressivo(s), em que o(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivo(s) são administrados através de qualquer meio adequado, simultaneamente, sequencialmente, separadamente ou numa formulação farmacêutica única. Quando o(s)

composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivo(s) são administrados em formas dosagem separadas, o número de dosagens administradas por dia para cada composto pode ser o mesmo ou diferente. O(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivo(s) pode(m) ser administrado(s) via a mesma via ou diferentes vias de administração. Exemplos de métodos de administração adequados incluem, mas não estão limitados a oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutânea (sc), transdérmica e rectal. Os compostos podem também ser administrados directamente no sistema nervoso central incluindo, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal e/ou vias de administração peri-espinal por distribuição via agulhas e/ou cateteres intracranianos ou intravertebrais com ou sem dispositivos de bombeamento. O(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivo(s) pode(m) ser administrado(s) de acordo com regimes simultâneos ou alternados, ao mesmo tempo ou a tempos diferentes, durante o período da terapia, simultaneamente, em formas divididas ou individuais.

Numa forma de realização da presente invenção está um medicamento para o tratamento de depressão, compreendendo uma combinação de um ou mais composto de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de inibidores da monamina oxidase, tais como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida; tricíclicos, tais como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina; tetracíclicos, tais como maprotilina; não-cíclicos, tais como nomifensina; triazolopiridinas, tal como trazodona; inibidores da reabsorção da serotonina, tais como fluoxetina, sertralina,

paroxetina, citalopram, fluvoxamina, oxalato de escitalopram; antagonistas do receptor da serotonina, tal como nefazadona; inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina, tais como venlafaxina, milnacipran, duloxetina; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos, tal como mirtazapina; inibidores da reabsorção da noradrenalina, tal como reboxetina; antidepressivos atípicos, tal como bupropiona; produtos naturais, tais como Kava-Kava, Erva de São João; suplementos dietéticos, tal como s-adenosilmetionina; e neuropéptidos, tal como hormona libertadora de tirotropina; compostos direccionados para receptores neuropéptidos, tal como antagonistas do receptor da neurocinina; e hormonas, tal como triiodotironina.

Numa forma de realização da presente invenção está um medicamento para o tratamento da depressão, compreendendo uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de inibidores da monamina oxidase; tricíclicos; tetracíclicos; não-cíclicos; triazolopiridinas; inibidores da reabsorção da serotonina; antagonistas do receptor da serotonina; inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina; inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos; inibidores da reabsorção da noradrenalina; antidepressivos atípicos; produtos naturais; suplementos dietéticos; neuropéptidos; compostos direccionados para receptores neuropéptidicos; e hormonas.

De um modo preferido, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de inibidores da monamina oxidase, tricíclicos, inibidores da reabsorção da serotonina, inibidores da reabsorção noradrenérgica da

serotonina; agentes noradrenérgicos e serotonérgicos específicos e antidepressivos atípicos.

De um modo mais preferido, um ou mais composto de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de inibidores da monoamina oxidase, tricíclicos e inibidores da reabsorção da serotonina.

De um modo muito preferido, um ou mais composto de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais composto seleccionados do grupo consistindo de inibidores da reabsorção da serotonina.

Numa forma de realização da presente invenção está um medicamento para o tratamento da depressão, compreendendo uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipromina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, milnacipran, duloxetina, mirtazapina, bupropiono, hormona de libertação da tirotropina e triiodotironina.

De um modo preferido, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina,

paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, milnaciprano, mirtazapina e bupropiono.

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

De um modo muito preferido, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e fluvoxamina.

Numa forma de realização da presente invenção está um medicamento para o tratamento de depressão compreendendo uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos seleccionados do grupo consistindo de neuropéptidos, tal como hormona de libertação da tirotropina; compostos direccionados para receptores neuropeptídicos, tal como antagonistas dos receptores da neurocinina; e hormonas, tal como triiodotironina.

Numa forma de realização da presente invenção, R^1 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e metilo. Noutra forma de realização da presente invenção, R^2 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e metilo. Ainda noutra forma de realização da presente invenção, R^1 e R^2 são, cada, hidrogénio ou R^1 e R^2 são, cada, metilo.

Numa forma de realização da presente invenção, $-(CH_2)_a-$ é seleccionado do grupo consistindo de $-CH_2-$ e $-CH_2-CH_2-$. Noutra forma de realização da presente invenção $-(CH_2)_a-$ é $-CH_2-$.

Numa forma de realização da presente invenção, R^4 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e metilo, de um modo preferido, R^4 é hidrogénio.

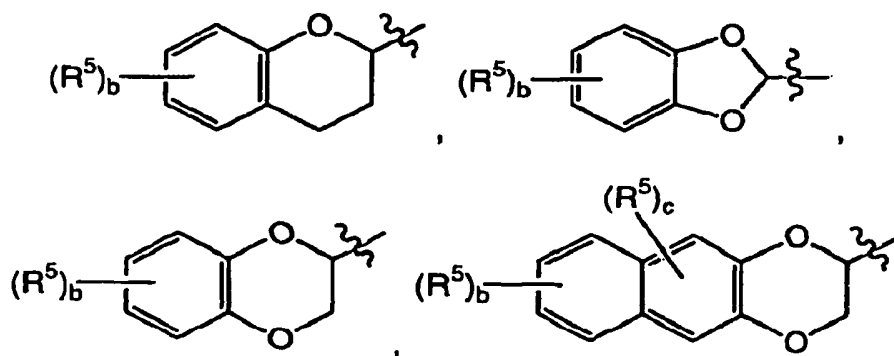
Numa forma de realização da presente invenção, a é 1.

Numa forma de realização da presente invenção, b é um número inteiro desde 0 a 2. Noutra forma de realização da presente invenção, c é um número inteiro desde 0 a 2. Noutra forma de realização da presente invenção, b é um número inteiro desde 0 a 1. Noutra forma de realização da presente invenção, c é um número inteiro desde 0 a 1. Ainda noutra forma de realização da presente invenção, a soma de b e c é um número inteiro desde 0 a 2, de um modo preferido, um número inteiro desde 0 a 1. Ainda noutra forma de realização da presente invenção, b é um número inteiro desde 0 a 2 e c é 0.

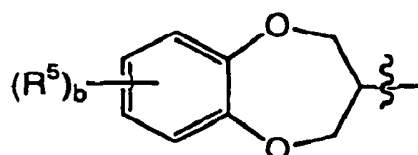
Numa forma de realização da presente invenção,



é seleccionado do grupo consistindo de



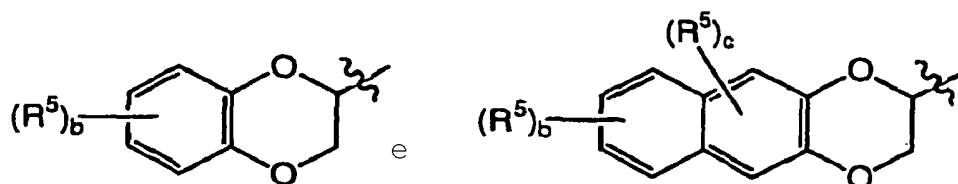
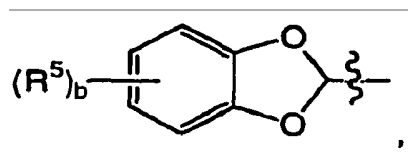
e



Noutra forma de realização da presente invenção,



é seleccionado do grupo consistindo de



Numa forma de realização da presente invenção,



é seleccionado do grupo consistindo de 2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-di-hidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo); 2-(5-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-di-hidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) e 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo).

Noutra forma de realização da presente invenção,



é seleccionado do grupo consistindo de 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo) e 2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxinilo). Noutra forma de realização da presente invenção,



é seleccionado do grupo consistindo de 2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo) e 2-(6-bromo-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo).

Numa forma de realização da presente invenção, R^5 é seleccionado do grupo consistindo de halogéneo e alquilo inferior. Noutra forma de realização da presente invenção, R^5 é seleccionado de cloro, fluoro, bromo e metilo.

Numa forma de realização da presente invenção, o centro estéreo no composto de fórmula (I) está na configuração S. Noutra forma de realização da presente invenção, o centro estéreo no composto de fórmula (I) está na configuração R.

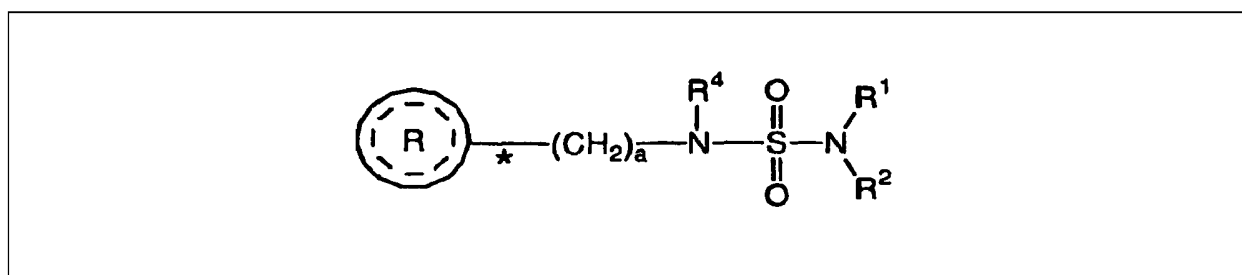
Numa forma de realização da presente invenção, o composto da fórmula (I) está presente como uma mistura enantiomericamente enriquecida, em que a % de enriquecimento enantiomérico (% de ee) é superior a cerca de 75%, de um modo preferido, superior a cerca de 90%, de um modo mais preferido, superior a cerca de 95%, de um modo muito preferido, superior a cerca de 98%.

As formas de realização adicionais da presente invenção incluem aquelas em que os substituintes seleccionados para uma ou mais das variáveis aqui definidas (*i. e.*, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y e

A) são seleccionados independentemente para serem qualquer substituinte individual ou qualquer sub-conjunto de substituintes seleccionados da lista completa como aqui definida.

Os compostos representativos da presente invenção são como apresentado nas Tabelas 1 abaixo. Os compostos adicionais da presente invenção são como apresentado na Tabela 3. Nas Tabelas 1 e 2 abaixo, o título da coluna “estéreo” define a estereo-configuração no átomo de carbono do heterociclo ligado na ligação marcada com asterisco. Quando não é apresentada nenhuma designação, o composto foi preparado como uma mistura de estereo-configurações. Quando é apresentada uma designação “R” ou “S”, a configuração estereo foi baseada no material de partida enriquecido enantiomericamente.

Tabela 1: Compostos Representativos de Fórmula (I)



Nº de ID.		Estéreo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

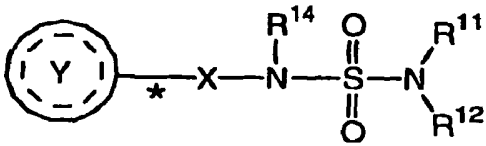
(continuação)

Nº de ID.		Estéreo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
3	3-(3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	metilo	metil o
7	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(cromanilo)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinil)	S	CH ₂	NH	H	H

(continuação)

Nº de ID.		Estéreo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
20	2-(5-cloro-2,3-di-hidro- benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-di- hidro- benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-di-hidro- benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-di- hidro- benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-di-hidro- benzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-di-hidro- nafto[2,3- b][1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metil- benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

Tabela 2: Compostos Adicional da Presente Invenção

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

Como aqui utilizado, a menos que indicado de outra forma, **"halogéneo"** deverá significar cloro, bromo, flúor e iodo.

Como aqui utilizado, a menos que indicado de outra forma, o termo **"alquilo"**, utilizado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias ramificadas e lineares. Por exemplo, os radicais alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo e semelhantes. A menos que indicado de outra forma, **"inferior"**,

quando utilizado com alquilo, significa uma composição da cadeia de carbono de 1-4 átomos de carbono.

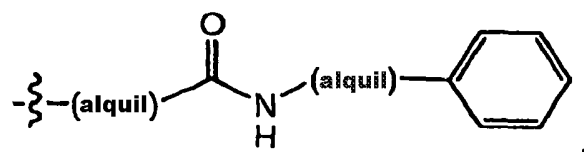
Como aqui utilizado, a menos que indicado de outra forma, **"alcoxilo"** deverá indicar um radical éter de oxigénio dos grupos alquilo lineares ou ramificados descritos acima. Por exemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, sec-butoxilo, t-butoxilo, n-hexiloxilo e semelhantes.

Como aqui utilizado, a indicação **"***" deverá significar a presença de um centro estereogénico.

Quando um grupo particular é **"substituído"** (e. g., alquilo, arilo, etc.), esse grupo pode ter um ou mais substituintes, de um modo preferido, um a cinco substituintes, de um modo mais preferido, um a três substituintes, de um modo muito preferido, um a dois substituintes, seleccionados independentemente da lista de substituintes.

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

Sob a nomenclatura convencional utilizada ao longo desta divulgação, a porção terminal da cadeia lateral designada é descrita inicialmente, seguida pela funcionalidade adjacente na direcção do ponto de ligação. Assim, por exemplo, um substituinte **"fenil-alquil-amino-carbonil-alquilo"** refere-se a um grupo de fórmula



As abreviaturas utilizadas na descrição, particularmente nos Esquemas e Exemplos, são como se segue:

DCC = Diciclo-hexilcarbodiimida

DCE = Dicloroetano

DCM = Diclorometano

DIPEA ou DIEA = Diisopropiletilamina

DMF = N,N-Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

EDC = Etilcarbodiimida

Et₃N ou TEA = Trietilamina

Et₂O = Éter dietílico

EA ou EtOAc = Acetato de etilo

EtOH = Etanol

IPA = 2-propanol

Hept = Heptano

HOBT = 1 -Hidroxibenzotriazole

HPLC = Cromatografia Líquida de Elevada Pressão

LAH = Hidreto de Alumínio e Lítio

M ou MeOH = Metanol

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

Pd-C = Catalisador de Paládio em Carbono

RP HPLC = Cromatografia de Elevada Pressão de Fase Reversa

TA ou ta = Temperatura ambiente

TEA = Trietilamina

TFA = Ácido trifluoroacético

THF = Tetra-hidrofurano

TLC = Cromatografia de Camada Fina

Quando os compostos de acordo com esta invenção têm, pelo menos, um centro quiral, podem existir em conformidade, como enantiómeros. Quando os compostos possuem dois ou mais centros quirais, podem, também, existir em conformidade como diastereómeros. É para ser entendido que todos estes isómeros e suas misturas estão englobados no âmbito da presente invenção.

Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e, como tal, entende-se como estando incluídas na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (*i. e.*, hidratos) ou solventes orgânicos comuns e tais solventes são também entendidos como estando englobados no âmbito desta invenção.

Para utilização em medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se a "**sais farmacologicamente aceitáveis**" não-tóxicos. No entanto, outros sais podem ser úteis na preparação dos compostos de acordo com esta invenção ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto com uma solução do ácido farmacologicamente aceitável, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Além disso, quando os compostos da invenção suportam uma porção ácida, os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem incluir, também, sais de metal alcalino, *e. g.*, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso; *e. g.*, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, *e. g.*, sais de amônio quaternário. Assim, os sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem os seguintes:

acetato, benzenossulfonato; benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisolato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato,

glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de ammonium, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodito e valerato.

