



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 135**

51 Int. Cl.:
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06847788 .4**
96 Fecha de presentación : **19.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1968573**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Uso de derivados de sulfamidas heterociclicos benzo-condensados para el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar.**

30 Prioridad: **19.12.2005 US 751493 P**
18.12.2006 US 612222

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Smith-Swintosky, Virginia, L. y**
Reitz, Allen, B.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 135 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzo-condensados para el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de derivados de sulfamidas heterocíclicos benzocondensados para el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar.

Antecedentes de la invención

10 El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico caracterizado por oscilaciones impredecibles en el humor de manía (o hipomanía) a depresión. Algunos pacientes sufren sólo de ataques recurrentes de *manía*, que en su forma pura están asociados con actividad psicomotora incrementada; excesiva extroversión social; necesidad de dormir disminuida; impulsividad y dificultad en juicio; y humor expansivo, altisonante y algunas veces irritable. En la manía grave, los pacientes pueden experimentar delirios y pensamientos paranoides indistinguibles de esquizofrenia. La mitad de los pacientes con trastorno bipolar presentan una mezcla de agitación y activación psicomotora con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir *manía mixta* de *depresión agitada*. En algunos pacientes bipolares (trastorno bipolar II)-, están faltando los criterios completos para manía y las depresiones recurrentes requeridas están separadas por periodos de activación suave y energía incrementada (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico*, hay numerosos periodos hipomaniacos, usualmente de duración relativamente corta, alternando con racimos de síntomas depresivos que caen, bien en gravedad o bien en duración, para cumplir los criterios de depresión mayor. Las fluctuaciones de humor son crónicas y deberían estar presentes durante al menos 2 años antes de que se haga el diagnóstico.

20 Los episodios maniacos típicamente emergen durante un periodo de días a semanas, pero la aparición en horas es posible, usualmente en las primeras horas de la mañana. Un episodio no tratado bien de depresión o bien de manía puede ser tan corto como varias semanas o por último tan largo como 8 a 12 meses y pacientes raros tienen un curso crónico que no remite. El término *ciclación rápida* se usa para pacientes que tienen cuatro o más episodios bien de depresión o bien de manía en un año dado. Este patrón ocurre en el 15% de todos los pacientes, casi todos de los cuales son mujeres. En algunos casos, la ciclación rápida está unida a una disfunción del tiroides subyacente y en otros se dispara iatrogénicamente por tratamiento prolongado de antidepresivos. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen dificultades sostenidas en realización del trabajo y funcionamiento psicosocial.

30 Los pacientes que sufren de trastorno bipolar típicamente se quejan de los siguientes grupos de síntomas, dependiendo de si están en una fase "maniaca" o "alta" frente a una fase "deprimida" o "baja". En la fase maniaca los síntomas incluyen (a) actividad y energía física y mental incrementada (b) humor aumentado, optimismo y autoconfianza exagerados; (c) irritabilidad excesiva, comportamiento agresivo; (d) necesidad de dormir disminuida sin experimentar fatiga; (e) delirios de grandeza, sentido hinchado de autoimportancia; (h) discurso acelerado, pensamientos acelerados, vuelo de ideas; (l) impulsividad, juicio pobre, incapacidad de concentración; (j) comportamiento imprudente y en los casos más graves, (k) delirios y alucinaciones. En los síntomas de la fase maniaca se incluyen, pero no se limitan a (a) tristeza prolongada o periodos de llanto inexplicados; (b) cambios significativos en patrones de apetito y de sueño; (c) irritabilidad, enfado, preocupación, agitación, ansiedad; (d) pesimismo, indiferencia; (e) pérdida de energía, letargia persistente; (f) sentimiento de culpa, inutilidad; (g) incapacidad para concentrarse, irresolución; (h) incapacidad de tomar placer de intereses anteriores, retraimiento social; (l) achaques y dolores inexplicados y (j) pensamientos recurrentes de muerte y suicidio.

40 El trastorno bipolar es común, afectando aproximadamente al 1% de la población en los Estados Unidos. La aparición es típicamente entre los 20 y los 30 años de edad, pero muchos individuos comunican síntomas premórbidos en la niñez tardía o en la adolescencia temprana. La prevalencia es similar para hombres y mujeres; las mujeres son proclives a tener más episodios depresivos y los hombres son proclives a tener más episodios maniacos durante la vida.

50 El carbonato de litio es el pilar principal del tratamiento del trastorno bipolar, aunque el valproato de sodio y la olanzapina son igualmente efectivas en manía aguda, como lo es la lamotrigina en la fase depresiva. La velocidad de respuesta a carbonato de litio es del 70 al 80% en manía aguda, con efectos beneficiosos que aparecen en 1 a 2 semanas. El litio también tiene un efecto profiláctico en la prevención de manía recurrente y, en una extensión menor, en la prevención de depresión recurrente. Los efectos secundarios graves de la administración de litio son raros, pero son comunes quejas menos graves tales como incomodidad gastrointestinal, náusea, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema.

55 En el tratamiento de manía aguda, el litio se inicia a 300 mg dos veces al día o tres veces al día y la dosis se incrementa después por 300 mg cada 2 a 3 días para lograr niveles en sangre de 0,8 a 1,2 meq/l. Debido a que el efecto terapéutico del litio puede no aparecer hasta después de 7 a 10 días de tratamiento, el uso complementario de lorazepam (1 a 2 mg cada 4 horas) o clozapam (0,5 a 1 mg cada 4 horas) puede ser beneficioso para controlar la agitación. Los antipsicóticos están indicados en pacientes con agitación grave quienes responden sólo parcialmente a benzodiazepinas.

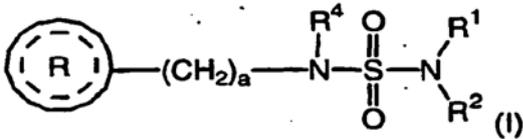
El ácido valproico es una alternativa en pacientes quienes no pueden tolerar litio o responden pobremente a él. El ácido valproico puede ser mejor que el litio para pacientes que experimentan ciclación rápida (es decir, más de cuatro episodios en un año) o que presentan una manía mixta o disfórica. El temblor y la ganancia de peso son los efectos secundarios más comunes; hepatotoxicidad y pancreatitis son toxicidades raras. Carbamazepina y oxcarbazepina, aunque no formalmente aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el trastorno bipolar, tienen eficacia clínica en el tratamiento de manía aguda. La evidencia preliminar también sugiere que otros agentes anticonvulsivantes tales como levitiracetam, zonisamida y topiramato pueden poseer algún beneficio terapéutico.

La naturaleza recurrente de trastorno del humor bipolar necesita tratamiento de mantenimiento. La conformidad es frecuentemente una cuestión y a menudo requiere reclutamiento y educación de los miembros de la familia afectada. Los esfuerzos para identificar y modificar factores psicosociológicos que pueden activar episodios son importantes, como lo es un énfasis en la regularidad del estilo de vida. Las medicaciones antidepresivas se requieren algunas veces para el tratamiento de depresiones repentinas graves, pero su uso debería evitarse generalmente durante el tratamiento de mantenimiento debido al riesgo de precipitar manía o acelerar la frecuencia del ciclo. La pérdida de eficacia a lo largo del tiempo se puede observar con cualquiera de los agentes estabilizadores del humor. En tales situaciones, es usualmente útil un agente alternativo o una terapia alternativa. El documento US5753693 describe el uso de topiramato en el tratamiento de trastornos bipolares maniacodepresivos.

Queda una necesidad para proporcionar un tratamiento efectivo para manía y/o para trastorno bipolar. Preferentemente, el tratamiento de trastorno bipolar comprende tratamiento de la depresión y la manía. Más preferentemente, el tratamiento de trastorno bipolar comprende el tratamiento de la depresión, la manía y la ciclación que son características del trastorno.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de manía y/o trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



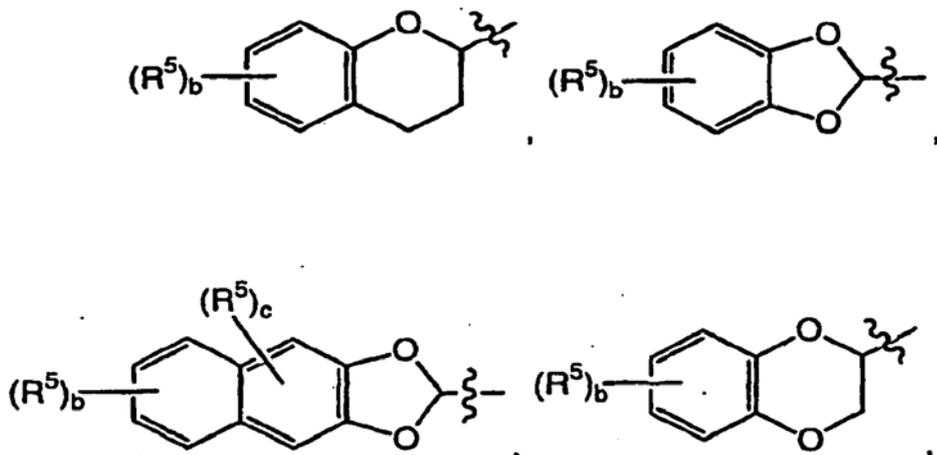
en la que

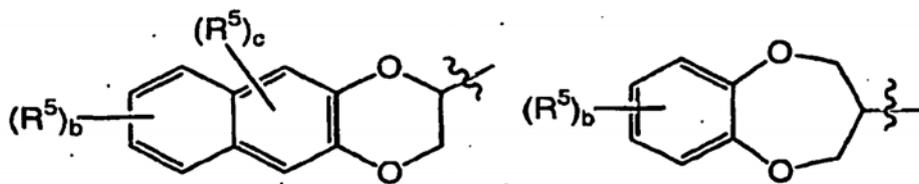
R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;

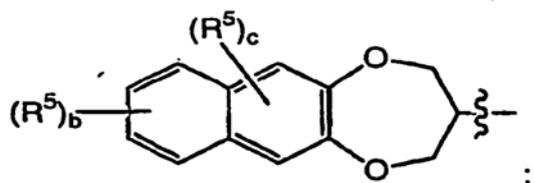


se selecciona del grupo que consiste en





y



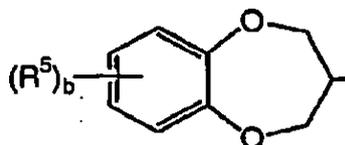
5 en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

cada R^5 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; a condición de que cuando

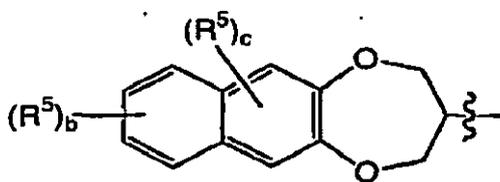
10



es



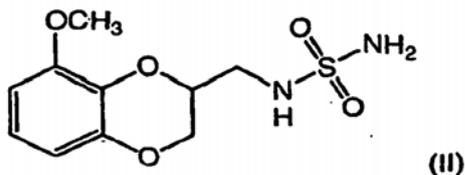
o



15 entonces a es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento de la manía y/o del trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

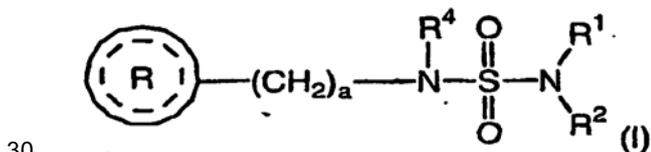
La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento de la manía que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un antipsicótico y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se describe en el presente documento. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento del trastorno bipolar que comprende la co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un antidepresivo y/o al menos un antipsicótico y un compuesto es de fórmula (I) o de fórmula (II) como se describe en el presente documento. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para el tratamiento de trastorno bipolar que comprende co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un estabilizador del humor y un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) como se describe en el presente documento.

El tratamiento de manía que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente está ejemplificando la invención. El tratamiento de trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualesquiera de los compuestos descritos anteriormente está ejemplificando la invención.

En una realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la manía. En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de manía bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la depresión bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento del trastorno bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la ciclación bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la depresión y la manía asociadas con el trastorno bipolar. En aún otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de la depresión, la manía y la ciclación asociadas con trastorno bipolar. En aún otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar trastorno bipolar que comprende la estabilización de la ciclación. Así, en una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de estabilizar ciclación bipolar.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de manía y/o trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que



a, R¹, R² y R⁴ son según se definen en el presente documento. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la manía, sin importar la causa. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la depresión, la manía y/o la ciclación que son características de, sintomáticas de o asociadas con trastorno bipolar.

La presente invención se refiere adicionalmente a trastornos para el tratamiento de manía, depresión bipolar, manía bipolar, ciclación bipolar y/o trastorno bipolar que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma co-terapia con al menos un antidepresivo y/o al menos un agente antipsicótico y/o al menos un estabilizador del humor y un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) como se describe en el presente documento.