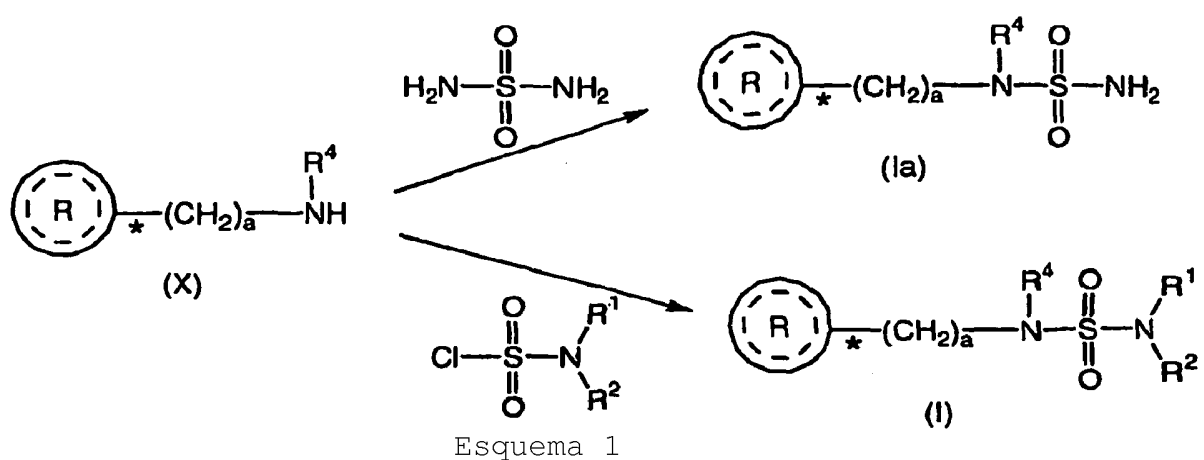
Os ácidos e bases representativos que podem ser utilizados na preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos, incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfônico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidrocetílanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido gluco-heptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidroxí-2-naftóico, ácido nicotínico,

ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-pirolglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tannico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilénico;

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

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o processo representado no Esquema 1.



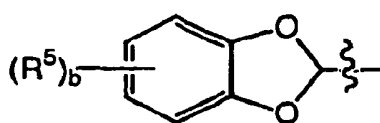
Consequentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é feito reagir com sulfamida, um composto conhecido, de um modo preferido, em que a sulfamida está presente numa quantidade na gama de cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes, num solvente orgânico, tais como THF, dioxano, e semelhantes, de um modo preferido, a uma temperatura elevada na gama de cerca de 50 °C a cerca de 100 °C, de um modo mais preferido, a cerca da temperatura de refluxo, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (Ia).

Alternativamente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é feito reagir com um composto adequadamente substituído de fórmula (XI), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, na presença de uma base, tais como TEA, DIPEA, piridina, e semelhantes, num solvente orgânico, tais como DMF, DMSO, e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (I).

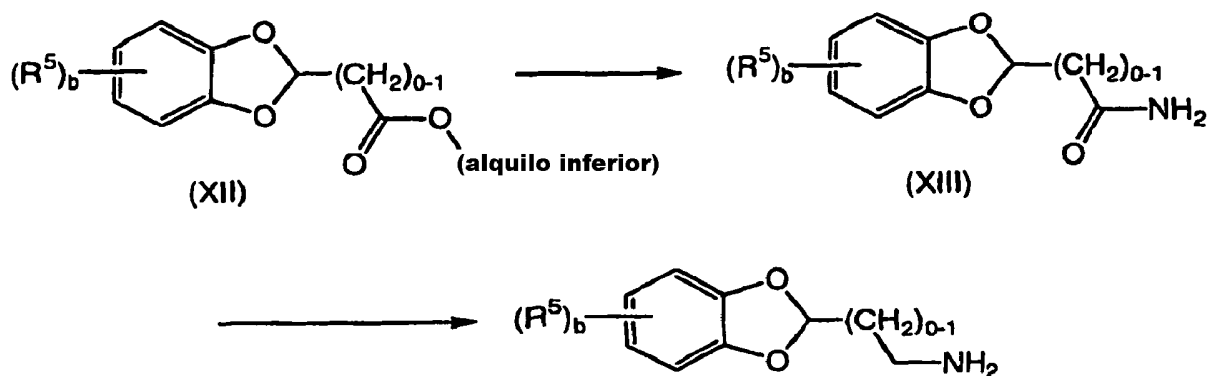
Os compostos de fórmula (X) em que



é



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



Esquema 2

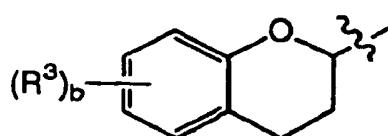
Consequentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XII), um composto conhecido ou composto preparado através de um método conhecido (por exemplo, como descrito no Esquema 3 acima), é feito reagir com NH_4OH , um composto conhecido, opcionalmente num solvente orgânico, tal como acetonitrilo, e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (XIII).

O composto de fórmula (XIII) é feito reagir com um agente de redução adequadamente seleccionado, tal como LAH , e semelhantes, num solvente orgânico, tais como THF, éter dietílico e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (Xa).

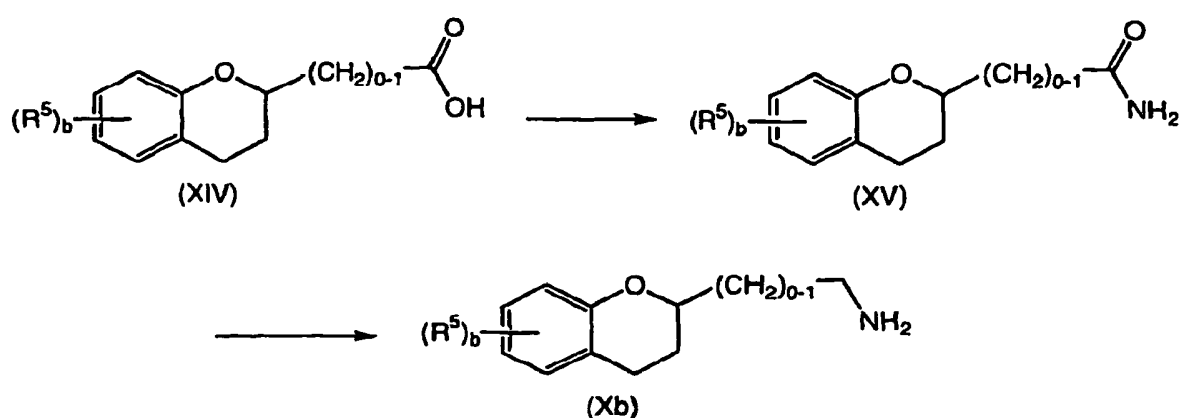
Os compostos de fórmula (X) em que



é seleccionado de



podem ser preparados de acordo com o processo representado no Esquema 3.



Esquema 3

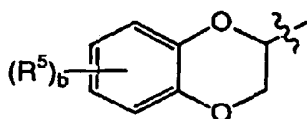
Consequentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XIV), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é feito reagir com NH_4OH , na presença de um agente de ligação, tal como DCC, e semelhantes, opcionalmente num solvente orgânico, tal como acetonitrilo, e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (XV).

O composto de fórmula (XV) é feito reagir com um agente de redução adequadamente seleccionado, tal como LAH e semelhantes, num solvente orgânico, tais como THF, éter dietílico e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (Xb).

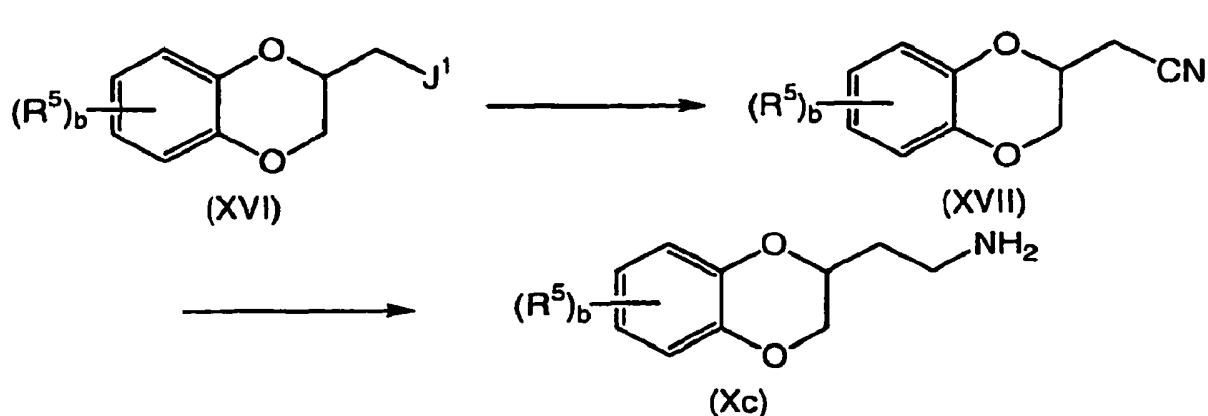
Os compostos de fórmula (X) em que



é seleccionado de



e em que a é 2, podem ser preparados de acordo com o processo representado no Esquema 4.



Esquema 5

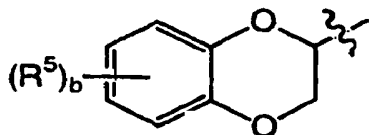
Consequentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVI), em que J^1 é um grupo de saída adequado, tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo e semelhantes, um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos (por exemplo, por activação do composto correspondente, em que J^1 é OH), é feito reagir com um cianeto, tal como cianeto de potássio, cianeto de sódio e semelhantes, num solvente orgânico, tal como DMSO, DMF, THF e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (XVII).

O composto de fórmula (XVII) é reduzido de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por reacção com um agente de redução adequado, tal como LAH, borano e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (Xc).

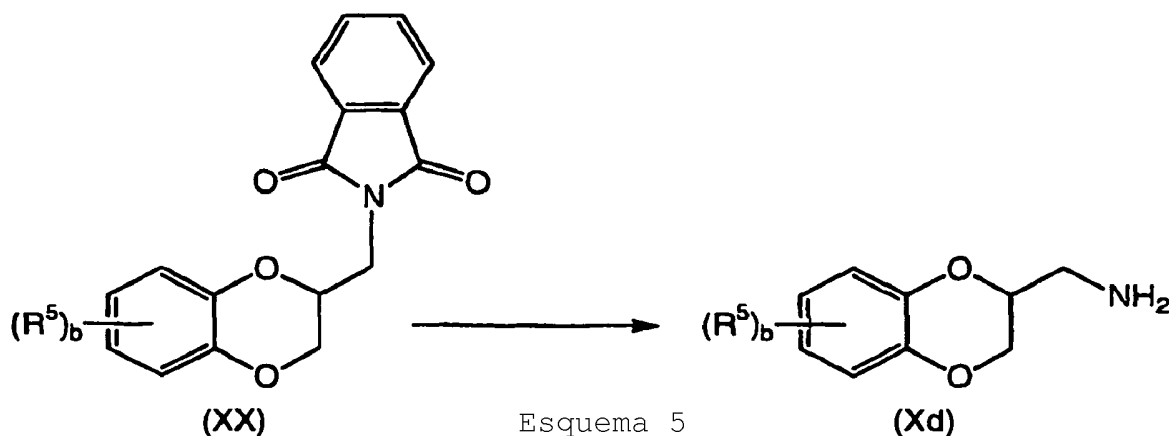
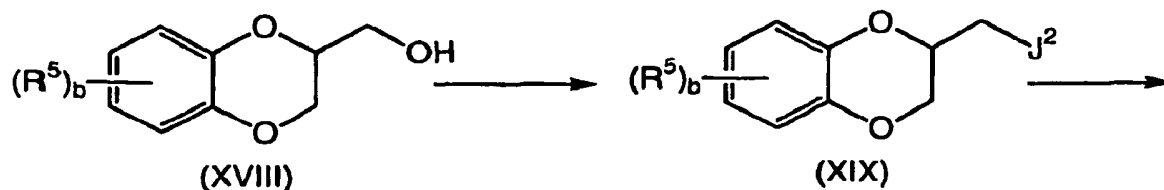
Os compostos de fórmula (X), em que



é seleccionado de



e em que a é 1, podem ser preparados de acordo com o processo representado no Esquema 5.



Consequentemente, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVIII), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos é activado, de acordo com método conhecido, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (XIX), em que J^2 é um grupo de saída adequado, tais como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato e semelhantes.

O composto de fórmula (XIX) é feito reagir com um sal de ftalimida, tais como ftalimida de potássio, ftalimida de sódio e semelhantes, num solvente orgânico, tais como DMF, DMSO, acetonitrilo, e semelhantes, de um modo preferido, a uma temperatura elevada na gama desde 50 °C a cerca de 200 °C, de um modo mais preferido, a cerca de temperatura de refluxo, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (XX).

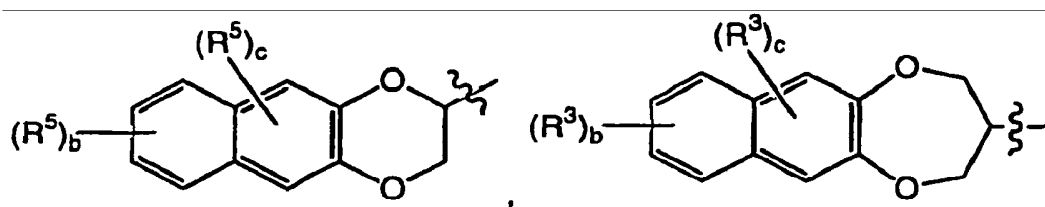
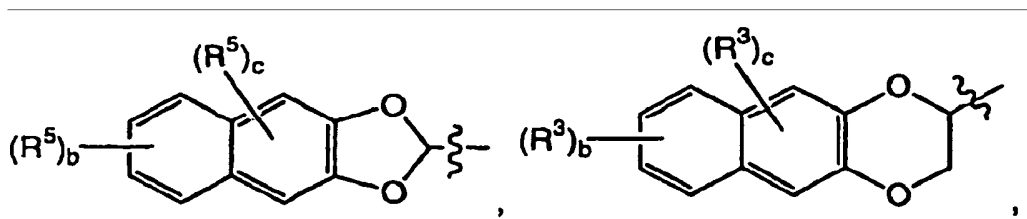
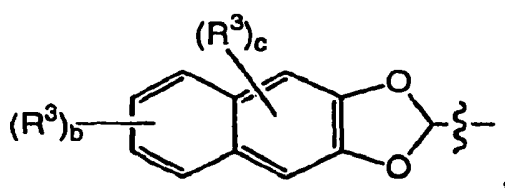
O composto de fórmula (XX) é feito reagir com N_2H_4 , um composto conhecido, num solvente orgânico, tal como etanol,

metanol e semelhantes, de um modo preferido, a uma temperatura elevada na gama desde cerca de 50 °C a cerca de 100 °C, de um modo mais preferido, a cerca da temperatura de refluxo, e semelhantes, para proporcionar o composto correspondente de fórmula (Xd).

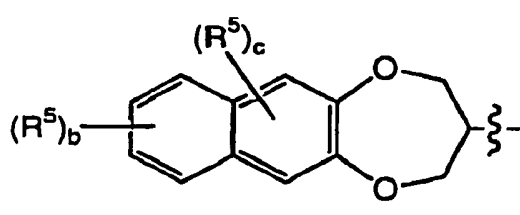
Um especialista na técnica irá reconhecer que os compostos de fórmula (X), em que



é seleccionado de



ou



pode ser preparado de modo semelhante de acordo com métodos conhecidos ou, por exemplo, de acordo com os processos representados nos Esquemas 2 a 5 acima, por selecção e substituição dos compostos fundidos a naftilo correspondentes pelos materiais de partida benzo-fundidos.

Um especialista na técnica irá também reconhecer que quando é desejado um enantiómero simples (ou uma mistura de enantiómeros, em que um enantiómero é enriquecido) de um composto de fórmula (X), os processos acima, como descrito nos Esquemas 1 a 5, podem ser aplicados por substituição do enantiómero simples correspondente (ou mistura de enantiómeros, em que um enantiómero é enriquecido), pelo material de partida apropriado.

Um especialista na técnica irá reconhecer que quando um passo reaccional da presente invenção pode ser efectuado numa variedade de solventes ou sistemas de solventes, o passo reaccional referido pode ser efectuado numa mistura de solventes ou sistemas de solvente adequados.

Quando os processos para a preparação dos compostos de acordo coma invenção proporcionam uma mistura de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados através de técnicas convencionais, tais como cromatografia preparativa. Os

compostos podem ser preparados na forma racémica, ou podem ser preparados enantiómeros individuais por sintase enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus componentes enantiómeros através de técnicas convencionais, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fraccionada e regeneração da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos por formação de ésteres ou amidas diastereoméricos, seguida por separação cromatográfica e remoção dos auxiliares quirais. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos utilizando uma coluna de HPLC quiral.

Durante qualquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger os grupos sensíveis ou reactivos em qualquer uma das moléculas envolvidas. Isto pode ser efectuado através de meios de grupos de protecção convencionais, tal como aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de protecção podem ser removidos numa fase subsequente conveniente, utilizando métodos conhecidos na técnica.

A presente invenção compreende também composições farmacêuticas contendo um ou mais composto de fórmula (I) com um veículo farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos da invenção aqui descritos, como o ingrediente activo, podem ser preparadas por mistura íntima do composto ou compostos com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica

convencionais. O veículo pode ter várias formas dependendo da via de administração desejada (e. g., oral, parentérica). Assim para preparações orais líquidas, tais como suspensões, elixires e soluções, os veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes corantes e semelhantes; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, os veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligandos, agentes desintegradores e semelhantes. As preparações orais sólidas podem também ser revestidas com substâncias, tais como açúcares ou revestidas entericamente de modo a modular o local principal de reabsorção. Para administração parentérica, o veículo irá consistir normalmente em água estéril e podem ser adicionados outros ingredientes de modo a aumentar a solubilidade ou conservação. As suspensões ou soluções injectáveis podem também ser preparadas, utilizando veículos aquosos em simultâneo com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, um ou mais compostos da presente invenção, como o ingrediente activo, são misturados intimamente com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais, cujo veículo pode apresentar várias formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, e. g., oral ou parentérica, tal como intramuscular. Na preparação das composições na forma de dosagem oral, pode ser empregue qualquer dos meios farmacêuticos convencionais. Assim, para preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, os veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, agentes corantes; para preparações orais sólidas, tais como, por

exemplo, pós, cápsulas, comprimidos revestidos, cápsulas de gel e comprimidos, os veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligandos, agentes desintegrantes. Devido à facilidade de administração, os comprimidos e cápsulas representam a forma de dosagem oral unitária mais vantajosa, nas quais são, obviamente, empregues veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou através de técnicas convencionais. Para parentéricos, o veículo irá normalmente compreender água estéril e podem ser incluídos também outros ingredientes, por exemplo, para objectivos tais como auxiliar na solubilidade ou para conservação. Podem também ser preparadas suspensões injectáveis, nas quais podem ser empregues veículos líquidos, agentes de suspensão apropriados e semelhantes. As composições farmacêuticas aqui irão conter, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá, uma quantidade do ingrediente activo necessária para distribuir uma dose eficaz como descrito acima. As composições farmacêuticas aqui irão conter, por unidade de dosagem, e. g., comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá, desde cerca de 0,1-1000 mg e pode ser administradas a uma dosagem desde cerca de 0,01-200,0 mg/kg/dia, de um modo preferido, desde cerca de 0,1 a 100 mg/kg/dia, de um modo mais preferido, desde cerca de 0,5-50 mg/kg/dia, de um modo mais preferido, desde cerca de 1,0-25,0 mg/kg/dia ou qualquer gama incluída. No entanto, as dosagens podem ser variadas dependendo da necessidade dos doentes, da gravidade da patologia a ser tratada e do composto a ser empregue. Pode ser empregue a utilização da administração diária ou dosagem pós-periódica.

De um modo preferido, estas composições estão em formas de dosagem unitária, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós,

grânulos, soluções ou suspensões parentéricas estéreis, vaporizadores líquidos ou aerossóis doseados, gotas, ampolas, dispositivos autoinjectores ou supositórios; para administração parentérica, oral, intranasal, sublingual ou rectal ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada numa forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para proporcionar uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas, tal como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, e. g., ingredientes de preparação de comprimidos convencionais, tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de cálcio ou gomas e outros diluentes farmacêuticos, e. g., água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogénea de um composto da presente invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Quando se refere estas composições de pré-formulação como homogéneas, tal significa que o ingrediente activo está disperso igualmente em toda a composição, de modo a que a composição possa ser rapidamente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes, tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é, depois, subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo descrito acima contendo desde 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente activo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou, de outra forma, compostos para proporcionar uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, estando este último na forma de um envelope sobre o

primeiro. Os dois componentes podem ser separados através de uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto pelo duodeno ou seja retardado na libertação. Podem ser utilizados vários materiais para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluem vários ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool acetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as composições novas da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos semelhantes. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais, tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

O tratamento da depressão como descrito na presente invenção pode também ser efectuado utilizando uma composição farmacêutica compreendendo qualquer dos compostos como aqui definido e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,1 mg e 1000 mg, de um modo preferido, cerca de 50 a 500 mg do composto e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração seleccionado. Os veículos incluem excipientes farmacêuticos inertes e necessários, incluindo, mas não limitado a, ligandos, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, corantes e revestimentos. As composições adequadas para administração oral incluem formas

sólidas, tais como pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas (cada incluindo formulações de libertação imediata, libertação temporizada e libertação sustida), grânulos e pós e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. As formas úteis para administração parentérica incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

De um modo vantajoso, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dose diária única ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diárias. Além disso, os compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal via utilização tópica de veículos intranasais adequados ou via adesivos de pele transdérmicos bem conhecidos pelos especialistas na técnica. Para serem administrados na forma de um sistema de distribuição transdérmico, a administração da dosagem irá, com certeza, ser contínua em vez de intermitente, durante o regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco activo pode ser combinado com um veículo inerte farmacologicamente aceitável não tóxico, oral, tais como etanol, glicerol, água. Além disso, quando desejado ou necessário, podem também ser incorporados ligandos, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes adequados, na mistura. Os ligandos adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glucose ou beta-lactose, com adoçantes e gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio. Os desintegrantes incluem, sem limitação, amido, celulose de metilo, agar, bentonite, goma de xantano.

As formas líquidas nos agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados, tais como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose. Para administração parentérica, são desejadas suspensões e soluções estéreis. As preparações isotónicas que geralmente contêm conservantes adequados são empregues quando é desejada uma administração intravenosa.

Os compostos desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriores e de acordo com os regimes de dosagem estabelecidos na técnica, sempre que seja necessário o tratamento da depressão.

A dosagem diária dos produtos pode ser variada dentro de uma vasta gama de 0,01 a 200 mg/kg por humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são, de um modo preferido, proporcionadas na forma de comprimidos contendo, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 e 1000 miligramas do ingrediente activo para o ajuste sintomático da dosagem ao doente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é normalmente fornecida a um nível de dosagem desde cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de peso corporal por dia. De um modo preferido, a gama é desde cerca de 0,1 a cerca de 100,0 mg/kg de peso corporal por dia, de um modo mais preferido, desde cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, de um modo mais preferido, desde cerca de 1,0 a cerca de 25,0 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes por dia.

As dosagens óptimas a serem administradas podem ser rapidamente determinadas pelo especialista na técnica e irão

variar com o composto em particular a ser utilizado, o modo de administração, a força da preparação, o modo de administração e o avanço da patologia da doença. Além disso, os factores associados com o doente em particular a ser tratado, incluindo a idade do doente, peso, dieta e tempo de administração, irão resultar na necessidade de ajustar as dosagens.

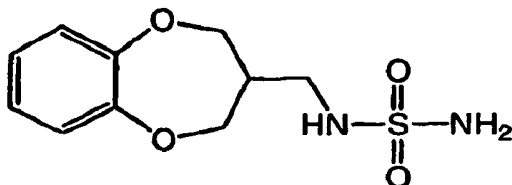
Um especialista na técnica irá reconhecer que os ensaios *in vivo* e *in vitro* utilizando células e/ou modelos animais conhecidos, adequados e geralmente aceites são indicadores da capacidade de um composto de teste para tratar ou prevenir um determinado distúrbio.

Um especialista na técnica irá reconhecer que os ensaios clínicos em humanos, incluindo ensaios *first-in-human*, variação de dose e de eficácia, em doentes saudáveis e/ou naqueles que sofrem de um determinado distúrbio, podem ser efectuados de acordo com métodos bem conhecidos nas técnicas clínicas e médicas.

Os seguintes Exemplos são apresentados para auxiliar na compreensão da invenção.

Exemplo 1

((3,4-Di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Composto N°3)



O catecol (5,09 g, 46,2 mmol) e o carbonato de potássio foram combinados em acetonitrilo e aquecidos até refluxo durante uma hora. O 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmol) foi adicionado e a reacção continuou, sob refluxo, durante 24 horas. A solução foi arrefecida para a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico (3 x). A solução orgânica combinada foi seca sob MgSO_4 e concentrada. A cromatografia (éter etílico a 2% em hexano) proporcionou 3-metileno-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como um óleo incolor.

MS (ESI): 163,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ : 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

A 3-metileno-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) foi dissolvida em THF seco (100 mL). Foi adicionado borano-THF (1,0 M em THF, 10,3 mL) a 0 °C. A reacção foi agitada, à TA, durante 5 horas. Foi adicionado ácido aminossulfónico (6,97 g, 61,6 mmol). A reacção foi aquecida para refluxo, de um dia para o outro. A reacção foi arrefecida para a

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

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

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

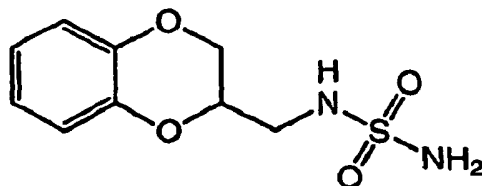
A ((3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90, g, 16,2 mmol) e sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) foram combinadas em dioxano seco (60 mL) e aquecida para refluxo, de um dia para o outro. O clorofórmio foi adicionado e o precipitado foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia (acetona a 2% a 8% em diclorometano) para proporcionar o composto do título como um sólido branco sujo.

MS (ESI): 258.8 ($\text{M}+\text{H}^+$)

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

Exemplo 2

N-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto N^o 1)



A 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) e a sulfamida (5,1 g, 53 mmol) foram combinadas em 1,4 dioxano (100 mL) e submetidas a refluxo, durante 2 h. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente e foi filtrada e descartada uma pequena quantidade de sólido. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado utilizando cromatografia em coluna flash (DCM:Metanol - 10:1) para proporcionar um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de DCM para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

pf: 97,5 - 98,5 °C

Análise Elementar:

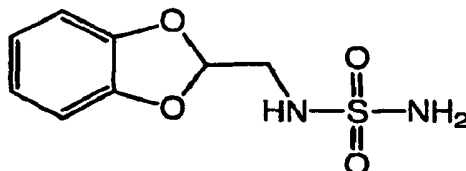
Anal Calc: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

Anal Verif: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

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

Exemplo 3

(Benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil) sulfamida (Composto Nº 2)



O catecol (10,26 g, 93,2 mmol), metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 40,3 g, 186 mmol) e o dicloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmol) foram combinados em metanol seco (100 mL). A solução foi aquecida até refluxo, de um dia para o outro. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente, acidificada por adição de ácido clorídrico concentrado e, depois, reduzida em volume sob vácuo para cerca de 50 mL. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com éter dietílico (3 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , concentrada para um sólido castanho e submetida a cromatografia (acetato de etilo a 2% em hexano) para proporcionar o éster metílico do ácido benzo[1,3]dioxole-2-carboxílico como um óleo incolor.

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

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

Ao éster metílico do ácido benzo[1,3]dioxole-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmol) foi adicionado hidróxido de amónio (29% em água, 10 mL) e acetonitrilo suficiente para tornar a mistura homogênea (~5 mL). A solução foi agitada durante duas horas, à

temperatura ambiente e, depois, foi adicionada água destilada. A amida do ácido benzo[1,3]dioxole-2-carboxílico foi precipitada como um sólido branco e foi recolhida por filtração e utilizada sem purificação posterior.

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

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

A amida do ácido benzo[1,3]dioxole-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (THF, 100 mL). Foi adicionado, lentamente, hidreto de alumínio e lítio (LAH, 1 M em THF, 39,5 mL, 39,5 mmol) à solução à temperatura ambiente. A reacção foi agitada, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Foi adicionada água destilada para destruir o LAH em excesso. Foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (3,0 M, 100 mL) e a solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com água e seca sob $MgSO_4$. O solvente foi evaporado para proporcionar a C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como um óleo incolor.

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

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

A C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) e a sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) foram combinadas em dioxano seco (50 mL) e a solução foi aquecida para refluxo, de um dia para o outro. A reacção foi concentrada e o resíduo foi submetido a

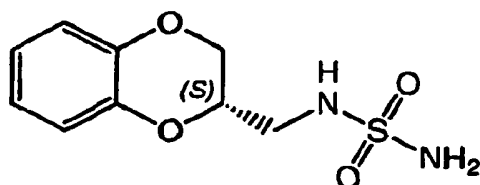
cromatografia (acetona a 2% até 10% em diclorometano) para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

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

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

Exemplo 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto N° 4)



O catecol (13,2 g, 0,12 mol) e o carbonato de potássio (16,6 g, 0,12 mol) foram agitados em DMF (250 mL) e foi adicionado tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) e a reacção foi agitada, a 60 °C, durante 24 h. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente e diluída com água gelada (1 L) e extraída com éter dietílico (4 vezes). A solução orgânica combinada foi lavada 3 vezes com carbonato de potássio a 10%, uma vez com água, uma vez com solução salina saturada e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um sólido branco que foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM:Metanol - 50:1), para proporcionar o ((2S)-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como um sólido.

O sólido (13,3 g, 68 mmol) foi dissolvido em piridina (85 mL), arrefecido para 0 °C, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonilo (13,0 g, 68 mmol) e a mistura reaccional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 h. A reacção foi diluída com éter dietílico (1 L) e HCl 1 N (1,2 L). A camada orgânica foi separada e lavada 2 vezes com HCl 1 N (500 mL), 4 vezes com água (150 mL), uma vez com solução salina saturada, seca (MgSO₄) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um sólido branco que foi purificado por cromatografia em coluna flash (Hept:EA - 2:1) para proporcionar o éster (2S)-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico do ácido tolueno-4-sulfónico como um sólido branco.

O sólido branco foi combinado com ftalimida de potássio (14,4 g, 78 mmol) em DMF (250 mL) e aquecido para refluxo, durante 1 h, arrefecido para a temperatura ambiente e vertido em água com agitação vigorosa (1,5 L) e agitado durante 30 min. O sólido branco foi filtrado e o sólido foi lavado várias vezes com água, NaOH a 2% e água de novo e deixado secar ao ar para proporcionar uma (2S)-2-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindole-1,3-diona como um sólido branco em pó.

O sólido branco em pó foi combinado com hidrazina (2,75 g, 86 mmol) em EtOH (225 mL) e aquecido a refluxo, durante 2 h, arrefecido para a temperatura ambiente e foi adicionado HCl 1 N para pH 1,0 e agitado durante 15 min. O sólido branco foi filtrado e lavado com EtOH fresco (o sólido foi eliminado) e o filtrado foi evaporado *in vacuo* num sólido que foi particionado entre éter dietílico e NaOH aquoso diluído. A solução de éter dietílico foi seca (Na₂SO₄) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo amarelo claro. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM:MeOH - 10:1) para

proporcionar um óleo. Um porção do óleo (4,82 g, 29 mmol) em 2-propanol (250 mL) foi tratado com HCl 1 N (30 mL) e aquecida num banho de vapor até ficar homogêneo e, depois, foi deixado a arrefecer para a temperatura ambiente. Após 3 h, a mistura foi arrefecida com gelo durante 2 h. Um sólido flocular branco (o sal de HCl correspondente de (2S)-C-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) foi removido por filtração e, depois, recristalizado de novo a partir do 2-propanol para proporcionar um sólido branco.

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

O sólido branco foi particionado entre DCM e NaOH diluído e o DCM foi seco (NaSO₄) e evaporado *in vacuo* para proporcionar (2S)-C-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um óleo.