- El trastorno bipolar es trastorno psiquiátrico caracterizado por oscilaciones impredecibles en el humor desde manía (o hipomanía) hasta depresión. Como se usa en el presente documento, el término "**trastorno bipolar**" incluirá trastorno bipolar I (por ejemplo episodio maniático individual, episodio hipomaniaco más reciente, episodio maniaco más reciente, episodio mixto más reciente, episodio depresivo más reciente y episodio inespecífico más reciente), trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otra manera (según estos términos se definen por sus criterios diagnósticos, en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, Revisión del Texto, American Psychiatric Association, 2000 (DSM-IV-TR)). Preferentemente, el trastorno bipolar está caracterizado por fases depresiva y maniaca (o hipomaniaca), en el que las fases se ciclan. Preferentemente, el trastorno bipolar es trastorno bipolar I o trastorno bipolar II.
- 5
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "**manía**" debe incluir manía o una fase de humor maniaco, sin importar la causa subyacente. Como se usa en el presente documento, el término "**manía bipolar**" se desea para querer decir la manía asociada con, característica de o sintomática de un trastorno bipolar. Así, los procedimientos de tratar la manía bipolar de la presente invención se refieren a los procedimientos que tratan la manía y/o la fase maniaca de los trastornos bipolares.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "**depresión bipolar**" se desea para querer decir la depresión asociada con, característica de o sintomática de un trastorno bipolar. Así, los procedimientos para tratar depresión bipolar de la presente invención se refieren a procedimientos que tratan la depresión y/o la fase deprimida de trastornos bipolares.
- 20 Como se usa en el presente documento, a menos que se señale de otro modo los términos "**ciclación**" o "**ciclación bipolar**" se referirán a la alternancia del humor entre fases depresivas y maniacas características de trastornos bipolares. Así, la presente invención incluye procedimientos para la estabilización de dicha ciclación, incluyendo, pero no limitados a, disminuir la frecuencia de la ciclación y/o disminuir la magnitud de las fases maniacas y/o depresivas.
- 25 Como se usa en el presente documento, el término "**estabilizador del humor**" incluirá cualquier agente farmacéutico que controle el humor incluyendo, pero no limitado a, litio, ácido valproico, valproato de sodio, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y similares. Más específicamente, un estabilizador del humor es cualquier agente farmacéutico que estabiliza el humor de los pacientes puede actuar como un antidepresivo, un antimaniaco o ambos e influye en el humor del paciente hacia eutimia.
- 30 Como se usa en el presente documento, a menos que se señale otra cosa, el término "**antidepresivo**" significará cualquier agente farmacéutico que trate depresión. Los ejemplos adecuados incluyen inhibidores de la monoamina oxidasa tales como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida; tricíclicos tales como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina; tetracíclicos tales como maprotilina, no cíclicos tales como nomifensina ; triazolopiridinas tales como trazodona; inhibidores de recaptación de serotonina tales como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina; antagonistas de receptores de serotonina tales como nefazadona; inhibidores de recaptación noradrenérgica de setotonina tales como venlafaxina, milnaciprán; agentes noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos tales como mirtazapina; inhibidores de recaptación de noradrenalina tales como reboxetina; antidepresivos atípicos tales como bupropión, productos naturales tales como Kava-Kava, hipérico; suplementos dietéticos tales como s-adenosilmetionina; y neuropéptidos tales como hormona de liberación de tiotropina y similares; compuestos que marcan receptores de neuropéptidos tales como antagonistas de receptor de neuroquinina; y hormonas tales como triyodotironina. Preferentemente, el antidepresivo está seleccionado del grupo que consiste en fluoxetina, imipramina, bupropión, venlafaxina y sertalina.
- 35
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "**antipsicótico**" se desea para incluir, pero no se limita a (a) antipsicóticos típicos o tradicionales, tales como fenotiazinas (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, levomepromazina), tioxantenos (por ejemplo, tiotixeno, flupentixol), butirofenonas (por ejemplo, haloperidol), dibenzoxazepinas (por ejemplo, loxapina), dihidroindolonas (por ejemplo, molindona), benzamida sustituida (por ejemplo, sulprida, amisulprida); y (b) antipsicóticos atípicos, tales como divalproato de sodio, paliperidona, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, zotepina, ziprasidona, iloperidona, perospirona, blonanserina, sertindol, ORG-5222 (Organon); y otros tales como sonepiprazol, aripiprazol, nemonaprida, SR-31742 (Sanofi), CX-516 (Cortex), SC-111 (Scotia), NE-100 (Taisho).
- 45
- Más específicamente, los antipsicóticos atípicos incluyen:
- 50 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b]benzodiazepina, conocida como **olanzapina** y descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 5,229,382 como útil para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, manía aguda, estados de ansiedad moderados y psicosis; con una dosificación recomendada de 5-30 mg/día, preferentemente 5-10 mg/día (Physician's Desk Reference; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 2000);
- 55 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, conocida como **clozapina** y descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 3,539,573, con eficacia clínica en el tratamiento de la esquizofrenia descrita en Hanes, y col., Psychopharmacological Bulletin, 24, 62 (1988); con una dosificación recomendada de 12,5-600 mg/día, preferentemente 250-450 mg/día (Physician's Desk Reference; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of

Psychiatry, Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 2000);

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona; conocida como **risperidona** y descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,804,663 como útil para el tratamiento de enfermedades psicóticas; con una dosificación recomendada de 0,25-16 mg/día, preferentemente 1-16 mg/día, más preferentemente 2-8 mg/día (Physician's Desk Reference; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry; Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 2000);

3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona, conocida como **paliperidona**, también conocida como 9-hidroxi-risperidona, descrita en la Patente de los Estados Unidos 5,515,952, útil para el tratamiento de trastornos psicóticos, con dosificaciones contempladas en el intervalo de 0,01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal por día;

1-[2-[3-[5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-ona, conocida como **sertindol** y descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,710,500, con la Patente de los Estados Unidos N.º 5,112,838 y la Patente de los Estados Unidos N.º 5,238,945 que describen el uso de **sertindol** para el tratamiento de esquizofrenia; con una dosis de partida de 4 mg/día, con incrementos de 4 mg cada dos días hasta 24 mg/día, con intervalo de dosificación recomendado final de 12 a 20 mg/día (Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, páginas 2467-2468, 2000);

5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoxi]etanol, conocido como **quetiapina** y descrito en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,879,288 para el tratamiento de esquizofrenia; con una dosificación recomendada de 25-800 mg/día, preferentemente 150-750 mg/día (Physician's Desk Reference; Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, 2000);

5-[2-[4-(1,2-dibenzoisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, conocida como **ziprasidona** y descrita en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,831,031 y en la Patente de los Estados Unidos N.º 5,312,925, con su utilidad en el tratamiento de esquizofrenia revelada en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,831,031; con una dosificación recomendada de 40-160 mg/día, con una dosificación preferida para tratamiento de mantenimiento y prevención de recaída de 40 a 60 mg dos veces al día (Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Séptima Edición, Volumen II, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, páginas 2470-2471, 2000); y sodio hidrógeno bis(2-propilpentanoato), también conocido como **divalproex sodio**, descrito en la Patente de los Estados Unidos N.º 5,212,326, con una dosificación recomendada para el tratamiento de manía a una dosificación inicial de 750 mg/día con una dosificación recomendada máxima de 60 mg/kg/día (Physicians Desk Reference).

El término "**sujeto**" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se usa en el presente documento, quiere decir que la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que facilita la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo examinado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro trabajador clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

En el que la presente invención se destina a co-terapia o terapia de combinación, que comprende administración uno o más compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y uno o más antipsicóticos o antidepresivos, "cantidad terapéuticamente efectiva" significará que la combinación de agentes tomados conjuntamente facilita la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de co-terapia que comprende administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y al menos un antidepresivo y/o al menos un antipsicótico sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) y la cantidad del antidepresivo y/o antipsicótico que cuando se toman conjuntamente o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Adicionalmente, se reconocerá por alguien experto en la técnica que en el caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y/o la cantidad del antidepresivo y/o antipsicótico individualmente puede o no puede ser terapéuticamente efectiva.

Como se usa en el presente documento, los términos "**co-terapia**" y "**terapia de combinación**" significarán tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo administrando uno o más compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en combinación con uno o más antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s), en los que el/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o el/los antipsicótico(s) se administran por cualesquiera medios, simultáneamente, secuencialmente, separadamente o en una formulación farmacéutica individual. Donde el/los compuesto(s) de fórmula (I) o de fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) se administran en formas de dosificación separadas, el número de las dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. El/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) pueden administrarse por medio de la misma o de diferentes vías de administración. Ejemplos de procedimientos adecuados de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos se pueden administrar también directamente al sistema nervioso incluyendo, pero no limitados a, vías de administración intracerebral, intraventricular; intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal por suministro por medio de agujas y/o catéteres intracraneales o

intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El/los compuesto(s) de fórmula (I) o fórmula (II) y el/los antidepresivo(s) y/o antipsicótico(s) se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, al mismo tiempo o a tiempos diferentes durante el curso de la terapia, concurrentemente en dosis divididas o en dosis individuales.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de depresión asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de manía asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar. En aún otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de ciclación (entre depresión y manía o entre las fases depresiva y maniaca) asociada con o característica de o sintomática de trastorno bipolar.

10 En una realización de la presente invención R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En aún otra realización de la presente invención R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o R^1 y R^2 son cada uno metilo.

En una realización de la presente invención $-(CH_2)_a-$ está seleccionado del grupo que consiste en $-CN_2-$ y $-CH_2-CH_2-$. En otra realización de la presente invención $-(CH_2)_a-$ es $-CH_2-$.

15 En una realización de lo presente R^4 está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, preferentemente, R^4 es hidrógeno.

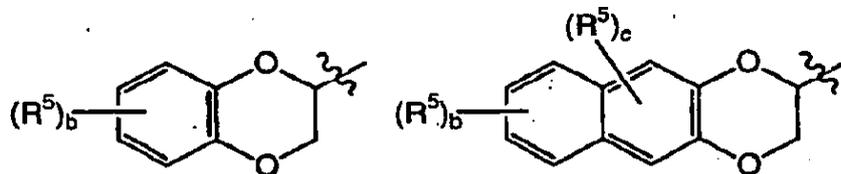
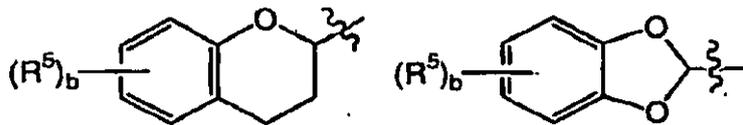
En una realización de la presente invención a es 1.

20 En una realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 2. En otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención c es un número entero de 0 a 1. En aún otra realización de la presente invención la suma de b y c es un número entero de 0 a 2, preferentemente un número entero de 0 a 1. En aún otra realización de la presente invención b es un número entero de 0 a 2 y c es 0.

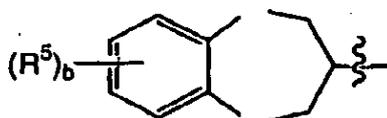
En una realización de la presente invención,



25 se selecciona del grupo que consiste en



y

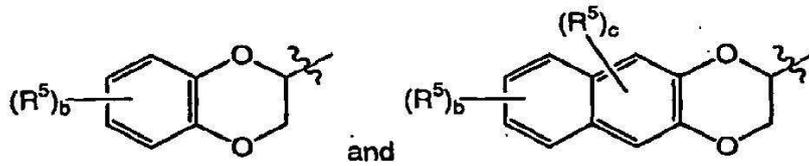
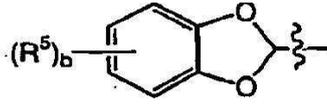


30

En otra realización de la presente invención,



se selecciona del grupo que consiste en



5

En una realización de la presente invención,



10

se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 3-(3,4-dihidro-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-cetil-benzo[1,3]dioxolilo). En otra realización de la presente invención,

15



se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo). En otra realización de la presente invención,

20



se selecciona del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo).

5 En una realización de la presente invención R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior: En otra realización de la presente invención R^5 se selecciona de cloro, fluoro, bromo y metilo.

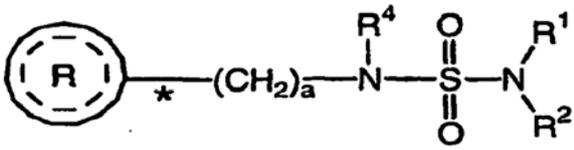
En una realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración S-. En otra realización de la presente invención, el estereocentro del compuesto de fórmula (I) está en la configuración R.

10 En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula (I) está presente como una mezcla enantioméricamente enriquecida, en el que el enriquecimiento enantiomérico en % (ee en %) es mayor que aproximadamente el 75%, preferentemente mayor que aproximadamente el 90%, más preferentemente mayor que aproximadamente 95%, lo más preferentemente mayor que aproximadamente el 98%.

15 Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y y A) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subgrupo de sustituyentes seleccionados de la lista completa según se define en el presente documento.

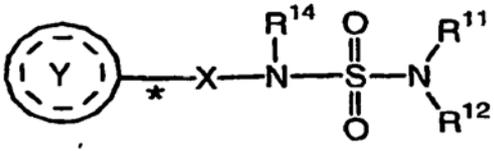
20 Los compuestos representativos de la presente invención, son como se enumeran en la Tabla 1 más adelante. Los compuestos adicionales de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 3. En las Tablas 1 y 2 más adelante, la columna encabezada "estereo" define la estereoconfiguración en el átomo de carbono del heterociclo unido en el enlace más importante. Donde no se enumera designación, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoconfiguraciones. Donde una designación de "R" o "S" se enumera, la estereoconfiguración se basa en el material de partida enantioméricamente enriquecido.

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

						
ID N.º:		Estereo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
						
1	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	NH	metilo	metilo
7	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H

(CONT.)						
10	2-(cromanilo)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-clorobenzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metilbenzo[1,3]dioxolilo)		CH ₂	NH	H	H

Tabla 2: Compuestos Adicionales de la Presente Invención

						
ID N.º:		Estereo	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-metoxi-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonilo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo)	S	CH ₂	NH	H	H

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, el término "alquilo" si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo. A menos que se destaque otra cosa, "inferior" cuando se usa con alquilo quiere decir una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, a menos que se destaque lo contrario, "alcoxi" designará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxilo

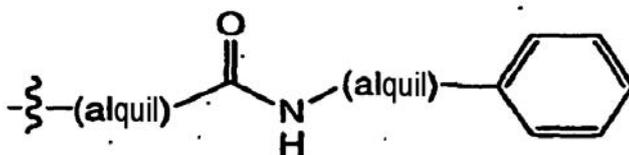
y n-hexiloxi .

Como se usa en el presente documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

5 Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente desde uno a cinco sustituyentes, más preferentemente desde uno a tres sustituyentes, más preferentemente desde uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de los sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" quiere decir que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes unos de otros.

10 En la nomenclatura estándar usada a través de esta revelación, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alquilamino-carbonil-alquilo" hace referencia a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son como sigue:

DCC =	Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Etilcarbodimida
Et ₃ N o TEA =	Trietilamina
Et ₂ O =	Dietiléter
EA o EtaAc =	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
IPA =	2-propanol
Hept =	Heptano
HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión
LAH =	Hidruro de Litio Aluminio
M o MeOH =	Metanol
RMN =	Resonancia Magnética Nuclear
Pd-C =	Paladio en Catalizador de Carbono
RP HPLC =	Cromatografía Líquida de Alta Presión en Fase Reversa
TA o ta =	Temperatura ambiente
TEA =	Trietilamina
TFA =	Ácido Trifluoroacético

THF = Tetrahidrofurano

TLC = Cromatografía en Capa Fina

5 Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir de acuerdo con ello como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se desean para incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y tales solvatos se desea también que estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

10 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico y ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente representativas incluyen las siguientes:

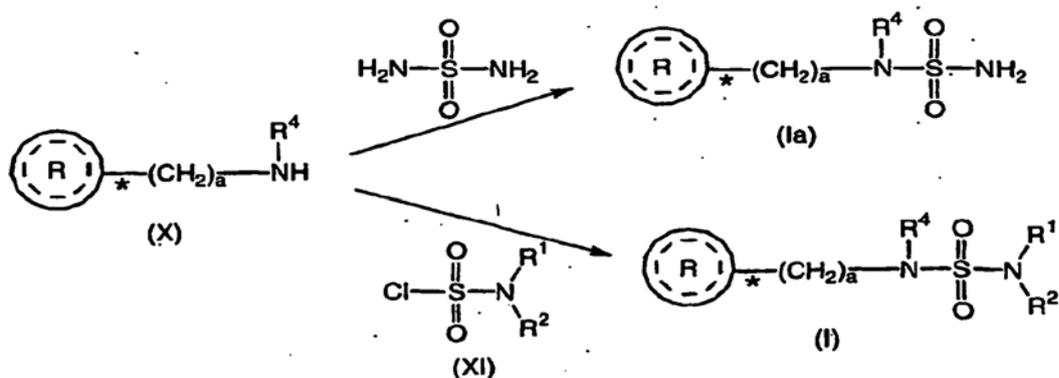
20 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiloduro y valerato.

Los ácidos y las bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

30 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

40 las bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina y hidróxido de cinc.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el proceso trazado en el Esquema 1.

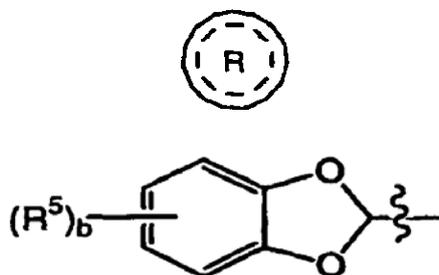


Esquema 1

De acuerdo con ello un compuesto de fórmula (X) adecuadamente constituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con sulfamida, un compuesto conocido, preferentemente en el que la sulfamida está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes. En un disolvente orgánico tal como THF, dioxano preferentemente a temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente a aproximadamente temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

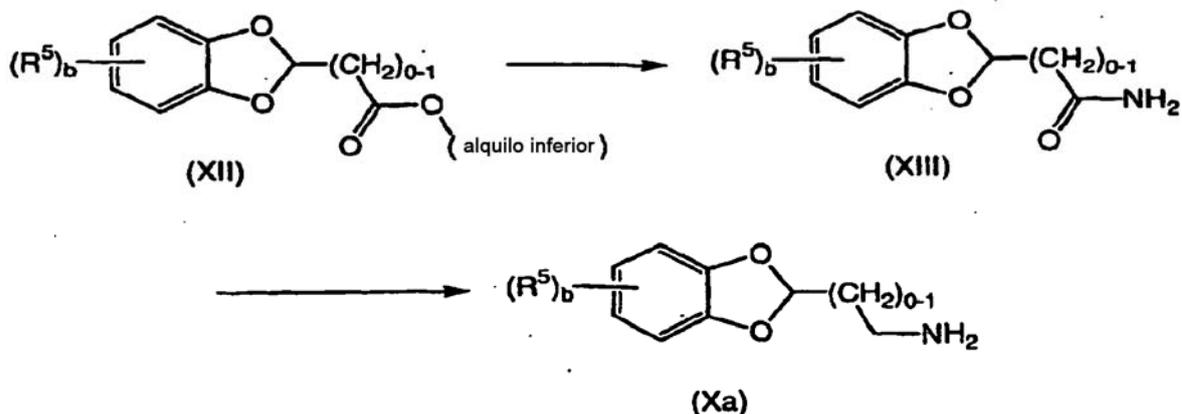
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO proporcionando el correspondiente compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (X) en la que



15

se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 2.



Esquema 2

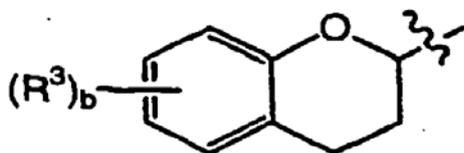
De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimiento conocido (por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anteriormente) se hace reaccionar con NH_4OH , un compuesto conocido, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

- 5 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xa).

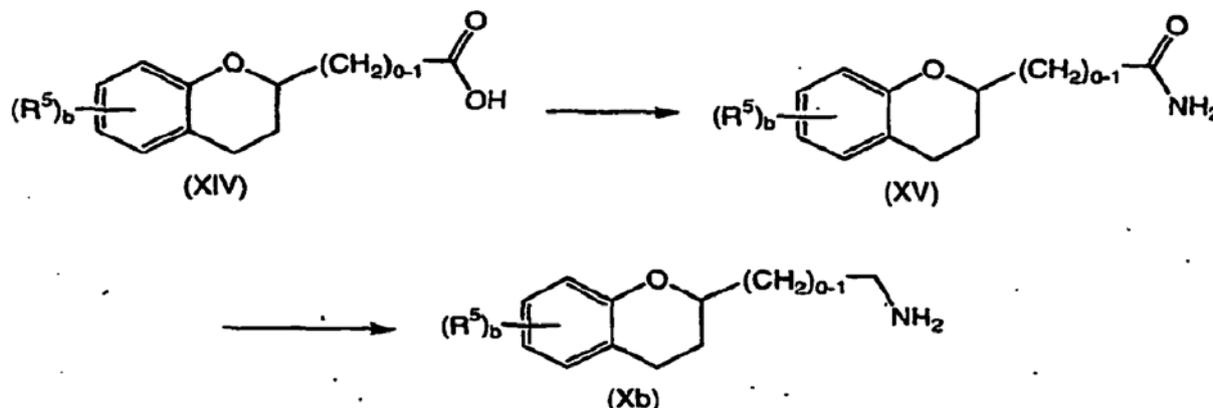
Los compuestos de fórmula (X) en la que



- 10 se selecciona de



se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 3.



- 15

Esquema 3

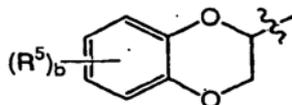
- 20 De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con NH_4OH , en la presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, opcionalmente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como LAH en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xb).

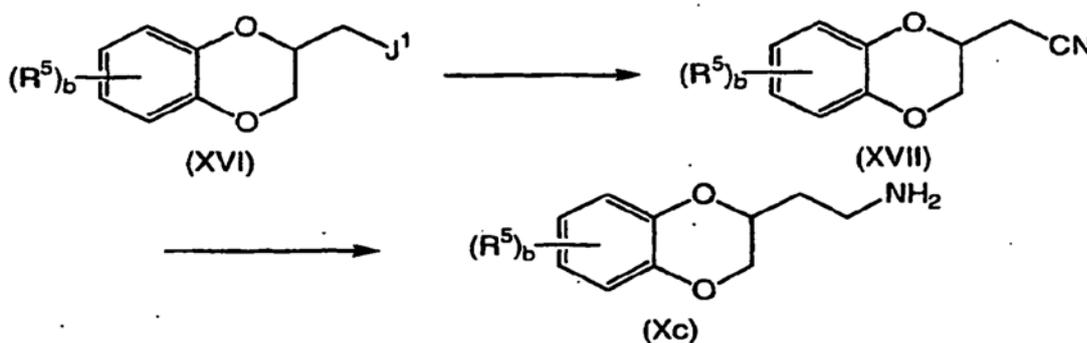
Los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de:



y en la que a es 2, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 4.



5 Esquema 5

De acuerdo con ello, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) en la que J^1 es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl, I, tosilo, mesilo, triflilo un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos (por ejemplo, activando el compuesto correspondiente en el que J^1 es OH), se hace reaccionar con un cianuro tal como cianuro de potasio, cianuro de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMSO, DMF, THF, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XVII).

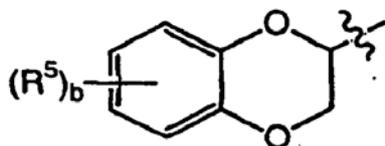
El compuesto de fórmula (XVII) se reduce de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar con un agente reductor adecuado tal como LAH, borano, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (Xc).

Los compuestos de fórmula (X) en la que

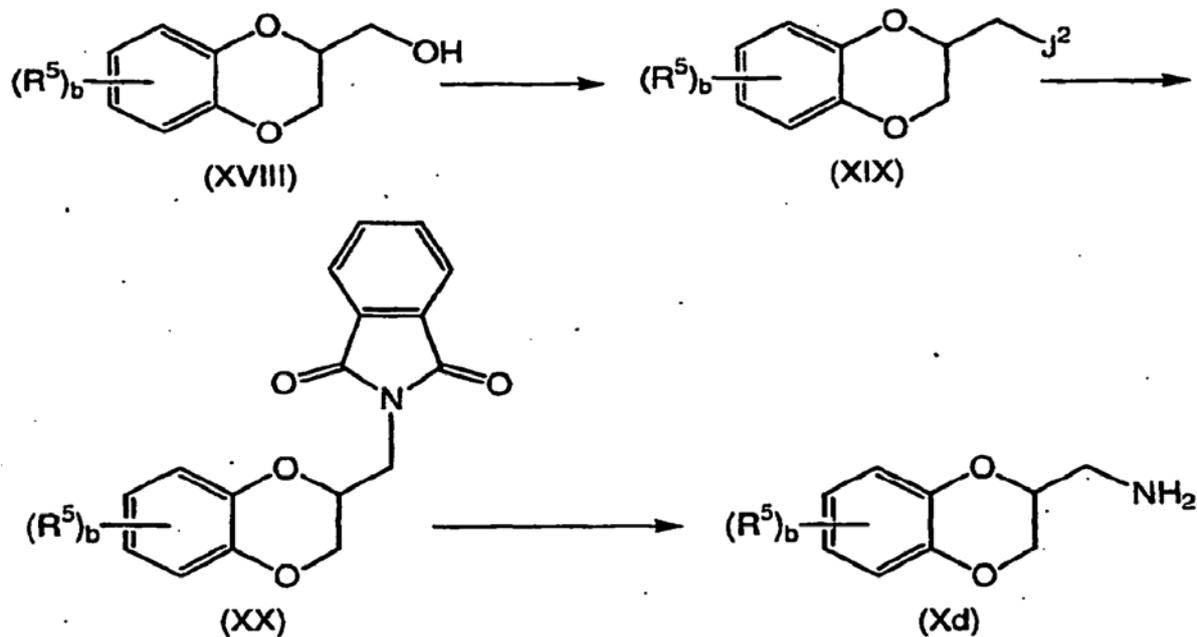
15



se selecciona de



y en la que a es 1, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento trazado en el Esquema 5.



Esquema 5

5 De acuerdo con ello, se activa un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), preparado por procedimientos conocidos, de acuerdo con un procedimiento conocido para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIX), en la que J^2 es un grupo saliente adecuado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato y triflato.

10 El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con una sal ftalimida tal como ftalimida de potasio, ftalimida de sodio, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, acetonitrilo, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde 50°C hasta aproximadamente 200°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (XX).

15 El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con N_2H_4 , un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como etanol y metanol, preferentemente, a una temperatura elevada en el intervalo desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xd).

Alguien experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (X) en la que



se selecciona de

P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en un estado subsiguiente conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en el presente documento como el ingrediente activo de la invención se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Así para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas pueden también estar revestidas con sustancias tales como azúcares o pueden estar entéricamente revestidas tal como para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo constará usualmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para incrementar solubilidad o preservación. Las suspensiones o soluciones inyectables se pueden preparar también utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo está(n) mezclado(s) íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales, vehículo que puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes, para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos ovalados y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en la que se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos de azúcares o revestidos entéricamente por técnicas estándar. Para formas de administración parenteral, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, mezclada con otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayuda en la solubilidad o para preservación, se puede incluir. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en las que se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimidos, cápsula, polvo, inyección, cucharada de cucharilla de té, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en el presente documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada de cucharilla de té, desde aproximadamente 0,1-1000 mg y pueden darse a una dosificación de aproximadamente 0,01-200,0 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 0,5-50 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 1,0-25,0 mg/kg/día o de cualquier intervalo en lo mencionado. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo de los requerimientos de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando, y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso bien de administración diaria o bien de dosificación post-periódica.

Preferentemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizadores de aerosoles o de líquidos de dosis medida, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, rectal o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse proporcionando una preparación para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de formación de comprimidos adicionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa con regularidad por toda la composición de tal forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden revestirse o formar compuestos de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una fase

entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto dentro del duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad del material para tales fases o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

- 5 Las formas líquidas en las que las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oralmente o por inyección, incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones orales o aceitosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas
10 sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento de tratar depresión descrito en la presente invención se puede llevar a cabo también usando una composición farmacéutica que comprende cualesquiera de los compuestos según se definen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente 50 a 500 mg, del compuesto y puede estar constituida dentro de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen necesariamente excipientes farmacéuticos inertes, incluyendo aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras,
20 comprimidos, comprimidos ovalados, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, de liberación regulada y de liberación sostenida), gránulos y polvos y formulaciones líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

- 25 Ventajosamente, los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces diariamente. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellos de habilidad normal en esa técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transversal, la administración de dosificación será, por supuesto, más continua que intermitente por todo el régimen de dosificación.

- 30 Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol y agua. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados estimados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas
35 tales como goma arábica, goma de tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana.

- Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizadas tales como las gomas sintéticas o naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábica, metilcelulosa. Para administración parenteral,
40 se desean suspensiones estériles y soluciones.

Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica cada vez que se necesita tratamiento de depresión.

- 45 La dosificación diaria de los productos puede variarse por encima de un amplio intervalo desde 0,01 hasta 200 mg/kg por ser humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse preferentemente en forma de comprimidos que contienen 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 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratarse. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a
50 aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, desde aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, más preferentemente, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

- Las dosificaciones óptimas para administrarse pueden determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la afección morbosa. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones.
55

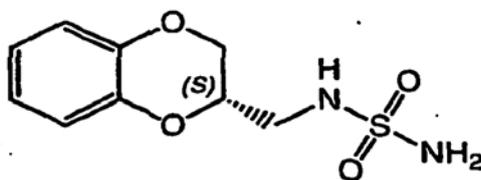
Alguien experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como los ensayos *in vitro* usando modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados, adecuados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o evitar un trastorno dado.