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

O óleo (2,1 g, 12,7 mmol) e a sulfamida (2,44 g, 25,4 mmol) foram submetidos a refluxo em dioxano (75 mL), durante 2 h e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM:MeOH 10:1) para proporcionar um sólido branco, que foi recristalizado a partir de DCM para proporcionar o composto do título como um sólido branco cristalino.

pf 102-103 °C

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

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (bd s, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 6,9, 11,4$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 5,5, 13,7$ Hz, 1H), 3,10 (dd, $J = 6,9, 13,7$ Hz, 1H).

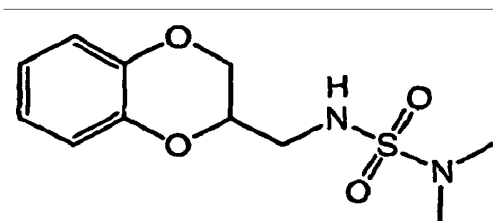
Análise Elementar:

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

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

Exemplo 5

N-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'
dimetilsulfamida (Composto N^o 6)



A 2,3-di-hidro-1,4-benzdioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) e a trietilamina (1,52 g, 15 mmol) foram combinadas em DMF (10 mL) e arrefecidas num banho de gelo e foi adicionado cloreto de dimetilsulfamoílo (1,44 g, 10 mmol). A mistura reaccional foi, depois, agitada durante 3 h com arrefecimento continuado. A mistura reaccional foi particionada entre acetato de etilo e água e a solução de acetato de etilo foi lavada com solução salina saturada, seca (MgSO_4) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo. O óleo foi purificado utilizando cromatografia em coluna flash (acetato de etilo:Heptano - 1:1) para proporcionar um sólido branco que foi

recristalizado (acetato de etilo/Hexano), para proporcionar o composto do título como um sólido flocular branco.

pf: 76 - 78 °C

MS 273 (MH⁺)

Análise Elementar:

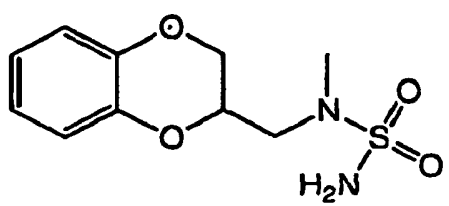
Anal Calc: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78

Anal Verificada: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

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

Exemplo 6

N-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida
(Composto Nº 7)



A 2,3-di-hidro-1,4-benzdioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmol) foi dissolvida em formato de etilo (15 mL), submetida a refluxo, durante 30 min e evaporada *in vácuo*, para proporcionar a N-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida como um óleo.

O óleo em éter dietílico (25 mL) foi tratado com LAH 1 M em THF (9,0 mL, 9,0 mmol) a 0 °C e agitado durante 5 h, à temperatura ambiente. A reacção foi arrefecida num banho de gelo e atenuada com água (0,50 mL), seguida por NaOH 3 N (0,50 mL) e água (0,50 mL). A mistura foi, depois, agitada à temperatura ambiente, durante 1 h. O sólido foi filtrado e evaporado *in vacuo* para proporcionar um resíduo que foi particionado entre HCl 1 N e éter dietílico. A fase aquosa foi basificada com NaOH 1 N e extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar a (2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metilamina como um óleo.

MS 180 (MH⁺)

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

O óleo (380 mg, 2,1 mmol) e a sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) foram combinados em dioxano (15 mL), submetidos a refluxo durante 1,5 h e evaporado *in vacuo* para proporcionar um resíduo em bruto. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna (acetato de etilo/Heptano 1:1) e o sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etilo/Hexano, para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

pf 97-98 °C

MS 257 (M⁻¹)

Análise Elementar:

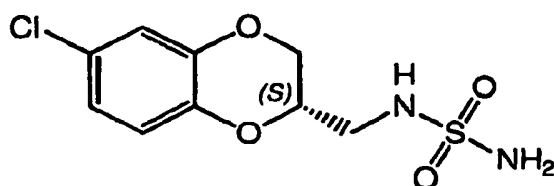
Anal Calc: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Anal Verificada: C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (bs, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 2,3, 11,5$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 6,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 6,7, 14,9$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 5,9, 14,9$ Hz, 1H), 2,99 (s, 3H).

Exemplo 7

(2S)-(-)-N-(6-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto Nº 8)



Após o processo descrito no Exemplo 4 acima, o 4-clorocatecol foi feito reagir para proporcionar uma mistura de (2S)-C-(7-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina e (2S)-C-(6-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (ca. proporção de 3:1 de isômeros 6-cloro:7-cloro por RP HPLC).

A mistura foi dissolvida em 2-propanol (100 mL) e foi adicionado HCl 1 N em éter dietílico até ser obtido um pH = 1,0. O sal de cloridrato que precipitou, foi filtrado (2,65 g) e re-cristalizado a partir do metanol/IPA, para proporcionar cristais brancos. Os cristais brancos foram particionados entre DCM e NaOH diluído. O DCM foi seco e evaporado *in vacuo* para

proporcionar a (2S)-C-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um óleo.

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

O óleo (7,75 mmol) e a sulfamida (1,50 g, 15,5 mmol) foram combinados em dioxano (50 mL) e submetidos a refluxo, durante 2,0 h, arrefecidos para a temperatura ambiente e evaporados *in vacuo* para proporcionar um sólido. O produto foi purificado via coluna flash utilizando DCM/metanol 20:1, para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS 277 (M^{-1})

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

RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 6,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, $J = 2,4, 11,5$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 7,1, 11,5$ Hz, 1H), 3,45 (m, 2H)

Análise Elementar:

Anal Calc:	C, 38,78;	H, 3,98;	N, 10,05
Anal Verificada:	C, 38,80;	H, 3,67;	N, 9,99.

Os filtrados do sal de cloridrato cristalizado de (2S)-C-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparado acima, foram recuperados (ca. 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) e evaporados *in vacuo* para proporcionar um sólido que foi particionado entre DCM (200 mL) e NaOH diluído (0,5 M, 50 mL). A solução de DCM foi lavada uma vez com solução salina saturada, seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo que foi purificado via HPLC de fase reversa

(ACN a 10 - 50% com TFA a 0,16% em água com TFA a 0,20%) para proporcionar a (2S)-C-(7-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um resíduo.

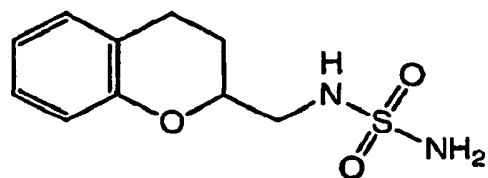
O resíduo foi combinado com sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) em dioxano (25 mL) e submetido a refluxo, durante 2,5 h, arrefecido para a temperatura ambiente e evaporado *in vacuo* para proporcionar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando DCM/metanol - 10:1, para proporcionar (2S)-(-)-N-(7-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como um sólido branco.

MS 277 (M^{-1})

RMN de ^1H ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 6,88 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 2,3, 11,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 7,0, 11,6$ Hz, 1H), 3,38 (m, 2H).

Exemplo 8

Croman-2-ilmetilsulfamida (Composto Nº 10)



O ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) e HOBT (3,86 g, 25 mmol) foram combinados em DCM (40 mL) e DMF (10 mL). A etilcarbodiimida de dimetilaminopropilo (EDC, 4,84 g, 25 mmol) foi adicionada à temperatura ambiente e a mistura reaccional foi

agitada durante 30 min. O hidróxido de amónio (2,26 mL, 33,4 mmol) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada durante 16 h. A mistura reaccional foi diluída com DCM (50 mL) e água (50 mL) e o pH da mistura foi ajustado para cerca de pH = 3,0 com HCl 1 N. O DCM foi separado e a fase aquosa extraída duas vezes com DCM. A fase de DCM combinada foi seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna flash (acetato de etilo) para proporcionar um óleo.

O óleo (5,35 g, 30 mmol) e THF (90 mL) foram agitados à medida que foi adicionado LAH 1 M em THF (36 mL, 36 mmol) e a mistura reaccional foi, depois, agitada, à temperatura ambiente, durante 20 h. A reacção foi arrefecida rapidamente com água, agitada durante 2 horas, a solução foi decantada, seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar a C-croman-2-il-metilamina como uma amina oleosa.

A amina oleosa (1,63 g, 10 mmol) e sulfamida (1,92 g, 20 mmol) foram combinadas em dioxano (50 mL) e submetidas a refluxo, durante 2 h. A solução foi arrefecida e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo, que foi purificado via cromatografia em coluna (DCM:Metanol, 10:1) para proporcionar um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar a croman-2-ilmetilsulfamida como um sólido branco.

pf 100–101 °C

MS 241 (M^{-1})

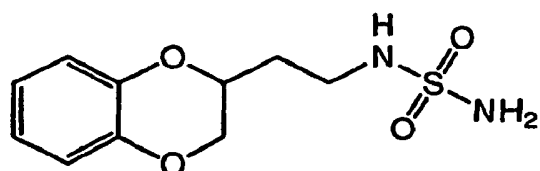
Análise Elementar:

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

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

Exemplo 9

2-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida (Composto Nº 16)



O cianeto de potássio (2,05 g, 31,5 mmol) foi adicionado a 2-bromometil-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmol) em DMSO (90 mL) e agitado, à temperatura ambiente, durante 20 h. A mistura reaccional foi depois diluída com água (250 mL) e extraída duas vezes com éter dietílico. O éter dietílico foi lavado com água, depois, lavado duas vezes com solução salina saturada, seco (Na_2SO_4) e evaporado *in vácuo*, para proporcionar 2-cianometil-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina) como um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,31 (dd, $J = 2,3, 11,5$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 6,2, 11,6$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 6,1$, Hz, 2H)

A 2-cianometil-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina) foi dissolvida em THF (50 mL) e foi adicionado BH_3 1 M em THF (80 mL, 80 mmol) e a mistura reaccional foi submetida a refluxo, durante

5 h, depois, foi agitada, à temperatura ambiente, durante 16 h. Com arrefecimento com gelo, foi adicionado HCl 2 N até ser atingido um pH = 1,0. A mistura reaccional foi, depois, agitada durante 1 h à temperatura ambiente e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo. O óleo foi particionado entre NaOH 3 N e éter dietílico e a solução de éter dietílico foi lavada com solução salina saturada, seca (Na₂SO₄) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar a 2-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina em bruto.

MS (M+H)⁺ 180.

A 2-(2,3 di-hidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina em bruto em dioxano (100 mL) foi combinada com sulfamida (3,0 g, 31 mmol) e aquecida para refluxo durante 2 h. A solução foi arrefecida e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um sólido laranja que foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH - 10:1) para proporcionar um sólido branco. O sólido foi re-cristalizado a partir de DCM, para proporcionar o composto do título como um sólido.

MS (M-1) 257

Pf 101 - 103 °C (corr)

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 7,4, 11,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 6,4, 12,9 Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 6,5, 12,9, 2H).

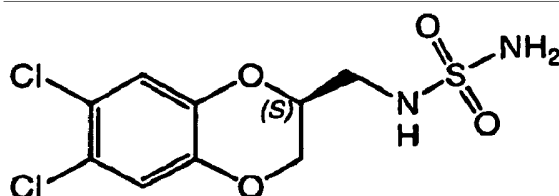
Análise Elementar:

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

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

Exemplo 10

(2S)-(-)-N-(6,7-Dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]droxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto Nº 29)



O 4,5-dicloroatecol (8,6 g, 48 mmol) e o carbonato de potássio (6,64 g, 48 mmol) foram agitados em DMF (200 mL). O tosilato de (2R)-glicidilo (9,12 g, 40 mmol) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada, a 60 °C, durante 24 h. A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente e, depois, diluída com água gelada (600 mL) e extraída com éter dietílico (4 vezes). A solução orgânica combinada foi lavada 3 vezes com carbonato de potássio a 10%, duas vezes com solução salina saturada, seca (MgSO₄) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

O óleo de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (6,4 g, 27 mmol) foi dissolvido em piridina (50 mL), arrefecido para 0 °C. Depois, foi adicionado cloreto de *p*-toluenossulfonilo (5,2 g, 27 mmol) e a mistura reaccional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 h. A

mistura reaccional foi diluída com éter dietílico e HCl 1 N (750 mL) e a camada orgânica foi separada e lavada 2 vezes com HCl 1 N (250 mL), uma vez com água (150 mL), duas vezes com solução salina saturada, seca (MgSO_4) e evaporada *in vacuo*, para proporcionar um sólido amarelo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico do ácido tolueno-4-sulfônico.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,03 (dd, $J = 6,3, 11,7$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

O éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico do ácido tolueno-4-sulfônico (8,0 g, 20,5 mmol) foi combinado com ftalimida de potássio (6,1 g, 33 mmol) em DMF (75 mL) e aquecido para refluxo, durante 1 h, arrefecido para a temperatura ambiente e vertido em água (0,5 L) vigorosamente agitada e, depois, agitado durante 30 min. O sólido branco foi filtrado e o sólido foi lavado várias vezes com água, NaOH a 2% e de novo com água e, depois, foi deixado secar ao ar para proporcionar (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindole-1,3-diona (6,0 g, 80%) como um sólido em pó branco.

O pó branco sólido foi combinado com hidrazina (1,06 g, 33 mmol) em EtOH (80 mL) e aquecido a refluxo, durante 2 h, depois arrefecido para a temperatura ambiente. Foi adicionado HCl 1 N para ajustar o pH da mistura reaccional para pH 1,0 e a mistura reaccional foi, depois, agitada durante 15 min. O sólido branco foi filtrado e lavado com EtOH fresco (o sólido eliminado) e o filtrado foi evaporado *in vacuo* num sólido que foi particionado entre éter dietílico e NaOH aquoso diluído. A

solução de éter dietílico foi seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vácuo*, para proporcionar um óleo viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxina).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, $J = 2,0, 11,2$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H)

Uma porção do óleo (3,8 g, 16 mmol) e sulfamida (3,1 g, 32,4 mmol) foram submetidos a refluxo, em dioxano (100 mL) durante 2 h e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (DCM:MeOH, 20:1), para proporcionar o composto do título como um sólido branco que foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano, para proporcionar o composto do título como um sólido branco cristalino.

MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ 311,0

pf 119-121 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -53,4^\circ$ ($c = 1,17$, M)

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (bd s, 1H), 6,68 (bd s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, $J = 6,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,15 (m, 2H) Análise Elementar:

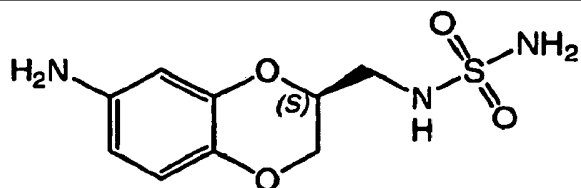
Análise Elementar:

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

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

Exemplo 11

(2S)-(-)-N-(7-Amino-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto N° 36)



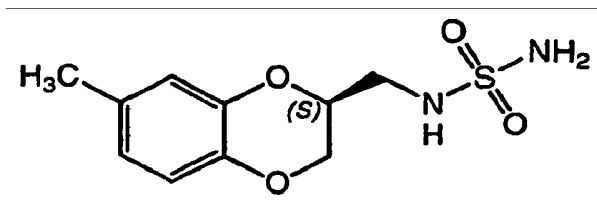
A (2S)-(-)-N-(2,3-di-hidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), foi preparada a partir do 4-nitrocatecol, de acordo com o processo representado no Exemplo 4. A (2S)-(-)-N-(2,3-di-hidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida foi, depois, combinada com Pd a 10%/C em metanol (120 mL) e agitado sob atmosfera de hidrogénio (39 psi), à temperatura ambiente, durante 3 h. Os sólidos foram filtrados e lavados com M a 10% em DCM e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para proporcionar o produto em bruto. O produto em bruto foi dissolvido em HCl 0,2 N (25 mL), congelado e liofilizado, para proporcionar o composto do título como um sólido flocular branco, como o sal de cloridrato correspondente.

MS (M+H)⁺ 260

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

Exemplo 12

(2S)-(-)-N-(7-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto N° 19)



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

MS $[M-H]^-$ 257

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (bd s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 6,9$, 11,4 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Análise Elementar

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

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

Exemplo 13

Relações Dominante-Submisso (DSR) em Ensaio In Vivo em Ratos

O ensaio DSR é dividido em dois modelos: Redução do Modelo de Comportamento Dominante (RDBM) da mania e Redução do Modelo de Comportamento Submisso (RSBM) da depressão. O RDBM, em que os animais dominantes são tratados com o composto de teste, consegue prever a capacidade do composto de teste para tratar a mania. O RSBM, em que os animais submissos são tratados com o composto de teste, prevê a capacidade do composto de teste para tratar a depressão.

Neste ensaio foram utilizados ratos Sprague Dawley machos (140 a 160 g) da Charles River Laboratories Wilmington, MA. O lote de ratos foi recebido com intervalos de duas semanas. Cada lote passou por um período de quarentena de cinco dias, período de ambientação de uma semana e um processo de selecção de uma semana, seguido por cinco semanas de tratamento com fármaco ou veículo para os pares seleccionados.

Foram colocados quatro ratos por gaiola. O acesso à comida foi limitado a uma hora por dia, após testes de Segunda a Quarta-feira. Após testar na Sexta-feira, os ratos tiveram acesso livre à comida até serem colocados em jejum de novo no Domingo. Os ratos nunca foram privados de água. Os períodos de privação de comida utilizados tiveram pouco efeito no ganho de peso uma vez que o peso médio dos ratos foi cerca de 300 g no final do estudo. Na conclusão da experiência, os ratos foram sacrificados por decapitação, o sangue do tronco e cérebro foi recolhido para experiências *in vitro* e determinação da concentração de fármaco.

O dispositivo de testes básico consiste em duas câmaras ligadas por um túnel que é apenas largo o suficiente para permitir que passe um rato de cada vez. No chão, no ponto médio do túnel estava um recipiente com leite adocicado. Este dispositivo básico foi replicado de modo a que um total de quatro pares de ratos possam ser acompanhados por vídeo em simultâneo. A câmara pode distinguir ratos marcados por diferentes cores. Assim, as cabeças dos ratos foram pintadas de modo a poderem ser seguidos por vídeo, vermelho numa gaiola e amarelo na outra. Apenas um animal de cada vez tem acesso livre à comida, mas ambos os animais podem beber leite durante a sessão diária de cinco minutos. Durante as sessões diárias de cinco minutos, o tempo gasto na zona de alimentação por cada rato foi registado pelo software de vídeo vigilância e gravados num ficheiro de texto.

O teste começou com uma escolha aleatória de ratos aos pares. Cada membro de um par foi colocado na câmara oposta do dispositivo de teste. O tempo gasto na zona de alimentação foi registado para cada animal. Durante a primeira semana (cinco dias) de testes, os animais habituaram-se ao novo ambiente. A dominância foi atribuída ao animal com a pontuação mais alta durante a segunda semana de testes caso sejam alcançados três critérios. Primeiro, deverá existir uma diferença significativa (teste T de duas variáveis, $P < 0,05$) entre as pontuações de bebida diárias médias entre os dois animais. Em segundo, a pontuação para o animal dominante deverá ter sido no mínimo 25% superior à pontuação do animal submisso. Finalmente, não deverá ter existido "reversões" durante a semana de selecção de pares onde o suposto rato submisso superou o seu parceiro dominante em situações isoladas. De um modo ideal, verificaram-se também reversões mínimas durante a semana de adaptação. Cerca de vinte

cinco a trinta e três por cento dos pares de animais iniciais alcançaram estes critérios e apenas estes pares continuaram no estudo.

As amostras de sangue finais (0,5-1,0 mL) foram recolhidas após experiência em tubos heparinizados. As amostras de sangue foram centrifugadas para remoção de células e foram depois transferidos 200 µL de sobrenadante plasmático para um vial limpo, colocados em gelo seco e, subsequentemente, armazenados num congelador a -80 °C, antes da análise. Foram adicionados duzentos microlitros de acetonitrilo contendo padrão interno a 100 µL de plasma ou tecido cerebral para precipitar as proteínas e/ou resíduos de tecidos. As amostras foram centrifugadas e o sobrenadante removido para análise por espectrometria de massa triplo quadruplo-cromatografia líquida (LC-MS-MS). Os padrões de calibração foram preparados por adição dos volumes apropriados de solução de stock directamente no plasma ou homogenatos de tecido cerebral branco e tratados de modo idêntico às amostras recolhidas. Os padrões de calibração foram preparados na gama de 0,01 a 10 µM para quantificação. Foi efectuada a análise por LC-ESI-MS/MS (modo negativo), utilizando a monitorização múltipla da reacção (MRM) para detecção dos iões característicos para o composto de teste.

Foram determinadas as diferenças significativas entre o tempo gasto no alimentador pelos ratos dominantes e submissos através de ANOVA, utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA) seguido por um teste t de duas variáveis ($P < 0,05$). Foram realizadas as comparações entre os grupos de tratamento, utilizando os valores normalizados do nível de dominância nos animais emparelhados. O nível de dominância é um valor que determina a relação social entre

indivíduos emparelhados. O nível de dominância (DL) = FTD-FTS, onde FTD é o tempo no alimentador dos ratos dominantes e o FTS é o tempo no alimentador dos ratos submissos. A normalização foi efectuada de acordo com a fórmula:

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

A significância estatística da diferença no nível de dominância entre o grupo de controlo (pares de ratos onde ambos os animais dominantes e submissos foram tratados com veículo) e o grupo de tratamento (ratos submissos foram tratados com fármaco e os ratos dominantes com veículo) foi determinada através de ANOVA, seguido por um teste t. O valor do tempo de início da actividade a 50% de resposta (AOT-50) e a resposta mínima e máxima ao fármaco foram calculados com base na redução do valor do nível de dominância, utilizando a análise por regressão não linear (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Os valores de DL normalizados foram utilizados para este cálculo, onde os valores para DL para as semanas de tratamento foram normalizados como uma percentagem do valor da segunda semana (pré-tratamento) desse par, de acordo com a fórmula acima. Nestas condições, o mínimo de resposta (DL) determinou a actividade positiva do fármaco, correspondendo à eficácia uma vez que os valores DL foram sempre reduzidos se a resposta a um fármaco foi positiva. No caso de resposta negativa a um fármaco (agravamento dos sintomas), os valores de DL foram aumentados. Se o fármaco não apresenta tal actividade, o máximo de resposta não excedeu os 100%. Qualquer valor de DL máximo significativamente superior ao valor de controlo (cerca de 100%), indicou actividade negativa do fármaco.

O composto N° 8 foi avaliado na Redução da depressão em Modelo de Comportamento Submisso (RSBM) em Rato (Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D., e Tunnicliff, G., Neuroscience and Biobehavioral Review, 82 (2005) 306-313; Malatynska, E., e Knapp, R.J., Neuroscience and Biobehavioral Review, 29 (2005) 715-737).

Mais especificamente, o Composto N° 8 foi administrado p.o. (oralmente) aos ratos submissos a 2,5 mg/kg (n=8), 12 mg/kg (n=12), 60 mg/kg (n=12) e 120 mg/kg (n=7), uma vez por dia, durante 5 semanas, enquanto os parceiros dominantes foram doseados com veículo (metilcelulose aquosa a 0,5%). Como controlos, grupos adicionais de ratos foram tratados i.p. com fluoxetina a 10,0 mg/kg (n=10) e i.p. com venlafaxina a 30,0 mg/kg (n=6). Todos os tratamentos foram administrados, aproximadamente, 1 hora antes dos testes. Foi observado que o Composto N° 8 reduziu o comportamento submisso, de um modo dependente da dose.

Quando os animais submissos foram tratados com o Composto N° 8, a diferença significativa entre os ratos dominantes e submissos foi perdida após a primeira semana de tratamento. Isto foi verdade para todas as dosagens utilizadas, indicando que o início da actividade foi independente da dose. Por contraste, quando os animais submissos foram tratados com fluoxetina, a diferença significativa entre os ratos dominantes e submissos foi perdida após a terceira semana de tratamento. (Este método de análise de dados não teve em consideração a flutuação do comportamento que ocorre no grupo de controlo.) Para comparar os efeitos de fármaco e dose diferentes, os dados foram normalizados para os valores de controlo semanais iniciais.

Os valores de Nível de Dominância (DL) no grupo de ratos submissos tratados com uma dose de 2,5 mg/kg de Composto N° 8 não diferem significativamente do controlo. No entanto, o grupo tratado com o Composto N° 8 a 12,0 mg/kg mostrou valores de DL significativamente diferentes dos controlos tratados com veículo após a segunda, quarta e quinta semana de tratamento. De um modo semelhante, o grupo tratado com o Composto N° 8 a 60 mg/kg, mostrou uma diferença significativa nos valores de DL relativamente ao veículo a partir da primeira semana e continuado durante o período de 5 semanas de tratamento. Na dose mais elevada, os valores de DL para o Composto N° 8 (120 mg/kg) foram significativamente diferentes relativamente ao grupo de controlo após a primeira semana, no entanto, esta significância dissipou-se após a segunda semana de tratamento.

Os animais tratados com fluoxetina (10 mg/kg), mostraram, de um modo consistente, uma submissão aumentada durante a primeira semana de tratamento. Em comparação com os animais tratados com fluoxetina (10 mg/kg), os grupos tratados com Composto N° 8 não apresentaram este efeito. A uma dose de 60,0 mg/kg do Composto N° 8, a diferença nos valores de DL com o grupo tratado com a fluoxetina foram estatisticamente significativos a $p < 0,001$ após a primeira semana e $p < 0,05$ após a segunda semana de tratamento. Não se verificou diferença significativa entre os níveis de DL normalizados dos pares tratados com fluoxetina e o Composto N° 8 durante as semanas subsequentes de tratamento.

De modo a estimar o tempo de início da actividade, os valores médios diários para o tempo de alimentação dos pares de animais dominantes e submissos foram representados graficamente e foram calculadas as diferenças significativas entre estes dois grupos utilizando o teste t de duas variáveis. O primeiro dia de

falta de consistência de significância estatística ocorreu após tratamento com o Composto N° 8 a 12,0 mg/kg, no 6° dia e a 60 mg/kg no 4° dia. Não se verificou perda de consistência de significância entre o tempo de alimentação dos ratos dominantes e submissos após tratamento com o Composto N° 8 a 2,5 mg/kg e 120,0 mg/kg.

De modo a comparar o tempo de início da actividade entre os diferentes tratamentos, o tempo de início da actividade foi estimado por ajuste por regressão não linear. O modelo de regressão não linear foi ajustado para cada fármaco e os valores de DL diários normalizados para a dose. O Tempo de Início de Actividade para o efeito de 50% (AOT₅₀) e Emáx para o Composto N° 8 a 2,5 mg/kg, 12 mg/kg e 60 mg/kg foi de 2,1; 5,3 e 1,6 dias, respectivamente e não foi significativamente diferente entre doses. O máximo do efeito derivado desta análise foi de $52,4 \pm 32,7\%$ (SEM), $87,9 \pm 42,6\%$ (SEM) e $116,9 \pm 29,5\%$ (SEM) para as doses de 2,5 mg/kg, 12 mg/kg e 60 mg/kg, respectivamente e não foi também significativamente diferente entre estas doses.

Em resumo, o efeito do Composto N° 8 no ensaio de RSBM foi dependente da dose, com um ED₅₀ calculado de $6,6 \pm 0,8$ mg/kg [Cl = 3,0 - 10,2] e E_{max} de $131,4 \pm 4,7\%$ [Cl = 111,3 - 151,5].

Neste ensaio, o Composto N° 8 reduziu o comportamento submisso indicando que o composto é activo como um agente anti-depressivo.

Exemplo 14

Ensaio de Suspensão pela Cauda em Murganhos (Agudo)

No teste de suspensão pela cauda (TST) para avaliar os compostos para a actividade antidepressiva, os murganhos foram suspensos pelas suas caudas a uma barra de plástico ou metal utilizando um clip ou fita adesiva. O teste é normalmente muito curto, 5-7 min, e a quantidade de tempo que os murganhos passam imobilizados é registado manualmente ou com um dispositivo automático. As agentes que têm actividade antidepressiva, diminuem a duração da imobilidade dos murganhos neste teste.

O dispositivo básico para o ensaio de suspensão pela cauda consistiu numa câmara de plástico amarelo (91 x 45 x 10 cm), dividida em quatro áreas de 25, 20, 20 e 25 cm de largura separadas por paredes de plástico amarelo com 0,75 cm de espessura. Os murganhos foram suspensos pelas suas caudas utilizando um clip de borracha (7 cm de comprimento) ligado à barra de plástico que foi colocada no topo da câmara de teste a meio da altura da câmara. Cada sessão experimental foi gravada em vídeo e analisada para quatro animais em tempo real através de um software de computador ("Depression Scan" Clever Sys Inc.). A justificação do computador da imobilidade foi calibrada com a utilização de animais doseados com lorazepam, enquanto que a justificação do movimento foi calibrada com uma dose elevada de desipramina nos animais tratados. Os controlos, os animais tratados com veículo e animais tratados com Composto N° 8 foram analisados sob parâmetros de calibração. Os parâmetros foram ajustados separadamente para os murganhos pretos (estirpes CH3/HeJ e C57Bl/6J) e brancos (estirpes Balb/cJ e A/J). Foi

utilizado um fundo amarelo para os murganhos pretos e um fundo azul para registrar os movimentos dos murganhos brancos.

A capacidade de um composto de teste para diminuir a duração da imobilidade ou aumentar a mobilidade, foi determinada utilizando o processo de TST descrito acima. O tratamento agudo com antidepressivos clinicamente eficazes e/ou novos compostos que têm propriedades antidepressivas potenciais, diminuir a duração da imobilidade e, ao mesmo tempo, aumentam a mobilidade no TST.

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Para a comparação do efeito de diferentes doses para vários fármacos na imobilidade no TST, foi utilizada a análise da variância de uma variável (ANOVA), seguida pelo teste de comparação múltipla de Dunnett. Os valores de ED_{50} e $E_{máx}$ foram calculados para DMI, VEX, DLX e o Composto N° 8, utilizando análise da regressão não linear com uma equação de decaimento de fase exponencial para ajuste de curva. Os valores de ED_{50} e $E_{máx}$ foram comparados utilizando a ANOVA de duas variáveis e o teste pós-hoc do Bonferroni.

Foi avaliada a resposta à dose para diferentes antidepressivos e Composto N° 8 nos murganhos CH₃/HeJ. O Composto N° 8 foi suspenso em 0,5% de metilcelulose. Os controles positivos incluíam duloxetina (DLX), venlafaxina (VLX) e desipramina (DMI) que foram dissolvidos em metilcelulose a 0,5% e o lorazepam (LOR) que foi suspenso em metilcelulose a 0,5% em água por sonicação. Todos os fármacos e veículos foram administrados oralmente (p.o.) por sonda num volume de 10 mL/kg.

Os murganhos foram encomendados com 5 semanas de idade e no início da experiência o seu peso foi de 20 ± 5 g. Os animais foram colocados em grupos de quatro, em gaiolas de plástico a uma temperatura ambiente de 21°C a 23°C com um ciclo automatizado de 12/12 horas de ciclo luz/escuro e acesso *ad libitum* a água e comida comercial para roedores.

Este grupo foi dividido em oito experiências testando os efeitos do Composto N° 8, controlos positivos (DMI, VLX, DLX) a doses diferentes e controlo negativo (LOR) a 5 mg/kg. Cada experiência consistiu de sete grupos de tratamento com quatro animais por grupo. Por experiência foram utilizados 28 animais no total. Cada duas experiências consecutivas (1 & 2, 3 & 4, 5 & 6 e 7 & 8) foram réplicas exactas umas das outras. Isto resultou num número total de oito animais por grupo de tratamento, no final do estudo. Um grupo de tratamento de quatro animais, em cada experiência, foi um grupo tratado com veículo. Além disso, ao grupo tratado com veículo, os efeitos do DMI a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg, foram testados nas **experiências 1 e 2**. Nas **experiências 3 e 4**, foram testados os efeitos do Composto N° 8 a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e 240 mg/kg. Nas **experiências 5 e 6**, foram testados os efeitos do DLX a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg. Nas **experiências 7 e 8**, foram testados os efeitos do VLX a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg. No decorrer do estudo, um murganho morreu devido a erro na dose no grupo tratado com Composto N° 8 a 12 mg/kg, deste modo, este grupo consistiu em sete animais no final do estudo.