- 5 Alguien experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en humanos incluyendo ensayos probados por primera vez en humanos, ensayos de oscilación de dosis y de eficacia, en pacientes saludables y/o en aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

10 Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se desean y no se interpretarán para limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Ejemplo 1

((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida (Compuesto n.º 3)



15 Se combinaron catecol (5,09 g, 46,2 mmol) y carbonato de potasio en acetonitrilo y se calentaron a reflujo durante una hora. Se añadió 2-clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmol) y la reacción se continuó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (3 x). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía (éter etílico al 2% en hexano) proporcionó 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como un aceite incoloro.

20 EM (IEP): 163,2 (M+H⁺).

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

25 3-metileno-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml). Se añadió borano-THF (1,0 M en THF, 10,3 ml) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió ácido aminosulfónico (6,97 g, 61,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (metanol al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 180,1 (M+H⁺).

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

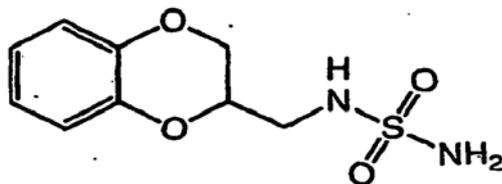
35 ((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmol) y sulfamida (3,11 g, 32,4 mmol) se combinaron en dioxano seco (60 ml) y se calentaron a reflujo durante toda una noche. Se añadió cloroformo y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (acetona al 2% a 8% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino.

258,8 (M+H⁺).

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

Ejemplo 2

40 **N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)metil-sulfamida (Compuesto n.º 1)**



5 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (4,4 g, 26 mmol) y sulfamida (5,1 g, 53 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se sometieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y una pequeña cantidad de sólido se filtró y se descargó. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna (DCM:Metanol -10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

pf: 97,5 - 98,5°C

Análisis Elemental:

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

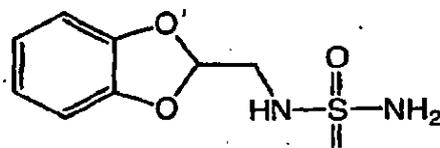
10 Análisis Elemental:

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

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (da 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).

Ejemplo 3

15 **(Benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil)sulfamida (Compuesto n.º 2)**



20 Se combinaron catecol (10,26 g, 93,2 mmol), metóxido de sodio (al 25% en peso en metanol, 40,3 g, 186 mmol) y dicloroacetato de metilo (13,3 g, 93,2 mmol) en metanol seco (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado y después se redujo en volumen a vacío a aproximadamente 50 ml. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se secó con MgSO_4 , se concentró a un sólido marrón y se cromatografió (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como un sólido incoloro.

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

25 RMN de ^1H (CDCl_3), δ : 6,89 (ancho, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

A éster metílico del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmol) se añadió hidróxido de amonio (al 29% en agua, 10 ml) y suficiente acetonitrilo para hacer homogénea la mezcla (~ 5 ml). La solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se añadió agua destilada. La amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitó como un sólido blanco y se recogió por filtración y se usó sin purificación adicional.

30 EM (IEP): 160,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

35 Se disolvió amida del ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml). Se añadió lentamente hidruro de litio aluminio (LAH, 1M en THF, 39,5 ml; 39,5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua destilada destruyendo el LAH en exceso. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (3,0 M, 100 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó proporcionando C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como un aceite incoloro.

EM (IEP): 152,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

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

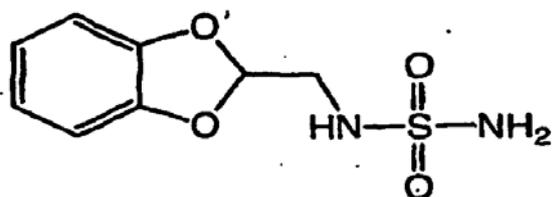
C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmol) y sulfamida (3,74 g, 38,9 mmol) se combinaron en dioxano seco (50 ml) y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La reacción se concentró y el residuo se cromatografió (acetona al 2% a 10% en diclorometano) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

5 EM (IEP): 230,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

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

Ejemplo 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 4)



10 Se agitaron catecol (13,2 g, 0,12 mol) y carbonato de potasio (16,6 g, 0,12 mol) en DMF (250 ml) y se añadió e la reacción tosilato de (2R)-glicidilo (22,8 g, 0,10 mol) y la reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (1 l) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, una vez con agua, una vez con salmuera y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:Metanol - 50:1) proporcionando ((2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como un sólido.

15 El sólido (13,3 g, 68 mmol) se disolvió en piridina (85 ml) se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (13,0 g, 68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (1 l) y HCl 1 N (1,2 l). La fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (500 ml), 4 veces con agua (150 ml), una vez con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando un sólido blanco que se purificó por cromatografía ultrarrápida (HeptEA - 2:1) proporcionando éster (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico como un sólido blanco.

20 El sólido blanco se combinó con ftalimida de potasio (14,4 g, 78 mmol) en DMF (250 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua agitada vigorosamente (1,5 l) y se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2%, y agua de nuevo y se dejó secar al aire proporcionando una (2S)-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como un sólido pulverulento blanco.

25 El sólido blanco pulverulento se combinó con hidrazina (2,75 g, 86 mmol) en EtOH (225 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N a pH 1,0 y se agitó durante 15 min. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó entre éter dietílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH -10:1) proporcionando un aceite. Una parte del aceite (4,82 g, 29 mmol) en 2-propanol (250 ml) se trató con HCl 1 N (30 ml) y se calentó en baño de vapor hasta que se hizo homogéneo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se enfrió en hielo durante 2 h. Un sólido escamoso blanco (la sal de HCl correspondiente de (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) se filtró aparte y después se recristalizó de nuevo a partir de 2-propanol proporcionando un sólido blanco.

30 $[\alpha]_D = -69,6$ ($c = 1,06$, EtOH).

El sólido blanco se fraccionó entre DCM y NaOH diluido y el DCM se secó (NaSO_4) y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un aceite.

40 $[\alpha]_D = -57,8$ ($c = 1,40$, CHCl_3).

El aceite (2,1 g, 12,7 mmol) y la sulfamida (2,44 g, 25,4 mmol) se sometieron a reflujo en dioxano (75 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH 10:1) proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

pf 102-103°C.

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

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (da 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).

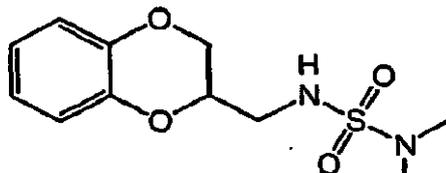
Análisis Elemental:

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

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

Ejemplo 5

N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N'-dimetilsulfamida (Compuesto n.º 6)



10 Se combinaron 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (8,25 g, 5,0 mmol) y trietilamina (1,52 g, 15 mmol) en DMF (10 ml) y se enfriaron en un baño de hielo según se añadió cloruro de dimetilsulfamilo (1,44 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se enfrió después durante 3 horas con enfriamiento continuo. La mezcla de reacción se fraccionó entre acetato de etilo y agua y la solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo:Heptano -1:1) proporcionando un sólido blanco, que se recrystalizó (acetato de etilo/Hexano) proporcionando el compuesto del título como un sólido flocular blanco.

15 pf 76-78°C

EM 273 (MH⁺).

Análisis Elemental:

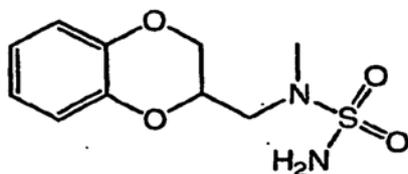
Anal. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78.

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

20 RMN de ^1H (CDCl₃) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (da 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).

Ejemplo 6

N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida (Compuesto n.º 7)



25 Se disolvió 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racémica (825 mg, 5 mmol) en formiato de etilo (15 ml), se sometió a reflujo durante 30 minutos y se evaporó a vacío proporcionando N-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida como un aceite.

30 El aceite en éter dietílico (25 ml) se trató con LAH 1 M en THF (9,0 ml, 9,0 mmol) a 0°C y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó con agua (0,50 ml), seguida por NaOH 3 N (0,50 ml) y agua (0,50 ml). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando un residuo que se fraccionó entre HCl 1 N y éter dietílico. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío proporcionando (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amina como un aceite.

35 EM 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).

El aceite (380 mg, 2,1 mmol) y sulfamida (820 mg, 8,5 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml), se sometieron a reflujo durante 1,5 horas y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (acetato de etilo/Heptano 1:1) y el sólido resultante se recrystalizó a partir de acetato de etilo/Hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

5 pf 97-98°C.

EM 257 (M⁻¹).

Análisis Elemental:

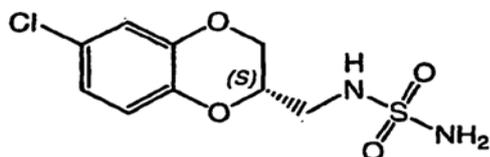
Anal. Calc.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

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

10 RMN al ¹H (CDCl₃) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (sa, 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).

Ejemplo 7

(2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 8)



15 Siguiendo el procedimiento expuesto en el Ejemplo 4 anterior, se hizo reaccionar 4-clorocatecol proporcionando una mezcla de (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina y (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (alrededor de proporción 3:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro por RP HPLC).

La mezcla se disolvió en 2-propanol (100 ml) y se añadió HCl 1 N en éter dietílico hasta que se logró pH = 1,0. La sal clorhidrato que se precipitó se filtró (2,65 g) y se recrystalizó a partir de metanol/IPA proporcionando cristales blancos. Los cristales blancos se fraccionaron entre DCM y NaOH diluido. El DCM se secó y se evaporó a vacío proporcionando (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina purificada como un aceite.

20 $[\alpha]_D = -67,8$ (c = 1,51, CHCl₃).

El aceite (7,75 mmol) y la sulfamida (1,50 g, 15,5 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se sometieron a reflujo durante 2,0 h, se enfriaron a temperatura ambiente y se evaporaron a vacío proporcionando un sólido. El producto se purificó por medio de columna ultrarrápida usando DCM/metanol 20:1 proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

EM 277 (M⁻¹).

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

30 RMN de ¹H (CDCl₃) 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).

Análisis Elemental:

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

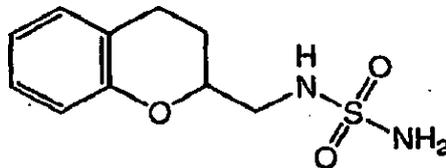
Anal. Hallado: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

35 Los filtrados de la sal clorhidrato cristalizada de (2S)-C-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparados anteriormente se recuperaron (alrededor de 1:1 de isómeros 6-cloro:7-cloro) y se evaporaron en el vacío proporcionando un sólido, que se fraccionó entre DCM (200 ml) y NaOH diluido (0,5 M, 50 ml). La solución de DCM se lavó una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por medio de HPLC en fase reversa (ACN al 10 - 50% con TFA al 0,16% en agua con TFAQ al 0,20%) proporcionando (2S)-C-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como un residuo.

40 El residuo se combinó con sulfamida (0,90 g, 9,4 mmol) en dioxano (25 ml) y se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/metanol-10:1 proporcionando (2S)-(-)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como un sólido blanco.

EM 277 (M¹).

RMN de ¹H (CDCl₃/CD₃OD) 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).



5 Ejemplo 8

Croman-2-ilmethylsulfamida (Compuesto n.º 10)

Se combinaron ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmol) y HOBT (3,86 g, 25 mmol) en DCM (40 ml) y DMF (10 ml). Se añadió dimetilaminopropiletilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (2,26 ml, 33,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente pH = 3,0 con HCl 1 N. La DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite, que se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionando un aceite.

El aceite (5,35 g, 30 mmol) en THF (90 ml) se agitó según se añadió LAH 1 M en THF (36 ml, 36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se desactivó con agua, se agitó durante 2 horas, la solución se decantó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío proporcionando C-croman-2-il-metilamina como una amina aceitosa.

La amina aceitosa (1,63 g, 10 mmol) y la sulfamida (1,92 g, 20 mmol) se combinaron en dioxano (50 ml) y se llevaron a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un aceite, que se purificó por medio de cromatografía en columna (DCM:Metanol 10: 1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando croman-2-ilmethylsulfamida como un sólido blanco.

pf 100-101 °C.

EM 241 (M¹).

Análisis Elemental:

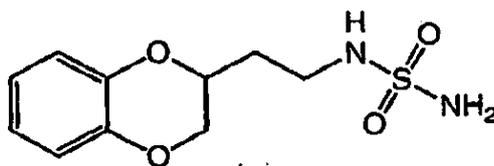
25 Anal. Calc.: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23.

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

Ejemplo 9

2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida (Compuesto n.º 16)

30



Se añadió cianuro de potasio (2,05 g, 31,5 mmol) a 2-bromometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmol) en DMSO (90 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (250 ml) y se extrajo dos veces con éter dietílico. El éter dietílico se lavó con agua, después se lavó dos veces con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) como un sólido blanco.

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

(d, J = 6,1 Hz, 2H).

La 2-cianometil-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió BH_3 1 M en THF (80 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Con enfriamiento en baño de hielo, se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó pH = 1,0. La mezcla de reacción se agitó después durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó en el vacío proporcionando un aceite. El aceite se fraccionó entre NaOH 3 N y éter dietílico, y la solución de éter dietílico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando 2-(2,3 dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto.

EM (M+H)⁺ 180.

La 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina en bruto en dioxano (100 ml) se combinó con sulfamida (3,0 g, 31 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió y se evaporó a vacío proporcionando un sólido naranja, que se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH - 10:1) proporcionando un sólido blanco. El sólido se recrystalizó a partir de DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido.

EM (M-1) 257

PF 101-103°C (corr.).

15 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).

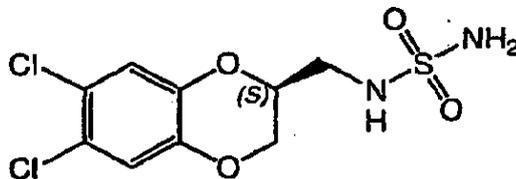
Análisis Elemental:

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

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

20 **Ejemplo 10**

(2S)-(-)-N-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 29)



25 Se agitaron 4,5-diclorocatecol (8,6 g, 48 mmol) y carbonato de potasio (6,64 g, 48 mmol) en DMF (200 ml). Se añadió (2R)-glicidiltosilato (9,12 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua helada (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 veces). La solución orgánica combinada se lavó 3 veces con carbonato de potasio al 10%, dos veces con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol.

30 El aceite (2S)-2-(6,7 dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina)metanol (6,4 g, 27 mmol) se disolvió en piridina (50 ml) se enfrió a 0°C. Después, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,2 g, 27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y HCl 1 N (750 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó 2 veces con HCl 1 N (250 ml), una vez con agua (150 ml), dos veces con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó en el vacío proporcionando sólido amarillo claro de éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico.

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

40 Se combinó éster (2S)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (8,0 g, 20,5 mmol) con ftalimida de potasio (6,1 g, 33 mmol) en DMF (75 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua agitándose vigorosamente (0,5 l) y después se agitó 30 min. El sólido blanco se filtró y el sólido se lavó varias veces con agua, NaOH al 2% y agua de nuevo y después se dejó secar al aire proporcionando (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (6,0 g, al 80%) como un sólido pulverulento blanco.

El sólido pulverulento blanco se combinó con hidrazina (1,06 g, 33 mmol) en EtOH (80 ml) y se calentó a reflujo durante

2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N ajustando el pH de la mezcla de reacción a pH 1,0 y la mezcla de reacción se agitó después durante 15 minutos. El sólido blanco se filtró y se lavó con EtOH recién preparado (desecho sólido) y el filtrado se evaporó a vacío a un sólido, que se fraccionó entre éter etílico y NaOH acuoso diluido. La solución de éter dietílico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío proporcionando un aceite viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina).

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

Se sometió a reflujo una parte del aceite (3,8 g, 16 mmol) y sulfamida (3,1 g, 32,4 mmol) en dioxano (100 ml) durante 2 h y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH 20:1) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

EM [M-H]⁻ 311,0.

pf 119-121°C.

[α]_D = -53,4° (c = 1,17, M)

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

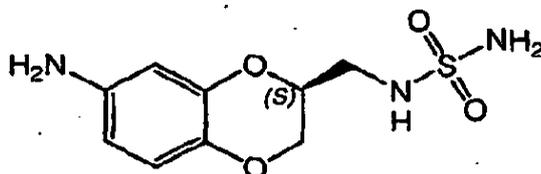
Análisis Elemental:

Análisis Elemental:

Medido: C, 34,52;	H, 3,22;	N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24
Calculado: C, 34,64;	H, 2,68; N,	8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Ejemplo 11

(2S)-(-)-N-(7-amino-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuesto n.º 36)



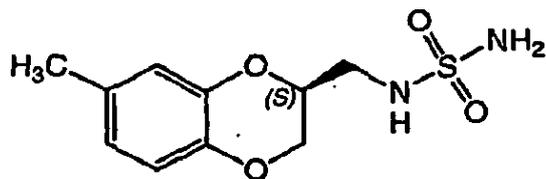
Se preparó (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (1,2 g, 4,15 mmol), a partir de 4-nitrocatecol de acuerdo con el procedimiento trazado en el Ejemplo 4. La (2S)-(-)-N-(2,3-dihidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, se combinó después con Pd/C al 10% en metanol (120 ml) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (268.905 pascales (39 psi)) a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con M al 10% en DCM y el filtrado se evaporó a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en HCl 0,2 N (25 ml), se congeló y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como un sólido escamoso blanco, como la sal clorhidrato correspondiente.

EM (M+H)⁺ 260

RMN de ¹H (DMSO d₆): δ 10,2 (da 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).

Ejemplo 12

(2S)-(-)-N-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Compuestos n.º 19)



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anteriormente, partiendo con 4-metilcatecol, proporcionando un sólido blanco, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

5 EM [M-H]⁻ 257.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (da 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).

Análisis Elemental

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

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

Ejemplo 13

Relaciones Dominante-Sumiso (DSR) en Ensayo In Vivo de Ratas

El ensayo de DSR se divide en dos modelos: Reducción del Modelo de Comportamiento Dominante (RDBM) de manía y Reducción del Modelo de Comportamiento Sumiso (RSBM) de depresión. El RDBM, en el que los animales dominantes se tratan con compuesto de prueba, es predictivo de la capacidad del compuesto de prueba para tratar manía. El RSBM, en el que los animales sumisos se tratan con el compuesto de prueba, es predictivo de la habilidad del compuesto de prueba para tratar depresión.

Se usaron en este ensayo ratas Sprague Dawley macho (140 a 160 g) de Charles River Laboratories Wilmington, MA. Los envíos de ratas se recibieron a intervalos de dos semanas. Cada envío fue a través de cuarentena de cinco días, periodo de aclimatación de una semana y procedimiento de selección de una semana, seguida por cinco semanas de tratamiento con fármaco o vehículo a aquellas parejas seleccionadas.

Las ratas se albergaron cuatro por jaula. El acceso a comida se restringió a una hora por día después de realizar pruebas de lunes a jueves. Después de realizar pruebas el viernes, las ratas tuvieron acceso libre a comida hasta que se sometieron a ayuno de nuevo en domingo. En ningún momento se privó a las ratas de agua. Los periodos de privación de comida usados tuvieron poco efecto en ganancia de peso ya que el peso promedio de las ratas fue aproximadamente de 300 g al final del estudio. En la conclusión del experimento las ratas se sacrificaron por decapitación, se recogieron la sangre de los troncos y los cerebros para experimentos in vitro y para medidas de concentración del fármaco.

Los aparatos de prueba básicos constaron de dos cámaras conectadas por un túnel sólo lo suficientemente largo para permitir a una rata pasar a través de él de una vez. En el suelo, en el punto medio del túnel estaba un recipiente de leche edulcorada. Este aparato básico se replicó, de tal forma que un total de cuatro parejas de ratas se pueden rastrear por vídeo simultáneamente. La cámara puede distinguir ratas marcadas por diferentes colores. Así, las cabezas de las ratas se colorearon con el propósito de rastrear con vídeo, rojo en una jaula y amarillo en la otra. Sólo un animal cada vez puede tener acceso confortable al comedero, pero ambos animales pueden beber leche durante la sesión diaria de cinco minutos. Durante las sesiones diarias de cinco minutos, se registró el gasto de tiempo en la zona del comedero por cada rata mediante el software de rastreo de vídeo y se guardó en un fichero de texto.

La prueba comenzó con una asignación al azar de las ratas por parejas. Cada miembro de una pareja se situó en una cámara opuesta del aparato de prueba. Se registró el tiempo gastado en la zona del comedero por cada animal. Durante la primera semana (cinco días) de realización de pruebas los animales se habituaron al nuevo ambiente. Se asignó dominancia al animal con la valoración más alta durante la segunda semana de realización de pruebas si se lograron tres criterios. Primero, debe haber una diferencia significativa (prueba t de dos colas, p < 0,05) entre las valoraciones de bebida diarias promedio de ambos animales. Segundo, la valoración del animal dominante debe haber sido al menos el 25% más grande que la valoración del animal sumiso. Finalmente, no deberá haber "inversiones" durante la semana de selección de parejas donde la rata teóricamente sumisa sobrepase en la valoración a su pareja dominante en ocasiones aisladas. Idealmente hubo inversiones mínimas durante la semana de aclimatación también. Aproximadamente del veinticinco al treinta por ciento de las parejas animales iniciales lograron estos criterios y sólo estas parejas continuaron en el estudio.

Se determinaron diferencias significativas entre el tiempo gastado en el comedero por las ratas dominantes y sumisas por ANOVA usando software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA) seguido por una prueba t de dos colas ($P < 0,05$). Se hicieron comparaciones entre grupos de tratamiento usando valores de nivel de dominancia normalizados en los animales emparejados. El nivel de dominancia es un valor que mide la relación social entre sujetos emparejados. Nivel de Dominancia (DL) = FTD-FTS donde FTD es el tiempo de comedero de las ratas dominantes y FTS es el tiempo de comedero de las ratas sumisas. La normalización se llevó a cabo de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Nivel de Dominancia (semana n en \%)} = (\text{Nivel de Dominancia (semana n)})/(\text{Nivel de Dominancia (semana 2)})$$

La significancia estadística de la diferencia en nivel de dominancia entre el grupo control (pares de ratas donde tanto los animales dominantes como los sumisos se trataron con vehículo) y el grupo de tratamiento (las ratas sumisas se trataron con fármaco y las dominantes con vehículo) se determinó con ANOVA, seguido por una prueba t. El valor del tiempo de aparición de actividad al 50% de respuesta (AOT-50) y la respuesta mínima y máxima a fármaco se calculó en base a la reducción del valor del nivel de dominancia usando análisis de regresión no lineal (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de DL normalizados se usaron para este cálculo, donde los valores de DL por semana de tratamiento se normalizaron como un porcentaje del valor de la segunda semana (pretratamiento) de esa pareja de acuerdo con la fórmula anterior. En estos ajustes el mínimo de la respuesta (DL) determinó actividad de fármaco positiva, que corresponde a eficacia, a condición de que los valores de DL se redujeron siempre si la respuesta a un fármaco fue positiva. En el caso de la respuesta negativa a un fármaco (empeoramiento de los síntomas) se incrementaron los valores de DL. Si el fármaco no tuvo tal actividad el máximo de la respuesta no excedió del 100%. Cualquier valor de DL máximo significativamente más alto que el valor control (aproximadamente el 100%) indicó actividad de fármaco negativa.

El Compuesto n.º 8 se evaluó en la RDBM de ratas de acuerdo con el procedimiento descrito en más detalle a continuación.

Los grupos de ratas dominantes se trataron por vía oral cada día con Compuesto n.º 8; a 0,05 mg/kg ($n = 4$), a 0,5 mg/kg ($n = 6$), a 2,5 mg/kg ($n = 6$), a 5,0 mg/kg ($n = 6$) y a 50,0 mg/kg ($n = 3$). Se trató un grupo control de vehículo de ratas dominantes con metilcelulosa al 0,5% ($n = 3$) y se trató un segundo grupo control de ratas dominantes intraperitonealmente cada día con valproato de sodio a 30 mg/kg ($n = 6$ a partir de 2 estudios de $n = 3$ cada uno).

Todos los tratamientos se administraron aproximadamente 1 hora antes de realizar la prueba.

Todos los tratamientos empezaron en sábado después de la segunda semana de realización de ensayos (semana de selección). El Compuesto n.º 8 se administró oralmente (p.o). Cuando los animales dominantes se trataron con Compuesto n.º 8 a 0,05 mg/kg, 0,5 mg/kg y 50,0 mg/kg, la diferencia entre las ratas dominantes y sumisas se perdió después de la primera semana de tratamiento; y después de la segunda semana de tratamiento cuando se administró a 2,5 mg/kg y a 5,0 mg/kg. De forma similar, cuando los animales dominantes se trataron con valproato de sodio, la diferencia entre ratas dominantes y sumisas se perdió también después de la primera semana de tratamiento. En esta realización, se observó que incrementaba la permisividad de las ratas dominantes tratadas con Compuesto n.º 8 o con valproato de sodio. Así las ratas dominantes tratadas permitieron incrementar a sus parejas sumisas su tiempo de alimentación.

Comparando efectos de fármacos y dosis diferentes los datos se normalizaron a los valores semanales de control inicial. El efecto más fuerte del Compuesto n.º 8 se observó a una dosificación de 0,5 mg/kg con una diferencia significativa en valores de nivel de dominancia (DL) entre vehículo y ratas tratadas con compuesto empezando en la segunda semana y continuando a través de la duración del tratamiento de 5 semanas. Las dosis más altas del Compuesto n.º 8 (2,5 mg/kg, 5,0 mg/kg y 50,0 mg/kg) mostraron una respuesta más débil, que no fue significativamente diferente de aquella observada con la dosis de 0,5 mg/kg.

En comparación, los animales tratados con valproato de sodio (30 mg/kg) mostraron consistentemente un nivel de dominancia disminuido después de la segunda semana de tratamiento con el efecto incrementándose en las siguientes semanas. El efecto de cloruro de litio (100 mg/kg) fue significativamente diferente del control sólo después de la tercera semana de tratamiento.

Para estimar tiempo de actividad de aparición (AOT), se planearon los valores promedio diarios para tiempo de comedero de pares de animales dominantes y sumisos y se calcularon las diferencias significativas entre estos dos grupos usando prueba t de dos colas. El primer día de falta de significancia estadística tuvo lugar después de tratamientos con Compuesto n.º 8 a 0,05 mg/kg en el 3º día; a 0,5 mg/kg en el 4º día, a 2,5 mg/kg en el 10º día, a 5,0 mg/kg en el 11º día y a 50,0 g/kg en el 3º día.

Para comparar tiempo de aparición de actividad (AOT) entre diferentes tratamientos el tiempo de aparición de actividad se estimó a partir del ajuste de regresión no lineal. El modelo de regresión no lineal se ajustó para cada fármaco y valores de DL diarios normalizados.

AOT₅₀ para Compuesto n.º 8 a 0,05 mg/kg y 0,5 mg/kg fue significativamente más corto que aquel de litio.

Los efectos del Compuesto n.º 8 en la RDBM fueron dependientes de dosis, con una DE₅₀ calculada de $0,03 \pm 0,004$

mg/kg [CI = 0,01-0,04] y $E_{m\acute{a}x}$ de $116,4 \pm 2,3\%$ [CI = 109,2-123.6].

En este ensayo, el Compuesto n.º 8 redujo el comportamiento dominante indicando que el compuesto está activo como un agente antimaniaco.

Ejemplo 14

5 Relaciones Dominante-Sumiso (DSR) en Ensayo In Vivo de Ratas

El ensayo de DSR se divide en dos modelos: Reducción del Modelo de Comportamiento Dominante (RDBM) de manía y Reducción del Modelo de Comportamiento Sumiso (RSBM) de depresión. El RDBM, en el que los animales dominantes se tratan con compuesto de prueba, es predictivo de la capacidad del compuesto de prueba para tratar manía. El RSBM, en el que los animales sumisos se tratan con el compuesto de prueba, es predictivo de la habilidad
10 del compuesto de prueba para tratar depresión.

Se usaron en este ensayo ratas Sprague Dawley macho (140 a 160 g) de Charles River Laboratories Wilmington, MA. Los envíos de ratas se recibieron a intervalos de dos semanas. Cada envío fue a través de cuarentena de cinco días, periodo de aclimatación de una semana y procedimiento de selección de una semana, seguida por cinco semanas de tratamiento con fármaco o vehículo a aquellas parejas seleccionadas.