O Composto N° 8 e todos os fármacos antidepressivos testados diminuíram o tempo de imobilidade e aumentaram o tempo de

mobilidade nos murganhos CH3/HeJ durante uma sessão de teste de 7 min. Os efeitos do Composto N° 8 foram estatisticamente significativos a 12 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg. A significância foi determinada para os controles paralelos tratados com veículo.

Os efeitos de DMI foram estatisticamente significativos a 12, 30, 60 e 120 mg/kg. Os efeitos do VLX foram estatisticamente significativos a 6, 12, 30, 60 e 120 mg/kg. Os efeitos do DLX foram estatisticamente significativos a 60 e 120 mg/kg.

Os valores de ED_{50} e E_{max} foram calculados a partir destes resultados por análise por regressão não-linear. Os valores de ED_{50} e E_{max} são apresentados na Tabela 3 abaixo. Os valores de ED_{50} calculados para a imobilidade e mobilidade não foram significativamente diferentes em todos os tratamentos. Os valores de ED_{50} para o Composto N° 8 foram significativamente inferiores ao valor de ED_{50} para DLX mas não foram diferentes dos valores de ED_{50} para DMI e VLX. Os valores de E_{max} calculados para imobilidade e mobilidade não foram significativamente diferentes para o Composto N° 8, mas foram significativamente diferentes para todos os antidepressivos testados. O valor de imobilidade E_{max} para o Composto N° 8 foi também significativamente inferior aos valores do fármaco antidepressivo.

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

TST

Mobilidade			
Fármaco	ED₅₀ mg/kg	SEM ED₅₀	CI
Cmp N° 8	3,6	2,9	-4,6 - 11,8
DMI	24,4	9,0	-0,5- 49,3
VLX	21,1	8,4	-2,1 - 44,4
DLX	61,5	20,9	3,6 -119,3
Fármaco	% de E_{máx} de C	SEM E_{máx}	CI
Cmp N° 8	95,6	13,0	59,4 -131,7
DMI	195,7	24,9	126,7 - 264,7
VLX	412,6	53,9	263,0 - 562,2
DLX	175,5	28,3	96,9 - 254,2
Imobilidade			
Fármaco	ED₅₀ mg/kg	SEM ED₅₀	CI
Cmp N° 8	5,6	3,3	1,7 -12,1
DMI	27,4	16,0	11,3 -55,0
VLX	25,0	15,4	8,8 - 55,1
DLX	31,4	15,7	22,4 - 42,6
Fármaco	% de E_{máx} de C	SEM E_{máx}	CI
Cmp N° 8	22,2	6,1	2,8 - 41,6
DMI	38,5	6,3	18,5 - 58,5
VLX	63,7	11,1	28,4 - 98,9
DLX	80,4	6,4	59,9 - 100,9

Em resumo, os estudos descritos neste exemplo mostram que o Composto N° 8 tem actividade do tipo antidepressiva, como determinado pelo teste de suspensão pela cauda. O ED₅₀ para o

Composto N° 8 foi calculado como $3,6 \pm 2,9$ mg/kg e o $E_{\text{máx}}$ calculado como $22,2 \pm 6,1\%$, sob as condições deste estudo.

Exemplo 15

Teste de Natação Forçada (Agudo)

O Teste de Natação Forçada (FST) é um processo normalmente utilizado para rastrear compostos para possíveis propriedades antidepressivas. Este teste é também conhecido como o teste do desespero comportamental. Os roedores colocados em tanques familiares cheios com água apresentam uma vasta gama de comportamentos de fuga ou imobilidade. Os fármacos antidepressivos de diferentes classes aumentam, acentuadamente, os comportamentos de fuga e/ou diminuem a latência ou duração da imobilidade. Uma vez que estes efeitos são característicos dos antidepressivos clinicamente activos, os compostos com actividade clínica desconhecida que mostram tais efeitos no FST são interpretados como tendo potencial para tratar distúrbios de humor em humanos.

O Composto N° 8 e maprotilina foram dissolvidos em solutol a 10%. A venlafaxina e a desipramina, foram dissolvidos em água. Todos os fármacos e os seus veículos foram administrados oralmente (p.o.) por sonda num volume de 5 mL/kg.

Foram utilizados ratos Sprague Dawley machos (140 a 160 g) da Charles River Laboratories Wilmington, MA. Os animais passaram por um período de quarentena de cinco dias antes de serem submetidos a um processo experimental.

Os animais foram distribuídos em grupos de quatro, em gaiolas de plástico, a uma temperatura ambiente de 21 °C a 23 °C com um ciclo automático de 12 horas de luz/escuro e acesso *ad libitum* a água e comida para roedores comercial. Antes da sessão de pré-teste de natação, os animais não foram manuseados durante mais do que a troca de camas de rotina.

O estudo foi dividido em seis experiências para testar os efeitos do Composto N° 8, três controlos positivos (desipramina, maprotilina, venlafaxina) e um controlo negativo (lorazepam), a doses diferentes. Cada experiência consistiu em sete grupos de tratamento com $n = 4$ animais por grupo. Foram utilizados um total de 28 animais por experiência. Duas experiências consecutivas (1 e 2, 3 e 4, 5 e 6) foram réplicas exactas umas das outras. Isto resultou num número total de oito animais por grupo de tratamento no final do estudo. Um grupo de tratamento de $n = 4$ animais em cada experiência foi um grupo tratado com veículo. Para além do grupo tratado com veículo, os efeitos da desipramina a 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg e lorazepam a 1 mg/kg foram testados nas **experiências 1 e 2**. Nas **experiências 3 e 4**, foram testados os efeitos do Composto N° 8 a 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg. Nas experiências 5 e 6, foram testados os efeitos da venlafaxina e maprotilina a 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg. No decorrer do estudo, um rato morreu devido a erros de dosagem no grupo tratado com desipramina a 12 mg/kg, deste modo, este grupo consistiu em sete animais no final do estudo.

O dispositivo básico consistiu num cilindro (46 cm de altura x 20 cm de diâmetro) cheio com água até 30 cm de profundidade, a uma temperatura de 25 ± 1 °C. A versão automatizada do FST foi utilizada para efectuar as experiências. A canalização para

enchimento e esvaziamento automático da água ligou os quartos cilindros. Os cilindros foram colocados nas câmaras divididas com 25 cm de largura para separar os animais visualmente. Cada sessão experimental de 5 minutos foi gravada em vídeo e analisada em tempo real por software informático (Clever Systems, Inc.), para os quatro animais de cada vez. Os tempos imobilização, natação, escalada e fuga foram registados pelo software. As quatro actividades são definidas como se segue. Imobilidade: o animal flutua sem se movimentar ou executa apenas os movimentos necessários para se manter com a cabeça acima de água; Escalada: o animal move-se vigorosamente verticalmente enquanto arranha as paredes à volta do cilindro; Natação: o animal move-se horizontalmente à volta do cilindro mais do que o necessário para se manter com a cabeça acima da água; e Fuga: soma de todos os movimentos activos vigorosos.

A capacidade de um composto de teste para diminuir a duração ou frequência da imobilidade, ou alterações nos tempos de natação, escalada e fuga, foi determinado utilizando o processo FST descrito acima. Os antidepressivos clinicamente eficazes e/ou novos compostos com propriedades antidepressivos potenciais diminuem a duração ou frequência da imobilidade no FST quando administrado entre o pré-teste e as sessões de teste. A análise dos resultados nos estudos descritos focou-se no tempo de imobilidade durante a sessão de teste de 5 minutos.

Existiram duas sessões de natação em cada experiência. Primeiro, foi efectuada uma sessão de pré-teste de natação de 15 minutos. Após 48 horas foi efectuada uma sessão de teste com duração de 5 minutos. Após a conclusão da sessão de natação, cada animal foi colocado sob uma lâmpada de aquecimento, numa

gaiola com uma cama fofa, durante, aproximadamente, 15 minutos, para prevenir a hipotermia.

Os animais foram pré-tratados com um veículo ou composto de teste após a conclusão da sessão de natação de pré-teste, depois, 24 horas mais tarde e, depois, pouco tempo antes da sessão de teste de 5 minutos; *i. e.*, foram administradas três injeções a cada animal entre as duas sessões de natação que ocorreram em 3 dias consecutivos. O tempo antes da sessão de teste foi 1 hora para a desipramina, maprotilina, venlafaxina, lorazepam ou 4 horas para o Composto N° 8; o tempo do efeito máximo no teste de ataques por electrochoque máximo (MES).

Os dados foram analisados utilizando o software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Para comparação do efeito das diferentes doses para os vários fármacos na imobilização foi utilizada a ANOVA de uma variável do FST, seguida pelo teste de comparação múltiplo de Dunnett. Os valores de ED_{50} e $E_{máx}$ foram calculados para a desipramina e Composto N° 8, utilizando a análise por regressão não linear com uma equação de decaimento exponencial de uma fase para ajuste de curva. Os valores de ED_{50} e $E_{máx}$ foram estatisticamente comparados utilizando o teste t de duas variáveis.

Todos os fármacos antidepressivos testados diminuíram o tempo de imobilização durante a sessão de teste de 5 minutos. O efeito da desipramina foi estatisticamente significativo a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg. O ED_{50} calculado para a desipramina foi de $2,0 \pm 0,1$ mg/kg (CI = 1,3 - 3,3 mg/kg) e o seu $E_{máx}$ foi de $50,0 \pm 8,4$ segundos (CI = 31,8 - 57,7). O efeito do tratamento com o Composto N° 8 foi estatisticamente significativo a 12 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg quando comparado

com os controlos tratados com veículos. A grande variabilidade entre ratos individuais tornou o efeito da dose de 30 mg/kg do Composto N° 8 não estatisticamente diferente do controlo. Por esta razão, os dados de imobilização para a dose de 30 mg/kg não foram utilizados no cálculo do ED_{50} . O ED_{50} calculado para o Composto N° 8 foi de $5,6 \pm 0,6$ mg/kg ($CI = 2,2 - 15,6$ mg/kg) e o seu $E_{máx}$ foi de $67,0 \pm 11,6$ segundos ($CI = 30,3 - 103,8$). Os valores de ED_{50} para o Composto N° 8 foram significativamente diferente do valor de ED_{50} para a desipramina a $p < 0,001$ (teste t de duas variáveis). Não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os valores de $E_{máx}$ para a desipramina e Composto N° 8. A venlafaxina e maprotilina (controlos positivos), foram testados apenas com três doses de 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg. A imobilização dos animais tratados com as doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg foram significativamente diferentes dos controlos tratados com veículo tanto para a venlafaxina como para a maprotilina. No entanto, foram obtidos poucos pontos de dados para calcular um ED_{50} para estes dois fármacos. O lorazepam (controlo negativo) foi testado a 1 mg/kg e não mostrou efeito significativo no tempo de imobilização dos ratos durante a sessão de teste. Os resultados indicaram que o Composto N° 8 tem actividade do tipo antidepressiva no FST.

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

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

Exemplo 16

Modelo de Stress Moderado Crónico (Crónico)

No modelo de stress moderado crónico (CMS), os ratos submetidos a vários factores de stress moderado, durante um período de tempo prolongado, mostraram, entre outras insuficiências comportamentais, bioquímicas e psicológicas, uma diminuição substancial na sua capacidade de resposta a estímulos de recompensa. Este défice é normalmente monitorizado por uma diminuição no consumo da solução de sacarose a 1%, mas pode também ser observado noutros testes, tal como posicionamento preferencial num lugar ou autoestimulação intracraniana. Uma vez que a sensibilidade reduzida à recompensa parece reflectir anedónia (incapacidade para sentir prazer), que é um sintoma central de distúrbios depressivos major, o processo de CMS pode servir como uma ferramenta de pesquisa adequada em estudos nos mecanismos de acção antidepressiva.

Os ratos Wistar machos foram entregues no laboratório dois meses antes do início da experiência. Excepto como descrito abaixo, os animais foram engaiolados individualmente, com comida

e água disponível livremente e foram mantidos em condições de 12-h luz/escuro e a uma temperatura (22 ± 2 °C) e humidade ($50 \pm 5\%$) constante.

Os animais foram inicialmente treinados para consumirem uma solução de sacarose a 1%; o treino consistiu em oito testes de linha de base de 1 h nos quais a sacarose foi apresentada, na gaiola, seguida por 14 h de privação de comida e água; a ingestão de sacarose foi determinada por pesagem das garrafas contendo a solução de sacarose, que tinham sido previamente pesadas, no final do teste. Subsequentemente, o consumo de sacarose foi monitorizado sob condições semelhantes, em intervalos semanais, ao longo de toda a experiência.

Com base na sua ingestão de sacarose no teste de linha de base final, os animais foram divididos em dois grupos emparelhados. Um grupo de animais foi submetido ao processo de stress moderado crónico durante um período de 7 semanas consecutivas. Cada semana de regime de stress consistiu em: dois períodos de privação de comida ou água, dois períodos de inclinação da gaiola em 45 graus, dois períodos de iluminação intermitente (luzes acesas e apagadas de 2 h em 2 h), dois períodos com a gaiola suja (250 mL de água na serradura que serve de cama), um período de engaiolamento aos pares, dois períodos de iluminação estroboscópica de baixa intensidade (150 flashes/min) e três períodos sem stress. Todos os factores de stress tiveram 10 - 14 h de duração e foram aplicados individualmente e continuamente, dia e noite. Os animais de controlo foram engaiolados em divisões separadas e sem contacto com os animais stressados. Foram privados de alimento e água durante 14 h antes de cada teste de sacarose, mas, ao contrário, a comida e a água estavam disponíveis livremente na gaiola.

Com base na ingestão de sacarose após 2 semanas iniciais de stress, tanto os animais stressados como os de controlo foram divididos em subgrupos emparelhados (n = 8) e, durante as cinco semanas subsequentes receberam apenas uma administração intraperitoneal diária de veículo (metilcelulose a 0,5%, 1 mL/kg), Composto N° 8 a 12 mg/kg, 30 mg/kg ou 60 mg/kg, imipramina a 10 g/kg ou venlafaxina a 10 mg/kg como tratamentos de referência: Os fármacos foram administrados a aprox. 10,00 e os testes de sacarose semanais foram efectuados 24 h após as últimas injeções de fármaco. Após cinco semanas, todos os tratamentos foram terminados e, 24 h mais tarde, as amostras de sangue e/ou cérebro foram recolhidas de todos os animais e submetidas a posterior análise bioquímica. O stress foi mantido durante todo o período de tratamento.

Os animais foram removidos individualmente das suas gaiolas para outra gaiola para serem sacrificados. Depois foram decapitados de um modo semi-aleatório. Foram removidos os cérebros inteiros, congelados rapidamente em gelo seco/n-heptano, imediatamente após sacrifício e armazenados em vials de plástico a -70 °C. O sangue do tronco para plasma foi recolhido em tubos de EDTA contendo EDTA (aproximadamente 1,6 mg/mL de sangue). O sangue com EDTA foi centrifugado directamente a 1500 x g durante 10 min a 4 °C. O plasma foi aspirado e armazenado em tubos Eppendorf a -70 °C. Adicionalmente, foram preparados 2 lotes de 20 mL de plasma de animais de controlo para efectuar uma curva padrão do composto convencional para bioanálise.

Todos os resultados obtidos neste estudo foram analisados por análises múltiplas da variância entre os três factores chave

(stress/controle, tratamentos com fármaco e testes de sacarose sucessivos). Foi utilizado o teste LSD de Fisher para as comparações pós-hoc das médias.