15 Las ratas se albergaron cuatro por jaula. El acceso a comida se restringió a una hora por día después de realizar pruebas de lunes a jueves. Después de realizar pruebas el viernes, las ratas tuvieron acceso libre a comida hasta que se sometieron a ayuno de nuevo en domingo. En ningún momento se privó a las ratas de agua. Los periodos de privación de comida usados tuvieron poco efecto en ganancia de peso ya que el peso promedio de las ratas fue aproximadamente de 300 g al final del estudio. En la conclusión del experimento las ratas se sacrificaron por
20 decapitación, se recogieron la sangre de los troncos y los cerebros para experimentos in vitro y para medidas de concentración del fármaco.

Los aparatos de prueba básicos constaron de dos cámaras conectadas por un túnel sólo lo suficientemente largo para permitir a una rata pasar a través de él de una vez. En el suelo, en el punto medio del túnel estaba un recipiente de leche edulcorada. Este aparato básico se replicó, de tal forma que un total de cuatro parejas de ratas se pueden
25 rastrear por vídeo simultáneamente. La cámara puede distinguir ratas marcadas por diferentes colores. Así, las cabezas de las ratas se colorearon con el propósito de rastrear con vídeo, rojo en una jaula y amarillo en la otra. Sólo un animal cada vez puede tener acceso confortable al comedero, pero ambos animales pueden beber leche durante la sesión diaria de cinco minutos. Durante las sesiones diarias de cinco minutos, se registró el gasto de tiempo en la zona del comedero por cada rata mediante el software de rastreo de vídeo y se guardó en un fichero de texto.

30 La prueba comenzó con una asignación al azar de las ratas por parejas. Cada miembro de una pareja se situó en una cámara opuesta del aparato de prueba. Se registró el tiempo gastado en la zona del comedero por cada animal. Durante la primera semana (cinco días) de realización de pruebas los animales se habituaron al nuevo ambiente. Se asignó dominancia al animal con la valoración más alta durante la segunda semana de realización de pruebas si se lograron tres criterios. Primero, debe haber una diferencia significativa (prueba t de dos colas, $p < 0,05$) entre las
35 valoraciones de bebida diarias promedio de ambos animales. Segundo, la valoración del animal dominante debe haber sido al menos el 25% más grande que la valoración del animal sumiso. Finalmente, no deberá haber "inversiones" durante la semana de selección de parejas donde la rata teóricamente sumisa sobrepase en la valoración a su pareja dominante en ocasiones aisladas. Idealmente hubo inversiones mínimas durante la semana de aclimatación también. Aproximadamente del veinticinco al treinta por ciento de las parejas animales iniciales lograron estos criterios y sólo
40 estas parejas continuaron en el estudio.

Las muestras de sangre terminales (0,5-1,0 ml) se recogieron tras el experimento en tubos heparinizados. Las muestras de sangre se centrifugaron para eliminación celular y se transfirieron después 200 ml de sobrenadante plasmático a un vial limpio, se situaron en hielo seco, y subsiguientemente se almacenaron en un congelador a -80°C antes de análisis. Se añadieron dos mil mililitros de acetonitrilo conteniendo estándar interno a 100 ml de plasma o
45 tejido cerebral precipitando proteínas y/o residuos de tejido. Las muestras se centrifugaron y el sobrenadante se retiró para análisis por cromatografía líquida-espectrometría de masas triple cuádruple (CL-EM-EM). Se prepararon los estándares de calibración añadiendo volúmenes apropiados de solución de reserva directamente dentro de plasma de blanco o de homogenados de tejido cerebral y se trataron de forma idéntica a las muestras recogidas. Se prepararon estándares de calibración en el intervalo de 0,01 a 10 μM para cuantificación. Se llevó a cabo análisis CL-IE-EM/EM
50 (modo negativo) utilizando monitorización de reacción múltiple (MRM) para detección de iones característicos para el compuesto de prueba.

Se determinaron diferencias significativas entre el tiempo gastado en el comedero por las ratas dominantes y sumisas por ANOVA usando software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA) seguido por una prueba t de dos colas ($P < 0,05$). Se hicieron comparaciones entre grupos de tratamiento usando valores de nivel de dominancia normalizados en los animales emparejados. El nivel de dominancia es un valor que mide la relación social entre sujetos emparejados. Nivel de Dominancia (DL) = $\text{FTD} - \text{FTS}$ donde FTD es el tiempo de comedero de las ratas dominantes y
55 FTS es el tiempo de comedero de las ratas sumisas. La normalización se llevó a cabo de acuerdo con la fórmula:

Nivel de Dominancia (semana n en %) = (Nivel de Dominancia (semana n))/(Nivel de Dominancia (semana 2))

La significancia estadística de la diferencia en nivel de dominancia entre el grupo control (pares de ratas donde tanto los animales dominantes como los sumisos se trataron con vehículo) y el grupo de tratamiento (las ratas sumisas se trataron con fármaco y las dominantes con vehículo) se determinó con ANOVA, seguido por una prueba t. El valor del tiempo de aparición de actividad al 50% de respuesta (AOT-50) y la respuesta mínima y máxima a fármaco se calculó en base a la reducción del valor del nivel de dominancia usando análisis de regresión no lineal (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de DL normalizados se usaron para este cálculo, donde los valores de DL por semana de tratamiento se normalizaron como un porcentaje del valor de la segunda semana (pretratamiento) de esa pareja de acuerdo con la fórmula anterior. En estos ajustes el mínimo de la respuesta (DL) determinó actividad de fármaco positiva, que corresponde a eficacia, a condición de que los valores de DL se redujeron siempre si la respuesta a un fármaco fue positiva. En el caso de la respuesta negativa a un fármaco (empeoramiento de los síntomas) se incrementaron los valores de DL. Si el fármaco no tuvo tal actividad el máximo de la respuesta no excedió del 100%. Cualquier valor de DL máximo significativamente más alto que el valor control (aproximadamente el 100%) indicó actividad de fármaco negativa.

El compuesto n.º 8 se evaluó en el Modelo de Reducción de Comportamiento Sumiso de Ratas (RSBM) de depresión (Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D. y Tunnicliff, G., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 82 (2005) 306-313; Malatynska, E. y Knapp, R.J., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 29 (2005) 715-737).

Más específicamente, el compuesto n.º 8 se administró p.o. (oralmente) a las ratas sumisas a 2,5 mg/kg (n=8), 12 mg/kg (n=12), 60 mg/kg (n=12) y 120 mg/kg (n=7), una vez al día durante 5 semanas mientras los compañeros dominantes se dosificaron con vehículo (metilcelulosa acuosa al 0,5%). Como controles, se trataron grupos adicionales de ratas i.p. con fluoxetina a 10,0 mg/kg (n = 10) e i.p. con venlafaxina a 30,0 mg/kg (n = 6). Todos los tratamientos se administraron aproximadamente 1 hora antes de realizar la prueba. El Compuesto n.º 8 se observó reduciendo comportamiento sumiso en una manera dependiente de dosis.

Cuando los animales sumisos se trataron con Compuesto n.º 8, la diferencia significativa entre ratas dominantes y sumisas se perdió después de la primera semana de tratamiento. Esto fue cierto para todas las dosis usadas, indicando que la aparición de la actividad era independiente de la dosis. En contraste, cuando los animales sumisos se trataron con fluoxetina la diferencia significativa entre ratas dominantes y sumisas se perdió después de la tercera semana de tratamiento. (Este procedimiento de análisis de datos no tiene en cuenta la fluctuación del comportamiento que tiene lugar dentro del grupo de control). Comparando diferentes efectos de fármacos y dosis los datos se normalizaron a los valores semanales de control inicial.

Los valores de Nivel de Dominancia (DL) en el grupo de ratas sumisas tratadas con dosis de 2,5 mg/kg de Compuesto n.º 8 no difirieron significativamente del control. Sin embargo, el grupo tratado con Compuesto n.º 8 a 12,0 mg/kg mostró valores de DL significativamente diferentes de controles tratados con vehículo después de la segunda, cuarta o quinta semana de tratamiento. De forma similar, el grupo tratado con Compuesto n.º 8 a 60 mg/kg mostró una diferencia significativa en valores de DL relativos al vehículo empezando en la primera semana y continuando durante la duración del tratamiento de 5 semanas. A la dosis más alta (120 mg/kg), el Compuesto es n.º 8, los valores de DL fueron significativamente diferentes del grupo control después de la primera semana, sin embargo, esta significancia se disipó después de la segunda semana de tratamiento.

Los animales tratados con fluoxetina (10 mg/kg) mostraron consistentemente sometibilidad incrementada durante la primera semana de tratamiento. En comparación con animales tratados con fluoxetina (10 mg/kg), los grupos tratados con el Compuesto n.º 8 no mostraron este efecto. A dosis de 60,0 mg/kg de Compuesto n.º 8, la diferencia en valores de DL con grupo tratado con fluoxetina fue estadísticamente significativa a $p < 0,001$ después de la primera semana y a $p < 0,05$ después de la segunda semana de tratamiento. No hubo diferencia significativa entre niveles de DL normalizados de parejas tratadas con fluoxetina y Compuesto n.º 8 durante semanas de tratamiento subsiguiente.

Para estimar tiempo de aparición de actividad, los valores promedio diarios para tiempo de comedero de parejas de animales dominante y sumiso se planearon y se calcularon diferencias significativas entre estos dos grupos usando la prueba t de dos colas. El primer día de falta consistente de significancia estadística tuvo lugar después de tratamiento con Compuesto n.º 8 a 12,0 mg/kg en el 6º día y a 60 mg/kg en el 4º día. No hubo pérdida consistente de significancia entre el tiempo de comedero de las ratas dominantes y sumisas después de tratamiento con Compuesto n.º 8 a 2,5 mg/kg y a 120,0 mg/kg.

Para comparar el tiempo de aparición de actividad entre diferentes tratamientos el tiempo de aparición de actividad se estimó a partir del ajuste de regresión no lineal. El modelo de regresión no lineal se ajustó para cada fármaco y para valores de DL diarios normalizados de dosis. El Tiempo de Aparición de Actividad al efecto del 50% (AOT₅₀) y la Emáx para el Compuesto n.º 8 a 2,5 mg/kg, 12 mg/kg y 60 mg/kg fue 2,1; 5,3 y 1,6 días, respectivamente y no fue significativamente diferente entre dosis. El máximo del efecto derivado de este análisis fue $52,4 \pm 32,7\%$ (EEM), $87,9 \pm 42,6\%$ (EEM) y $116,9 \pm 29,5\%$ (EEM) para la dosis de 2,5 mg/kg, 12 mg/kg y 60 mg/kg respectivamente y además no fue significativamente diferente entre estas dosis.

En resumen, el efecto del Compuesto n.º 8 en el ensayo de RSBM fue dependiente de dosis, con una DE₅₀ calculada

de $6,6 \pm 0,8$ mg/kg [CI = 3,0-10,2] y $E_{\text{máx}}$ de $131,4 \pm 4,7\%$ [IC =111,3-151,5].

En este ensayo, el Compuesto n.º 8 redujo el comportamiento sumiso indicando que el compuesto es activo como un agente antidepresivo.

Ejemplos 15-17 Estimulación Eléctrica Repetida y Ciclo Bipolar

- 5 La discusión en la bibliografía actual sugiere que los mecanismos de estimulación eléctrica repetida subyacentes pueden ser similares al mecanismo de ciclación bipolar y /a puede estar relacionado con la estabilización del humor. Así, los ensayos de estimulación eléctrica repetida de amígdala y de estimulación eléctrica repetida de hipocampo descritos en más detalle más adelante pueden ser predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar la ciclación asociada con, característica de o sintomática de trastorno bipolar. (Ghaemi, S.N., Boiman, E.E. y Goodwin, F.K., Soc. of Bio. P, (1999), vol. 45, páginas 137-144; Stoll, A.L. y Severus, W.E., Harvard Rev. P, julio/agosto (1996), Vol. 4, N.º 2, página 77-89).

Ejemplo 15

Ensayo de Estimulación Eléctrica Repetida de Amígdala (Prevención de Estimulación Eléctrica Repetida)

- 15 Brevemente, el procedimiento de ensayo fue como sigue. Ratas Sprague-Dawley, machos adultos, pesando entre 250-300 g se obtuvieron a partir de Charles River, Wilmington, MA. Todos los animales se albergaron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas y se les permitió acceso libre tanto a comida (Prolab RMH 3000) como a agua salvo cuando se retiraron de la jaula de alojamiento para procedimientos experimentales. Los animales se cuidaron de una manera consistente con las recomendaciones en la National Research Council Publication, "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" en una instalación de temperatura controlada, libre de pesticidas. Se llevaron a cabo rutinariamente estimulaciones eléctricas repetidas entre 9 AM - 2 PM evitando cualesquiera variaciones circadianas.

20 El Compuesto n.º 8 se trituró en un volumen pequeño de metilcelulosa al 0,5%, se sonicó durante 10 minutos, y se llevó a un volumen final con metilcelulosa al 0,5%. El Compuesto n.º 8 se administró sistémicamente (i.p.) en un volumen de 0,04 ml/10 g de peso corporal y se llevaron a cabo todas las pruebas en el tiempo predeterminado del efecto de pico de 0,5 horas después de administración i.p..

- 25 La capacidad del Compuesto n.º 8 para bloquear la expresión de ataques activados por la amígdala se determinó como sigue. Las ratas se anestesiaron con un cóctel de ketamina (120 mg/kg, i.p.) y xilazina (12 mg/kg, i.p.). En condiciones asépticas, se implantó estereotácticamente un electrodo bipolar (Plastic One, Roanoke, VA) dentro de la amígdala vasolateral derecha (AP -2,2, ML -4,7, DV -8,7; Paxinos y Watson). Las medidas anteroposteriores y laterales fueron a partir de la bregma, mientras que la medida dorsoventral fue a partir de la superficie del cráneo. Se implantaron tornillos craneales estériles (3-4) para el electrodo de referencia indiferente. Los electrodos se fijaron usando cemento dental y acrílico. La herida se cerró usando ganchos de sutura de Michel 18/8 estériles (Roboz, Gaithersburg, MD). Se aplicó la pomada antibiótica de neomicina a la herida y se administró una dosis individual de penicilina (60.000 IU, *im*, AgriLabs) a cada rata antes de devolverlas a jaulas limpias durante una semana de recuperación postoperatoria.

- 35 La estimulación eléctrica repetida de amígdala se llevó a cabo después de acuerdo con el siguiente protocolo. Tras una breve aclimatación (< 5 minutos) a la cámara de registro, se obtuvieron registros de EEG de línea base (MP 100, Biopac Systems Inc., Goleta, CA). Las ratas se distribuyeron al azar recibiendo bien vehículo (metilcelulosa al 0,5%) o bien Compuesto n.º 8 (75 mg/kg, i.p.) (n = 10 ratas por grupo). En el día del experimento, se administró una dosis simple de Compuesto n.º 8 o se administró metilcelulosa al 0,5% 30 minutos antes de la estimulación de la amígdala (200 μ A durante 2 segundos). La valoración de ataques comportamentales y la duración de AD se registraron para ratas en cada grupo de tratamiento. Las valoraciones de ataques comportamentales se determinaron usando la escala de Racine; es decir, 0 = ninguna respuesta; fase 1 = acicalamiento/hiperactividad; fase 2 = balanceo de cabeza/temblor, fase 3 = espasticidad de miembros anteriores unilaterales; fase 4 = espasticidad con encabritamiento; y fase 5 = ataque tónico-espástico generalizado con encabritamiento y caída (Racine, 1972). La actividad después de la descarga (AD) se registró digitalmente durante hasta 180 segundos tras el tren de estimulación y se midió la duración de la AD principal. Las ratas se consideraron totalmente activadas cuando presentaron cinco ataques generalizados de Fase 4 ó 5. Las estimulaciones diarias se continuaron durante 13 días consecutivos en todos los tres grupos hasta que las ratas en el grupo tratado con vehículo estuvieron plenamente activadas (es decir, cinco ataques consecutivos en Fase 4 ó 5). En este momento, todas las ratas se dejaron un periodo de una semana libre de estímulos y libre de fármacos; después de lo que se volvieron a probar en la ausencia de fármacos con el mismo estímulo empleado durante la fase de adquisición (es decir, días 1-13). Las ratas tratadas con Compuesto n.º 8 se estimularon subsiguientemente una vez por día hasta que alcanzaron un estado activado plenamente.

- 55 La duración después de la descarga (AD) tanto en los grupos tratados con vehículo como en los grupos tratados con Compuesto n.º 8 presentaron un incremento progresivo durante el curso de la fase de adquisición de estimulaciones eléctricas repetidas. No se observó diferencia estadística entre grupos de tratamiento.

El Compuesto n.º 8 evitó la adquisición del ataque activado generalizado pleno. Esta conclusión está basada en el hallazgo de que la valoración de ataques del periodo libre de fármacos y libre de estímulos permaneció

significativamente más bajo que aquel de las ratas en el grupo tratado con vehículo (Compuesto n.º 8 = $1,4 \pm 0,40$ frente a vehículo = $4,6 \pm 0,24$). Adicionalmente, cuando se estimuló en ausencia de fármaco, la valoración de ataques de las ratas en el tratamiento de Compuesto n.º 8 se incrementó a una velocidad que fue paralela a aquella observada en las ratas tratadas con vehículo respaldando la conclusión de que el Compuesto n.º 8 retrasó la adquisición de activación en varios días.

Los resultados de este estudio demostraron que el Compuesto n.º 8 posee la capacidad de modificar el desarrollo de estimulación eléctrica repetida en el modelo de rata activada de amígdala de epilepsia parcial. Estos resultados son consistentes con la conclusión de que el Compuesto n.º 8 posee efectos que modifican enfermedades. Esta conclusión en el hallazgo de que la valoración de ataques, en la conclusión del periodo libre de fármacos y libre de estimulaciones, de ratas en el grupo de tratamiento con Compuesto n.º 8 permaneció significativamente más baja que en las ratas tratadas con vehículo. Además, una vez el protocolo de estimulación se reanudó en la ausencia de fármaco, la valoración de ataque progresó a una velocidad que fue paralela al grupo tratado con vehículo.

El hallazgo de que la valoración de ataques, pero no la duración tras la descarga, en el grupo de tratamiento de compuesto una semana después del estímulo y en la semana libre de fármacos fuese marcadamente más baja que aquella del grupo tratado por vehículo sugiere que el Compuesto 8 evitó la adquisición de ataque generalizado de forma secundaria pero no del ataque focal.

Ejemplo 16

Modelo de Activación Eléctrica Repetida Hipocámpica (Interrupción de Estado Activado)

Los ataques activados proporcionan un modelo experimental de ataques focales, permitiendo a los científicos estudiar redes cerebrales complejas que puedan contribuir a dispersión y generalización de ataques a partir de un foco.

En el presente modelo de estimulación eléctrica hipocámpica las ratas Sprague-Dawley machos adultos (300-400 g) se implantaron quirúrgicamente con electrodos bipolares situados en el hipocampo. Las ratas se activaron por estimulación eléctrica repetitiva (50 Hz, serie de 10 s de 1 ms, pulsos de 200 μ A bifásicos cada 30 min durante 6 h cada dos días durante un total de 60 estimulaciones) dando como resultado ataques motores bilaterales de fase 5. Una semana más tarde, las ratas recibieron 2-3 estimulaciones por encima del umbral administradas cada 30 minutos antes del tratamiento con compuesto de ensayo, asegurando estabilidad de la fase de estimulación comportamental y después de la duración de la descarga. Quince minutos después de la última estimulación, se administró intraperitonealmente una dosis única de vehículo o de compuesto de prueba i.p. (intraperitonealmente). Después de 15 min, cada rata se estimuló después cada 30 min durante 3 a 4 h. Después de cada estimulación, se registraron las valoraciones de cada ataque individual y las duraciones de cada descarga. Las medias \pm EEM de grupo se calcularon para cada parámetro.

Se usaron ocho ratas por dosis y un mínimo de cuatro dosis estableciendo un valor de DE_{50} . Se midió la eficacia como la capacidad de un compuesto modificando la valoración de ataques (gravedad de dispersión) y la duración después de descarga (ADD; excitabilidad) de los ataques generalizados.

Usando esta aproximación, un compuesto que reduce la valoración de ataques desde 5 hasta 3 sin ningún efecto en la ADD sugiere la utilidad del compuesto para el tratamiento de ataques generalizados de forma secundaria. En contraste, un compuesto que reduce la valoración de ataques de 5 hasta menos de 1, además reduce la ADD, sugiere la utilidad del compuesto para el tratamiento de ataques focales. Así, de acuerdo con las teorías presentadas en la bibliografía actual (Ghaemi, S.N., Boiman, E.E. y Goodwin, F.K., Soc. of Bio. Psychiatry, (1999), vol. 45, páginas 137-144; Stoll, A.L. y Severus, W.E., Harvard Rev. P, Julio/Agosto (1996), Vol. 4, N.º 2, páginas 77-89) un decrecimiento en la valoración del ataque y/o ADD puede ser predictivo de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar la ciclación apropiada con trastorno bipolar.

El Compuesto n.º 8 (formulado en una solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa) exhibió actividad anticonvulsivante en este modelo con una $DE_{50} = 68,5 \pm 1,3$ mg/kg (correspondiente a un decrecimiento en valoración de ataques a 45 min, y la actividad de pico a 165 min). Las valoraciones de ataques se redujeron significativamente desde 5 hasta 1 en 4 de cada 8 ratas ($p = 0,0003$). No hubo ningún efecto significativo en la ADD ($p = 0,07$). La etosuximida fue ineficaz en modelo; mientras que, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico suprimieron significativamente la actividad del ataque, pero a dosis asociadas con toxicidad.

En este modelo, 6 de cada 8 ratas mostraron una reducción significativa en actividad de ataques global (valoración < 3) después de tratamiento con Compuesto n.º 8, como se muestra en la Figura 5. La protección similar se observó para ácido valproico (a dosis tóxicas > 300 mg/kg) y carbamazepina (a dosis tóxicas > 26 mg/kg).

Los Resultados de Comparación a partir de este ensayo de enumeran en la Tabla 4, más adelante.

Tabla 4: Evaluación de Compuesto n.º 8 y Fármacos de Referencia en la Prueba de Estimulación Eléctrica Repetida Hipocámpica

	Dosis (mg/kg), i.p.	Valoración de Ataque Media	Duración Después de la Descarga (% de control)
Compuesto n.º 8.	100 TD ₅₀ ~100	2,1 ± 0,5 (P = 0,0003)	153 ± 24% (P = 0,07)
Etosuximida	250 TD ₅₀ = 189	5 ± 0,1 (P = 0,20)	78 ± 13% (P = 0,03)
Fenitoína	30 TD ₅₀ = 15	4,3 ± 0,3 (P = 0,02)	209 ± 43% (P = 0,02)
Carbamazepina	75 TD ₅₀ = 26	2,3 ± 0,6 (P = 0,005)	72 ± 13% (P = 0,02)
Ácido valproico	350 TD ₅₀ = 316	0,3 ± 0,2 (P < 0,0001)	3 ± 1% < 0.0001)
DE ₅₀ = dosis terapéutica promedio; DT ₅₀ = dosis tóxica mediana P = prueba de t emparejada; de una cola			

Ejemplo 17

Modelo de Rata Estimulada en la Amígdala Resistente a Lamotrigina (Interrupción de Estado Estimulado)

- 5 El Compuesto n.º 8 se evaluó en modelo de rata estimulada en la amígdala resistente a lamotrigina (LTG) (NINDS). La estimulación eléctrica repetida de la amígdala es menos grave que la estimulación eléctrica repetida hipocámpica, de tal forma que muchas DEA son efectivas contra ataques activados en la amígdala, pero son ineficaces contra ataques activados hipocámpicos. Por ejemplo, lamotrigina puede significativamente reducir valoración de estimulación de amígdala y ADD (DE₅₀ = 25 mg/kg, i.p., IC = 4 - 50 mg/kg; valoración - 2; ADD reducida en el 62%), pero es incapaz de proteger contra ataques estimulados hipocámpicos.
- 10 En el modelo de estimulación de amígdala resistente a LTG, las ratas se administraron con LTG (5 mg/kg, i.p., cada día) durante la fase de adquisición de estimulación eléctrica repetida. Esta dosis mostró no tener ningún efecto en estimulación eléctrica repetida por sí misma, pero conduce al desarrollo de ratas plenamente estimuladas que son resistentes a los efectos anticonvulsivantes de LTG. Una vez estimuladas (estimulación por encima del umbral de pulso de corriente de 150 µA bifásica de 60 Hz durante 1 segundo; - 2 semanas), las ratas se volvieron a poner a prueba con una dosis alta de LTG (45 mg/kg, i.p.) una semana más tarde asegurando resistencia. Después de un periodo de aclarado de 3-4 días, las ratas recibieron 2-3 estimulaciones por encima del umbral administradas cada 30 min antes de tratamiento con Compuesto n.º 8 (o vehículo) asegurando estabilidad de la fase de ataque del comportamiento y después de la duración de la descarga. Quince minutos después de la última estimulación, se administró i.p. una dosis única de vehículo o compuesto de ensayo. Después de 15 min, cada rata se estimuló cada 30 min durante 3 a 4 h. Después de cada estimulación, se registraron las valoraciones de ataques individuales y las duraciones después de las descargas. La media ± EEM de grupo se calculó para cada parámetro.
- 15
- 20 El Compuesto n.º 8 (75 mg/kg, i.p., n = 9) redujo significativamente la puntuación de ataque y la duración después de la descarga. Ocho de cada nueve ratas estuvieron protegidas de forma que la valoración de ataque se redujo de 5 a 0,8 y la duración después de la descarga se redujo el 86% (de 73 segundos a 10 segundos). Cuatro de las nueve ratas presentaron ataxia y sedación a esta dosis.
- 25

Ejemplo 18

Prueba de Suspensión de Cola (Aguda)

- 30 En la prueba de suspensión de cola (TST) para evaluar compuestos para actividad antidepresiva, los ratones estaban suspendidos por sus colas a una varilla de metal o plástico usando gancho o cinta Scotch. La prueba es usualmente bastante corta, 5-7 min, y la cantidad de tiempo que los ratones gastan inmóviles se registra bien manualmente o bien con dispositivo automatizado. Los agentes que tienen actividad antidepresiva, disminuyen la duración de inmovilidad de ratones en este ensayo.
- 35 El aparato básico para el ensayo de suspensión de las colas consistió en una cámara de plástico amarillo (91 x 45 x 10 cm) dividida en cuatro recintos de 25, 20, 20 y 25 cm de ancho separadas por paredes de plástico amarillas de 0,75 cm de grosor. Los ratones se suspendieron por sus colas usando un gancho de goma (longitud de 7 cm) unido a la varilla de plástico de una cámara de realización de pruebas a medio camino de su dimensión de profundidad. Cada sesión experimental se grabó en vídeo y se analizó para cuatro animales en tiempo real por el software del ordenador

5 ("Rastreo de Depresión" Clever Sys Inc.). La justificación de ordenador de inmovilidad se calibró con el uso de animales dosificados con lorazepam mientras que se calibró con la dosis alta de animales tratados con desipramina. Control, animales tratados con vehículo y animales tratados con Compuesto n.º 8 se analizaron con los ajustes apropiados. Los ajustes se ajustaron por separado para ratones oscuros (cepas CH3/HeJ y C57Bl/6J) y blancos (cepas Balb/cJ y A/J). Se usó un fondo amarillo para ratones oscuros y se usó un fondo azul para registrar los movimientos de los ratones blancos.

10 La capacidad de un compuesto de prueba para disminuir la duración de la inmovilidad, o para incrementar movilidad se midió usando el procedimiento de TST descrito anteriormente. El tratamiento agudo con antidepresivos clínicamente efectivos y/o con compuestos novedosos que tienen propiedades antidepresivas disminuye la duración de la inmovilidad y al mismo tiempo incrementa movilidad en la TST.

Los datos se analizaron usando software de GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Para la comparación del efecto de diferentes dosis para diversos fármacos en inmovilidad en la TST se usaron análisis de dirección única de varianza (ANOVA)

15 seguidos por pruebas de comparación múltiple de Dunnett. Los valores de DE_{50} y de $E_{m\acute{a}x}$ se calcularon para DMI, VLX, DLX y Compuesto n.º 8 usando análisis de regresión no lineal con ecuación de disminución exponencial de fase para ajuste de curvas. Los valores de DE_{50} y de $E_{m\acute{a}x}$ se compararon usando ANOVA en dos sentidos y prueba *post-hoc* de Bonferroni.