O stress moderado crónico provocou uma diminuição gradual no consumo da solução de sacarose a 1%. No teste de linha de base final, todos os animais beberam aprox. 11 g de solução de sacarose. Após as duas semanas iniciais de stress, as ingestões de sacarose continuaram a um nível semelhante nos controlos mas diminuíram para aprox. 6 g nos animais stressados, resultando num efeito de Grupo significativo [$F(1,84) = 87,204$; $p < 0,001$]. Tal diferença entre os animais de controle e stressados tratados com veículo, persistiu a um nível semelhante durante o resto da experiência.

Quando comparado com a administração do veículo, a **Imipramina** foi inactiva nos controlos [Efeito do Tratamento: $F(1,84) = 1,578$; NS] e provocou um efeito do Tratamento significativo: $F(1,84) = 22,651$; $p < 0,01$ e interacção Tratamento x Semanas: $F(5,84) = 2,717$; $p = 0,025$] em animais stressados. De um modo semelhante, a **Venlafaxina** foi inactiva nos controlos [Efeito do tratamento: $F(1,84) = 0,208$; NS] e provocou um Efeito significativo do tratamento: $F(1,84) = 35,724$; $p < 0,001$ e interacção Tratamento x Semanas: $F(5,84) = 3,219$; $p = 0,010$] em animais stressados.

Quando comparadas as pontuações da Semana 0, os aumentos na ingestão de sacarose em animais stressados atingiu significância estatística após quatro semanas de tratamento com a imipramina ($p < 0,05$) e venlafaxina ($p < 0,01$) e este efeito foi mantido, daqui em diante. Um animal stressado (nº 480) não respondeu ao

tratamento com venlafaxina, mas não foi excluído da análise estatística.

Quando comparada a administração do veículo, o Composto N° 8 não provocou efeitos do Tratamento significativos nos animais de controlo [$F(3,168) = 1,198$; NS] e nos animais stressados [$F(3,168) = 1,676$; NS], indicando que o composto é inactivo no modelo CMS de depressão.

Exemplo 17

Ensaio Residente/Intruso (também conhecido como Ensaio de Stress Social Crónico)

O ensaio comportamental residente/intruso é utilizado para rastrear os compostos para actividade do tipo antidepressivo. O composto N° 8 foi testado neste ensaio, com o ensaio a decorrer de acordo com o processo como descrito em Rygula, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., Havemann-Reinecke, U., *Behavioral Brain Research*, 162 (2005), pág 127-134.

As tabelas 5, 6 e 7 abaixo, apresentam os valores da média e desvio padrão para os parâmetros determinados, para os seguintes compostos, administrados p.o. (oralmente): veículo, compostos de controlo imipramina a 10 mg/kg e venlafaxina a 10 mg/kg, Composto N° 8 a 60 mg/kg e Composto N° 8 a 120 mg/kg.

Tabela 5: Efeito Residente Intruso na Absorção da Sacarose

Tratamento	Dose	Média da Ingestão de Sacarose $\pm$ SD		
	mg/kg	Semana 3	Semana 4	Semana 5
Veículo - não stressado	0	90,2 $\pm$ 2,5*	89,0 $\pm$ 4,2*	91,7 $\pm$ 2,1*
Veículo - stressado	0	51,7 $\pm$ 26,7	69,3 $\pm$ 7,5	66,3 $\pm$ 6,1
Imipramina - não stressado	10	87,9 $\pm$ 2,7	89,7 $\pm$ 5,3	91,0 $\pm$ 3,7
Imipramina - stressado	10	70,5 $\pm$ 19,5	78,3 $\pm$ 15,1	73,6 $\pm$ 19,4
Venlafaxina - não stressado	10	88,4 $\pm$ 9,1	91,5 $\pm$ 5,6	87,9 $\pm$ 15,0
Venlafaxina - stressado	10	74,5 $\pm$ 16,7	76,1 $\pm$ 18,2	73,3 $\pm$ 17,6
Composto N° 8 - não stressado	60	90,9 $\pm$ 3,5	92,3 $\pm$ 1,4	88,9 $\pm$ 7,4
Composto N° 8 - stressado	60 $\pm$	92,1 $\pm$ 3,2*	89,5 $\pm$ 6,9*	92,4 $\pm$ 4,5*
Composto N° 8 - não stressado	120	83,6 $\pm$ 22,1	91,3 $\pm$ 4,6	89,3 $\pm$ 5,1
Composto N° 8 - stressado	120	76,1 $\pm$ 20,8	75,5 $\pm$ 20,6	87,4 $\pm$ 7,9*

* de um modo significativa e estatisticamente diferentes dos animais stressados com veículo

Tabela 6: Efeito Residente Intruso na Actividade Locomotora

Tratamento	Dose mg/kg	Locomoção Média $\pm$ SD	Elevação Média $\pm$ SD	Cheirar com nariz para cima Média $\pm$ SD	Cheira com nariz para baixo Média $\pm$ SD
Veículo não stressado	0	semana 1 8184,7 $\pm$ 1597,2 semana 5 8102,3 $\pm$ 1805,6*	semana 1 50,8 $\pm$ 10,2* semana 5 46,8 $\pm$ 7,6*	semana 1 47,8 $\pm$ 9,6 semana 5 43 $\pm$ 6,6*	semana 1 24,5 $\pm$ 4,9 semana 5 29,8 $\pm$ 5,3*

(continuação)

Tratamento	Dose mg/kg	Locomoção Média ± SD	Elevação Média ± SD	Cheirar com nariz para cima Média ± SD	Cheira com nariz para baixo Média ± SD
Veículo stressado	0	semana 1 5816,8 ± 1589,6 semana 5 3920,8 ± 887,3	semana 1 28 ± 11,2 semana 5 18 ± 9,1	semana 1 27,5 ± 10,8 semana 5 14,5 ± 6,7	semana 1 15,8 ± 5,7 semana 5 9 ± 2,6
Imipramina não stressado	10	semana 1 8162,8 ± 929,9 semana 5 7278 ± 1030	semana 1 51,5 ± 12,6 semana 5 42,1 ± 2,9	semana 1 48,1 ± 10,3 semana 5 37,5 ± 2,1	semana 1 25,8 ± 4,9 semana 5 26,4 ± 5,2
Imipramina stressado	10	semana 1 6037,8 ± 1382,8 semana 5 5642,8 ± 998,6	semana 1 30 ± 9,5 semana 5 27,8 ± 7,4	semana 1 27,5 ± 7,9 semana 5 24,3 ± 5,1	semana 1 14,4 ± 4,4 semana 5 17,3 ± 3,4*
Venlafaxina não stressado	10	semana 1 9094,9 ± 1832,7 semana 5 8078,6 ± 1665,2	semana 1 48,3 ± 11,2 semana 5 40,1 ± 8,9	semana 1 43,3 ± 8,9 semana 5 38,6 ± 7,7	semana 1 27,1 ± 5,2 semana 5 27 ± 4,7
Venlafaxina stressado	10	semana 1 6233,6 ± 1087,2 semana 5 6250,1 ± 789,2*	semana 1 30,8 ± 6,6 semana 5 35,1 ± 7,4	semana 1 28,6 ± 6,5 semana 5 33,1 ± 7,5*	semana 1 14,9 ± 3,5 semana 5 18,3 ± 3,6*
Composto N° 8 não stressado	60	semana 1 8288,6 ± 2117,5 semana 5 7922,9 ± 1476	semana 1 49,6 ± 8,7 semana 5 37,4 ± 11,5	semana 1 44,1 ± 9,4 semana 5 33,4 ± 11,2	semana 1 20,9 ± 3,3 semana 5 23,5 ± 6,4
Composto N° 8 stressado	60	semana 1 5858,5 ± 708,2 semana 5 7080,9 ± 1238,7*	semana 1 26,5 ± 6,1 semana 5 32,8 ± 10,3	semana 1 25 ± 7,3 semana 5 30,6 ± 11,1	semana 1 13 ± 3,3 semana 5 24,8 ± 5,7

(continuação)

Tratamento	Dose mg/kg	Locomoção Média ± SD	Elevação Média ± SD	Cheirar com nariz para cima Média ± SD	Cheira com nariz para baixo Média ± SD
Composto N° 8 não stressado	120	semana 1 8056,6 ± 867,2 semana 5 8648,3 ± 1060,9	semana 1 42 ± 10,6 semana 5 36,5 ± 6,3	semana 1 37,6 ± 8,4 semana 5 33,5 ± 5,9	semana 1 22,8 ± 3,7 semana 5 25,5 ± 4,1
Composto N° 8 stressado	120	semana 1 6168,3 ± 1132,1 semana 5 6444 ± 1010,3*	semana 1 29,3 ± 7 semana 5 30,1 ± 6,4	semana 1 27,5 ± 6,1 semana 5 30,4 ± 7,5	semana 1 13 ± 3,6 semana 5 22,5 ± 4,1*

* de um modo significativa e estatisticamente diferentes dos animais stressados com veículo

Tabela 7: Efeito Residente Intruso no Teste de Natação Forçada

Tratamento	Dose mg/kg	Imobilidade durante 5 min semana 5 Média ± SD
Veículo - não-pressionados	0	165,5 ± 25*
Veículo - stressado	0	227 ± 40,2
Imipramina - não stressado	10	125,3 ± 50,1
Imipramina - stressado	10	157,5 ± 71,6
Venlafaxina - não stressado	10	181,8 ± 27,6
Venlafaxina - stressado	10	190,4 ± 36,8
Composto N° 8 - não stressado	60	164,3 ± 25,3
Composto N° 8 - stressado	60	175,1 ± 29,5
Composto N° 8 - não stressado	120	136,7 ± 34,9
Composto N° 8 - stressado	120	128,3 ± 37,4 *

* de um modo significativa e estatisticamente diferentes dos animais stressados com veículo

O Composto N° 8 foi activo no ensaio residente/intruso, indicando que seria de esperar que o Composto N° 8 fosse activo como um anti-depressivo.

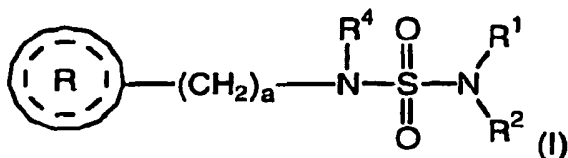
Exemplo 18

Como uma forma de realização específica de uma composição oral, 100 mg do Composto N° 8 preparado como no Exemplo 7 são formuladas com lactose finamente dividida, suficiente para proporcionar uma quantidade total de 580 a 590 mg para encher uma cápsula de gel duro de tamanho 0.

Lisboa, 13 de Maio de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização no tratamento da depressão,

em que

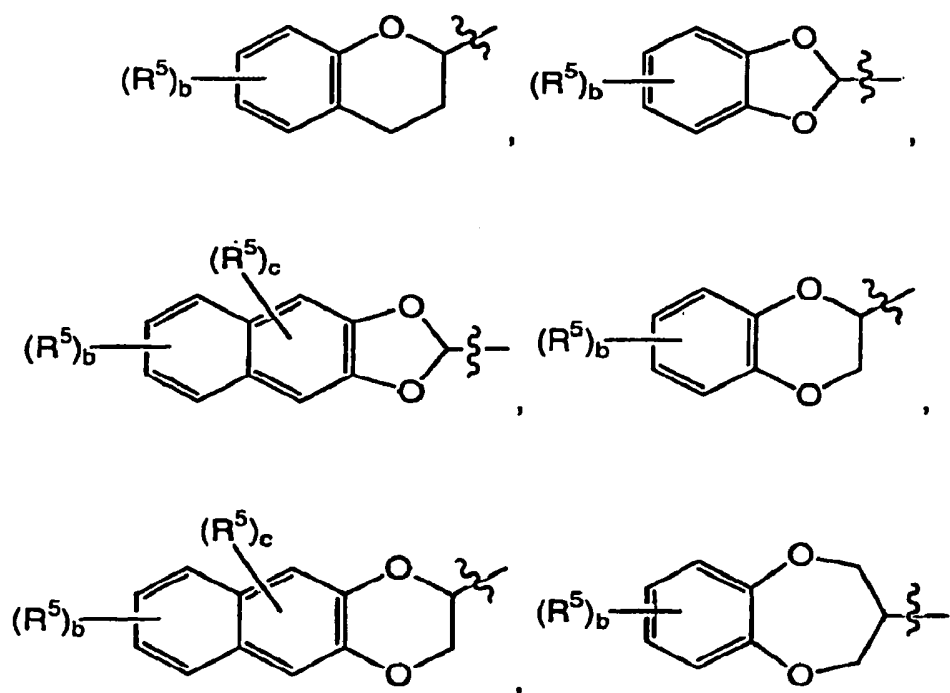
R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

R^4 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificado com 1-4 átomos de carbono;

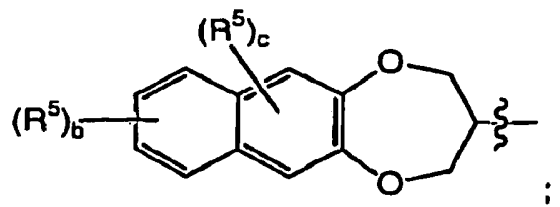
a é um número inteiro de 1 a 2;



é seleccionado do grupo consistindo de



e



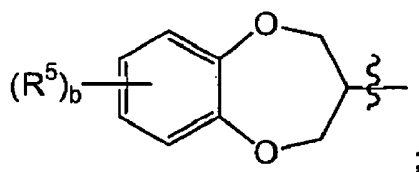
em que b é um número inteiro desde 0 a 4; e em que c é um número inteiro desde 0 a 2;

cada R^5 é, independentemente, seleccionado do grupo consistindo de halogéneo, alquilo inferior e nitro, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

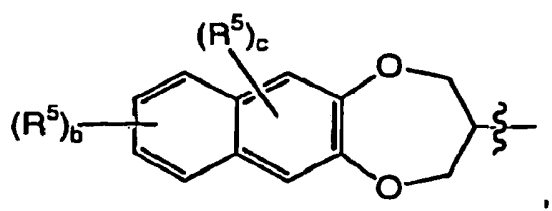
desde que, quando



é



ou



então a é 1.

2. Composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para utilização como na Reivindicação 1, em que

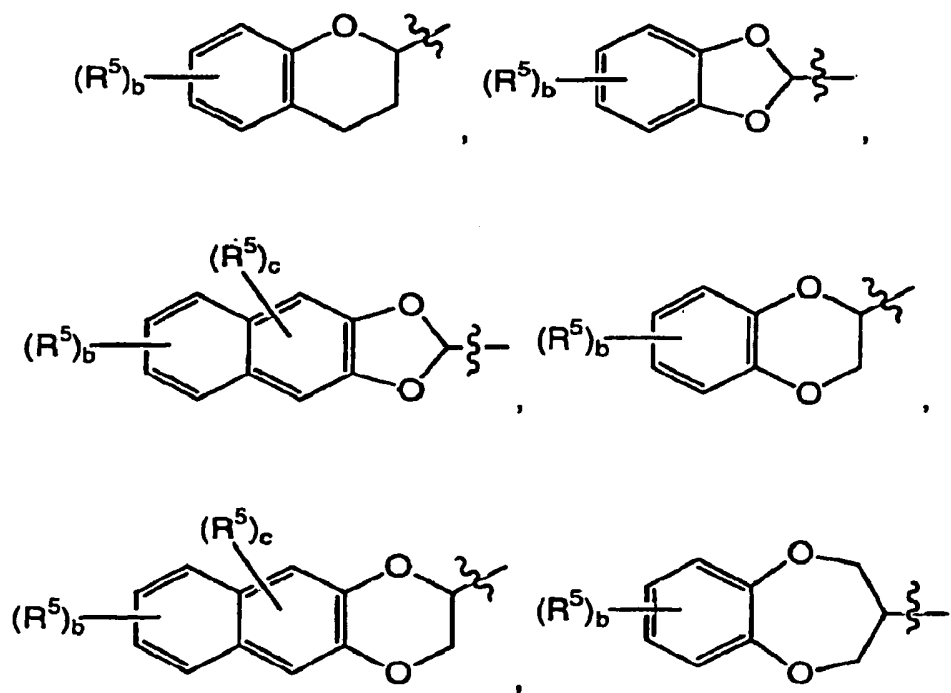
R^1 e R^2 são, cada, independentemente, seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

R^4 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

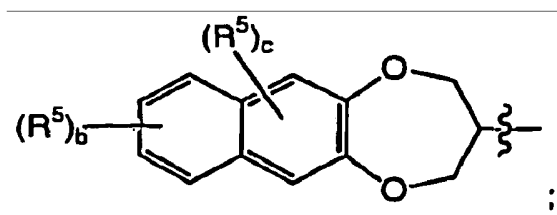
a é um número inteiro de 1 a 2;



é seleccionado do grupo consistindo de



e



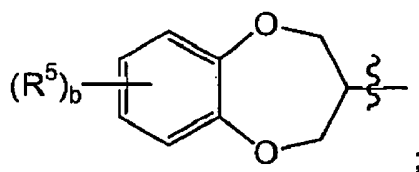
em que b é um número inteiro desde 0 a 2; e, que c é um número inteiro desde 0 a 1;

cada R^5 é, seleccionado independentemente do grupo consistindo de halogéneo, alquilo inferior e nitro, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

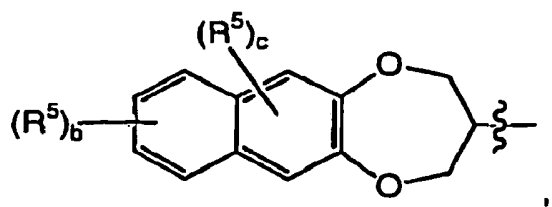
desde que quando



é



ou



então a é 1.

3. Composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização como na Reivindicação 2, em que

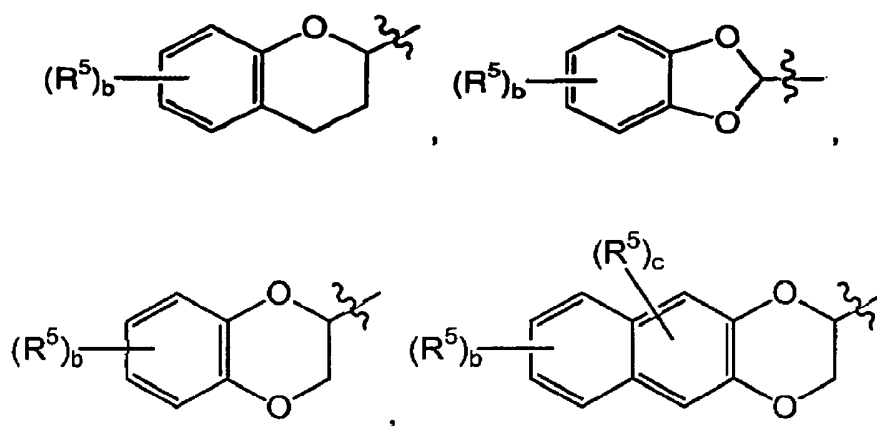
R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

R^4 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

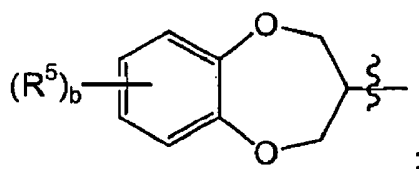
a é um número inteiro desde 1 a 2;



é seleccionado do grupo consistindo de



e

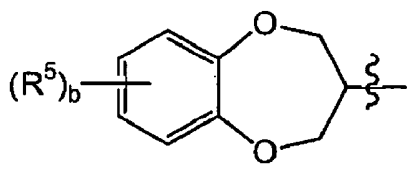


em que b é um número inteiro desde 0 a 2; e em que c é 0;

cada R^5 é, independentemente seleccionado do grupo consistindo de halogéneo, alquilo inferior e nitro, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono; desde que quando



é



então a é 1.

4. Composto ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização como na Reivindicação 3, em que

R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo inferior, em que alquilo inferior significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono;

R^4 é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e metilo;

a é um número inteiro desde 1 a 2;



é seleccionado do grupo consistindo de 2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-di-hidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) e 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo);

desde que quando



é 2-(3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), então a é 1.

5. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização como na Reivindicação 4, em que

R^1 e R^2 são, cada, independentemente seleccionados do grupo consistindo de hidrogénio e metilo;

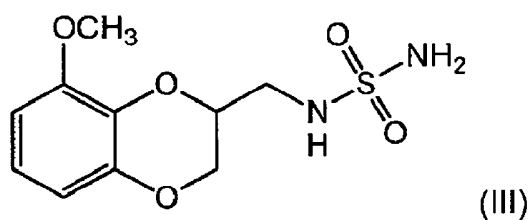
R⁴ é seleccionado do grupo consistindo de hidrogénio e metilo;

a é um número inteiro desde 1 a 2;



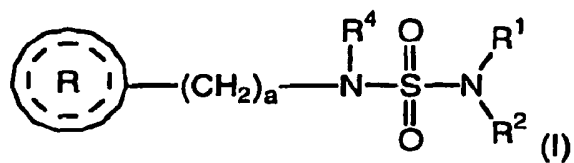
é seleccionado do grupo consistindo de
2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo),
2-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-
2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxinilo) e 2-(6,7-dicloro-2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxinilo).

6. Composto da Reivindicação 1 para utilização no tratamento da depressão, em que o composto de fórmula (I) é seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
7. Composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para utilização no tratamento da depressão.
8. Composto de fórmula (III)



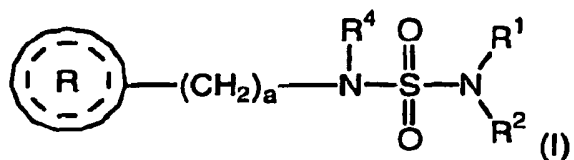
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento da depressão.

9. Composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de qualquer uma das Reivindicações 1, 7 e 8, para utilização no tratamento da depressão, em que a depressão é seleccionada do grupo consistindo de distúrbio depressivo major, depressão unipolar, depressão refractária ao tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa e distímia.
10. Composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de qualquer uma das Reivindicações 1, 7 e 8, para utilização no tratamento da depressão, em que a depressão é seleccionada do grupo consistindo de distúrbio depressivo major, depressão unipolar, tratamento da depressão refractária, depressão resistente e depressão ansiosa.
11. Composto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de qualquer uma das Reivindicações 1, 7 e 8, para utilização no tratamento de depressão, em que a depressão é distúrbio depressivo major.
12. Pelo menos um antidepressivo e um composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



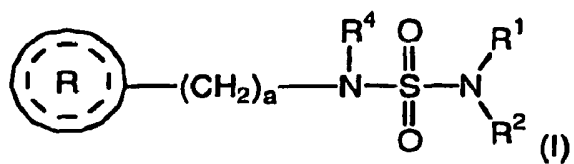
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização no tratamento da depressão.

13. Pelo menos um antidepressivo e um composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



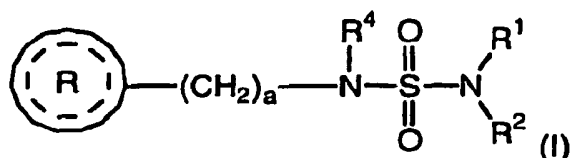
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização em co-terapia para o tratamento da depressão.

14. Pelo menos um antidepressivo e um composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



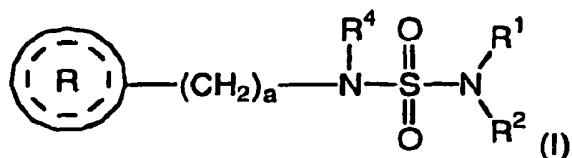
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como uma preparação combinada para utilização separada, simultânea ou sequencial no tratamento da depressão.

15. Utilização de, pelo menos, um antidepressivo na preparação de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



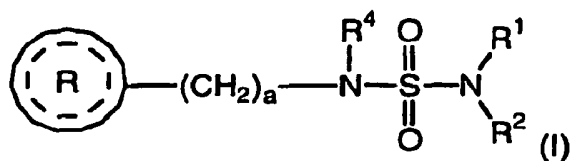
ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.

16. Utilização de um composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na preparação de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto de fórmula (I) ou seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.

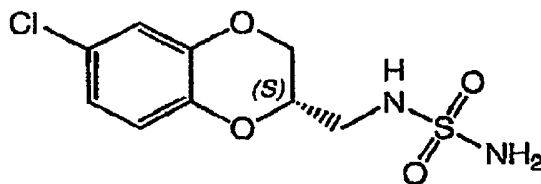
17. Composto da reivindicação 1 com a fórmula (I)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da depressão, em que o referido tratamento compreende a administração simultânea, separada ou sequencial de, pelo menos, um antidepressivo.

18. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer uma das reivindicações 12-14 e 17, para utilização no tratamento da depressão, ou a utilização das reivindicações 15-16, em que o composto da reivindicação 1 com a fórmula (I) é seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

19. Composto e, pelo menos, um antidepressivo para utilização no tratamento da depressão, como reivindicado na reivindicação 18, ou a utilização como reivindicado na reivindicação 18, em que o composto da reivindicação 1 com a fórmula (I) é o (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida:



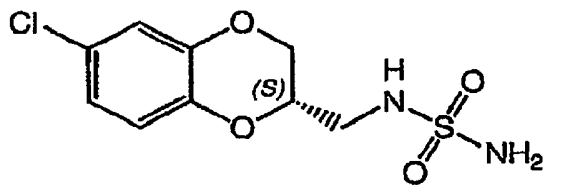
20. Pelo menos um antidepressivo e um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para utilização no tratamento da depressão.

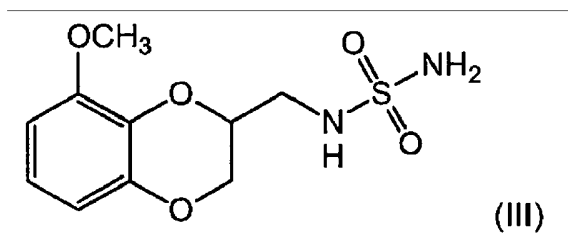
21. Pelo menos um antidepressivo e um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para utilização em co-terapia para o tratamento da depressão.
22. Pelo menos um antidepressivo e um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, como uma preparação combinada para utilização separada, simultânea ou sequencial no tratamento da depressão.
23. Utilização de, pelo menos, um antidepressivo na produção de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.
24. Utilização de um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, na preparação de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais

farmaceuticamente aceitáveis para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.

25. Composto seleccionado do grupo consistindo de (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para utilização no tratamento da depressão, em que o referido tratamento compreende a administração simultânea, separada ou sequencial de, pelo menos, um antidepressivo.
26. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer uma das reivindicações 20-22 e 25, para utilização no tratamento da depressão, ou utilização das reivindicações 23-24, em que o composto é (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida:

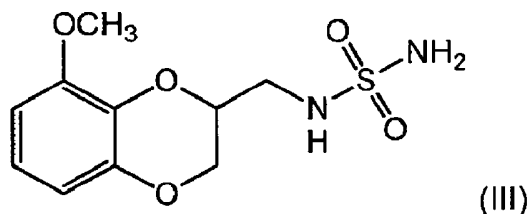


27. Pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (III)



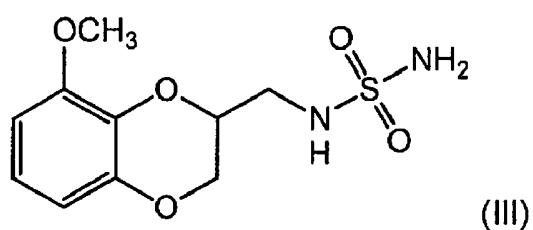
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da depressão.

28. Pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (III)



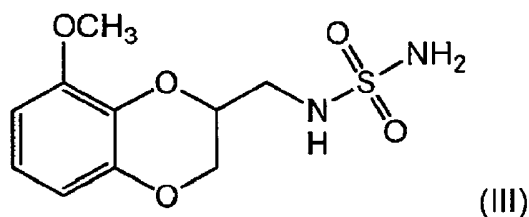
ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização na co-terapia para o tratamento da depressão.

29. Pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (III)



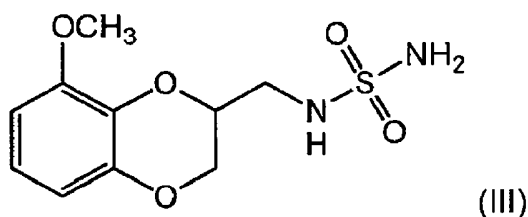
ou um seu sal farmacologicamente aceitável, como uma preparação combinada para utilização separada, simultânea ou sequencial da depressão.

30. Utilização de, pelo menos, um antidepressivo na preparação de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto de fórmula (III)



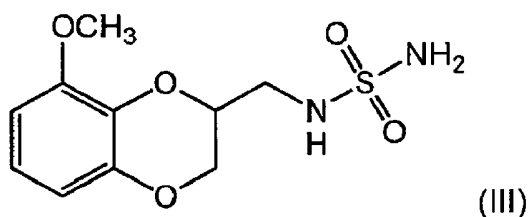
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.

31. Utilização de um composto de fórmula (III)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável na produção de uma preparação combinada de, pelo menos, um antidepressivo e um composto de fórmula (III), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento da depressão.

32. Composto de fórmula (III)

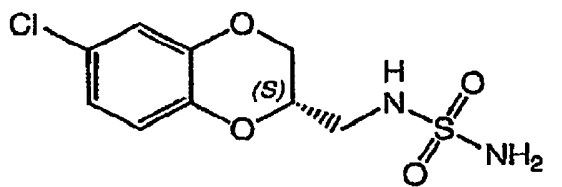


ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da depressão, em que o referido tratamento compreende a administração simultânea, separada ou sequencial de, pelo menos, um antidepressivo.

33. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer das Reivindicações 12-14, 17, 20-22, 25-29 e 32, para utilização no tratamento da depressão, ou a utilização de qualquer das Reivindicações 15-16, 23-24, 26 e 30-31, em que o antidepressivo é seleccionado do grupo consistindo de imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropion, clomipramina, fluoxetina, duloxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, milnacipran, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, Kava-Kava, Erva de São João, s-adenosilmetionina, hormona de libertação da tirotropina, antagonistas do receptor da neurocinina e triiodotironina.
34. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer das Reivindicações 12-14, 17, 20-22, 25-29 e 32, para utilização no tratamento da depressão, ou a utilização de qualquer das Reivindicações 15-16, 23-24, 26 e 30-31, em que o antidepressivo é seleccionado do grupo consistindo de inibidores da monamina oxidase, tricíclicos, inibidores da reabsorção da serotonina, inibidores da reabsorção noradrenérgica da serotonina; agentes noradrenérgicos e serotonérgicos específicos e antidepressivos atípicos.
35. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer das Reivindicações 12-14, 17, 20-22, 25-29 e 32, para utilização no tratamento da depressão, ou a utilização de qualquer das Reivindicações 15-16, 23-24, 26 e 30-31, em que o antidepressivo é seleccionado do grupo consistindo de fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina,

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

36. Composto e, pelo menos, um antidepressivo de qualquer das Reivindicações 12-14, 17, 20-22, 25-29 e 32, para utilização no tratamento da depressão, ou utilização de qualquer das Reivindicações 15-16, 23-24, 26 e 30-31, em que o antidepressivo é seleccionado do grupo consistindo de neuropéptidos, compostos direccionados para receptores neuropeptídicos e hormonas.
37. Composto de qualquer das reivindicações 6 e 7, para utilização no tratamento da depressão, em que o composto é (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida:



Lisboa, 13 de Maio de 2010

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE SULFAMIDA HETEROCÍCLICOS BENZO-FUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO"

A presente invenção é um método para o tratamento da depressão compreendendo administrar a um indivíduo com essa necessidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais derivados de sulfamida heterocíclica fundida a benzo de fórmula (I) e fórmula (II) como aqui definido. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento da depressão, que inclui monoterapia e, alternativamente, co-terapia com, pelo menos, um antidepressivo.