20 Se evaluó la respuesta a dosis para distintos antidepresivos y para Compuesto n.º 8 en los ratones CH₃/HeJ. Se suspendió Compuesto n.º 8 en 0,5% de metilcelulosa. Los controles positivos incluyeron duloxetine (DLX), venlafaxina (VLX)

25 y desipramina (DMI) que se disolvieron en metilcelulosa al 0,5% y lorazepam (LOR) que se suspendió en 0,5% de metilcelulosa en agua por sonicación. Todos los fármacos y vehículos se administraron oralmente (p.o.) por sonda en un volumen de 10 ml/kg.

Los ratones se ordenaron de 5 semanas de edad y al comienzo del experimento su peso fue 20 ± 5 g. Los animales se albergaron en grupos de cuatro en jaulas de plástico a una temperatura ambiente de 21°C a 23°C con un ciclo

30 de luz/oscuridad 12/12 automatizado y acceso a agua y a una comida de roedores comercial a demanda.

Este grupo se dividió en ocho experimentos probando los efectos del Compuesto n.º 8, los controles positivos (DMI, VLX, DLX) a dosis diferentes y el control negativo (LOR) a 5 mg/kg. Cada experimento constó de siete grupos de tratamiento con cuatro animales por grupo. Se usaron un total de 28 animales por experimento. Cada dos experimentos consecutivos (1 y

35 2, 3 y 4, 5 y 6 y 7 y 8) fueron réplicas exactas entre sí. Esto dio como resultado un número total de ocho animales por grupo de tratamiento al final del estudio. Un grupo de tratamiento de cuatro animales en cada experimento fue un grupo tratado con vehículo. Además del grupo tratado con vehículo, los efectos de DMI a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg y 120 mg/kg y LOR a 5 mg/kg se probaron en los **experimentos 1 y 2**. En los **experimentos 3 y 4** se probaron los efectos de Compuesto n.º 8 a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg y 240 mg/kg. En los **experimentos 5 y 6** se probaron los efectos de DLX en 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg y LOR a 5 mg/kg. En los **experimentos 7 y 8** se probaron los efectos de VLX a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg y LOR a 5 mg/kg. En el curso del estudio murió un ratón debido a dosis errónea en el grupo tratado con Compuesto n.º 812 mg/kg, de forma que este grupo consistió en siete animales al final del estudio.

40 El Compuesto n.º 8 y todos los fármacos antidepresivos probados disminuyeron el tiempo de inmovilidad e incrementaron el tiempo de movilidad en ratones CH₃/HeJ durante una sesión de realización de pruebas de 7 minutos. Los efectos del Compuesto n.º 8 fueron estadísticamente significativos a 12 mg/kg, 60 mg/kg y 120 mg/kg. La significancia se determinó en comparación con controles paralelos tratados con vehículo.

45 Los efectos de DMI fueron estadísticamente significativos a 12, 30, 60 y 120 mg/kg. Los efectos de VLX fueron estadísticamente significativos a 6, 12, 30, 60 y 120 mg/kg. Los efectos DLX fueron estadísticamente significativos a 60 y 120 mg/kg.

Los valores de DE_{50} y $E_{m\acute{a}x}$ se calcularon a partir de estos resultados por análisis de regresión no lineal. Los valores de DE_{50} y $E_{m\acute{a}x}$ se enumeran en la Tabla 5 más adelante. Los valores de DE_{50} calculados para inmovilidad y movilidad no fueron significativamente diferentes entre tratamientos. El valor de DE_{50} para el Compuesto n.º 8 fue significativamente más bajo que el valor de DE_{50} para DLX pero no diferente de los valores de DE_{50} para DMI y VLX. Los valores de $E_{m\acute{a}x}$ calculados para inmovilidad y movilidad no fueron significativamente diferentes para Compuesto n.º 8 pero fueron significativamente diferentes para todos los antidepresivos probados. El valor de inmovilidad de $E_{m\acute{a}x}$ para Compuesto n.º 8 fue también significativamente menor que los valores de fármacos antidepresivos.

Tabla 5: Valores de DE_{50} y $DE_{m\acute{a}x}$ para Fármacos Diferentes en la TST

Movilidad			
Fármaco	DE₅₀ en mg/kg	EEM de DE₅₀	CI
Compuesto n.º 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	EEM de E_{máx}	CI
Compuesto n.º 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
Inmovilidad			
Fármaco	DE₅₀ en mg/kg	EEM de DE₅₀	CI
Compuesto n.º 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	EEM de E_{máx}	CI
Compuesto n.º 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

En resumen, los estudios descritos en este ejemplo mostraron que el Compuesto n.º 8 tiene actividad similar a antidepresivos, según se mide por la prueba de suspensión de colas. La DE₅₀ para el Compuesto n.º 8 se calculó como $3,6 \pm 2,9$ mg/kg y la E_{máx} se calculó como $22,2 \pm 6,1\%$ en la condición de nuestro estudio.

5 **Ejemplo 19**

Prueba de Natación Forzada (Aguda)

La Prueba de Natación Forzada (FST) es un procedimiento usado comúnmente rastreando compuestos para posibles propiedades antidepresivas. Esta prueba es también la prueba de la desesperación comportamental. Los roedores situados en tanques familiares con agua presentan una amplia diversidad de comportamientos de escape o inmovilidad. Los fármacos antidepresivos de diferentes clases incrementan marcadamente clases diferentes de comportamientos de escape y/o disminuyen latencia o duración de inmovilidad. A condición de que estos efectos son característicos de antidepresivos clínicamente activos los compuestos con actividad clínica desconocida que muestran tales efectos en la FST se interpreta que tienen potencial para tratar los trastornos del humor humanos.

El Compuesto n.º 8 y maprotilina se disolvieron en solutol al 10%. Se disolvieron en agua venlafaxina y desipramina. Todos los fármacos y sus vehículos se administraron oralmente (p.o.) por sonda en un volumen de 5 ml/kg.

Se usaron ratas Sprague Dawley machos (140 a 160 g) a partir de Charles River Laboratories Wilmington, MA. Los animales fueron a través de un periodo de cuarentena de cinco días antes de someterse al procedimiento experimental.

5 Los animales se albergaron en grupos de cuatro en jaulas de plástico a una temperatura ambiente de 21°C a 23°C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y con acceso a agua y a comida de roedores comercial a demanda. Los animales no se manejaron más que para el cambio de lecho de rutina antes de la sesión de pre-prueba de natación.

10 El estudio se dividió en seis experimentos que prueban los efectos del Compuesto 8, tres controles positivos (desipramina, maprotilina, venlafaxina) y un control negativo (lorazepam) a dosis diferentes. Cada experimento constó de siete grupos de tratamiento con $n = 4$ animales por grupo. Se usaron un total de 28 animales por experimento. Dos experimentos consecutivos (1 y 2, 3 y 4 y 5 y 6) fueron replicas exactas entre sí. Esto dio como resultado un número total de ocho animales por grupo de tratamiento al final del estudio. Un grupo de tratamiento de $n = 4$ animales en cada experimento fue un grupo tratado con vehículo. Además del grupo tratado con vehículo, los efectos de desipramina a 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg y 60 mg/kg y lorazepam a 1 mg/kg se probaron **en experimentos 1 y 2**. En **experimentos 3 y 4** se probaron los efectos del Compuesto n.º 8 a 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg y 120 mg/kg, en **experimentos 5 y 6** los efectos de venlafaxina y maprotilina a 12 mg/kg, 30 mg/kg y 60 mg/kg se probaron. En el curso del estudio una rata murió debido a una dosis errónea en el grupo tratado con desipramina 12 mg/kg, de tal forma que este grupo constó de siete animales al final del estudio.

20 El aparato básico constó de un cilindro (46 cm de alto x 20 cm de diámetro) relleno con agua a 30 cm de profundidad, a una temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$. La versión automatizada de la FST se usó llevando a cabo los experimentos. Una instalación de fontanería para rellenado y vaciado automático del agua conectó los cuatro cilindros. Los cilindros se situaron en las cámaras divisorias de 25 cm de ancho separando a los animales visualmente. Cada sesión experimental de 5 minutos se grabó en vídeo y se analizó en tiempo real por el software informático (Clever Systems, Inc.) para cuatro animales a un tiempo. Los tiempos de inmovilidad, natación, escalada y escape se registraron mediante el software. Las cuatro actividades se definen como sigue. Inmovilidad: el animal flota sin moverse o hace sólo aquellos movimientos necesarios para mantener su cabeza fuera del agua; Escalar: el animal se mueve vigorosamente verticalmente mientras rasca la pared alrededor del cilindro; Nadar: el animal mueve horizontalmente su cuerpo alrededor del cilindro más de lo necesario para mantener su cabeza fuera del agua; y Escapar: suma de todos los movimientos activos vigorosos.

30 La capacidad de un compuesto de prueba para disminuir la duración o frecuencia de inmovilidad, o los cambios en los tiempos de natación, escalada y escape, se midió usando el procedimiento de FST descrito anteriormente. Los antidepresivos clínicamente efectivos y/o los compuestos novedosos que tienen propiedades antidepresivas potenciales disminuyen la duración o la frecuencia de inmovilidad en la FST cuando se administran entre las sesiones de pre-prueba y las sesiones de prueba. Los análisis de los resultados en los estudios descritos se centraron en el tiempo de inmovilidad durante la sesión de prueba de 5 minutos.

35 Hubo dos sesiones de natación en cada experimento. Primero, se llevó a cabo una sesión de natación de pre-prueba durante 15 minutos. Tras 48 horas más tarde hubo una sesión de 5 minutos de duración. Tras completar una sesión de natación, cada animal se situó bajo una lámpara de calor en una jaula con lecho suave durante aproximadamente 15 minutos evitando hipotermia.

40 Los animales se pre-trataron con un vehículo o compuesto de ensayo después de completar la sesión de pre-natación, después 24 horas más tarde y después poco antes de la sesión de 5 minutos; es decir, se dieron tres inyecciones a cada animal entre las dos sesiones de natación que tuvieron lugar en tres días consecutivos. El tiempo antes de la sesión de prueba fue de 1 hora para desipramina, maprotilina, venlafaxina, lorazepam o 4 horas para el Compuesto n.º 8; el tiempo del efecto máximo en la prueba de los ataques de electrochoques máximos (MES).

45 Los datos se analizaron usando software GraphPad Prism (GraphPad Software; Inc. San Diego, CA). Para la comparación del efecto de diferentes dosis para diversos fármacos en inmovilidad en la FST se usó ANOVA de dirección única seguida por el ensayo de comparación múltiple de Dunnett. Los valores de DE_{50} y $E_{m\acute{a}x}$ se calcularon para desipramina y el Compuesto n.º 8 usando análisis de regresión no lineal con una ecuación de disminución exponencial de una fase para ajuste de curvas. Los valores de DE_{50} y de $E_{m\acute{a}x}$ se compararon estadísticamente usando prueba de ensayo de dos colas.

50 Todos los fármacos antideprimidos probados disminuyeron tiempo de inmovilidad durante sesión de prueba de 5 minutos. El efecto de desipramina fue estadísticamente significativo a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg y 60 mg/kg. La DE_{50} calculada para desipramina fue $2,0 \pm 0,1$ mg/kg (IC = 1,3 – 3,3 mg/kg) y su $E_{m\acute{a}x}$ fue $50,0 \pm 8,4$ segundos (CI = 31,8 – 57,7). El efecto de tratamiento con Compuesto n.º 8 fue estadísticamente significativo a 12 mg/kg, 60 mg/kg y 120 mg/kg comparada con controles tratados por vehículo. La gran variabilidad entre ratas individuales volvió el efecto de la dosis de 30 mg/kg de Compuesto n.º 8 no significativamente diferente del control. Por esta razón los datos de inmovilidad para dosis de 30 mg/kg no se usaron en el cálculo de DE_{50} . La DE_{50} calculada para el Compuesto n.º 8 fue $5,6 \pm 0,6$ mg/kg (IC = 2,2 – 15,6 mg/kg) y su $E_{m\acute{a}x}$ fue $67,0 \pm 11,6$ segundos (IC = 30,3 – 103,8). El valor de DE_{50} para el Compuesto n.º 8 fue significativamente diferente del valor de DE_{50} para desipramina a $p < 0,001$ (prueba t de dos colas). No hubo diferencia significativa estadísticamente entre valores de $E_{m\acute{a}x}$ para desipramina y Compuesto n.º 8. Se

5 probaron venlafaxina y maprotilina (controles positivos) sólo a tres dosis de 12 mg/kg, 30 mg/kg y 60 mg/kg. La inmovilidad de los animales tratados en la dosis de 30 mg/kg y de 60 mg/kg fue significativamente diferente de controles tratados por vehículo tanto para venlafaxina como para maprotilina. Sin embargo, había demasiados pocos puntos de datos para calcular una DE₅₀ para estos dos fármacos. Se puso a prueba lorazepam (control negativo) a 1 mg/kg y no mostró ningún efecto significativo en el tiempo de inmovilidad de las ratas durante la sesión de realización de pruebas. Los resultados indicaron que el Compuesto n.º 8 tuvo actividad similar a los antidepresivos en la FST.

Tabla 6: Valores de DE₅₀ y E_{máx} para el Compuesto n.º 8 y DMI en la FST

	DE ₅₀ en mg/kg	EEM de DE ₅₀	IC DE ₅₀	% DE E _{MÁX}	EEM de E _{MÁX}	IC E _{MÁX}
Compuesto n.º 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

Ejemplo 20

10 Modelo de Estrés Suave Crónico (Crónico)

En el modelo de estrés suave crónico (CMS) las ratas sometidas a una diversidad de rian res suaves durante un periodo prolongado de tiempo muestran, entre otras alteraciones comportamentales, bioquímicas y fisiológicas, un decrecimiento sustancial en la responsividad a estímulos recompensantes. Este déficit se monitoriza usualmente por un decrecimiento en el consumo de solución de sacarosa al 1%, pero puede también verse en otras pruebas, tales como condicionamiento de preferencia de lugar o autoestimulación intracraneal. A condición de que la subsensibilidad para recompensa parece reflejar anhedonia (incapacidad para experimentar placer), que es un síntoma central de trastornos depresivos principales, el procedimiento de CMS puede servir como una herramienta de investigación adecuada en estudios dentro de los mecanismos de la acción antidepresiva.

15 Las ratas Wistar macho se llevaron dentro del laboratorio dos meses antes del comienzo del experimento. Excepto como se describe anteriormente, los animales se albergaron individualmente con comida y agua libremente disponible y se mantuvieron en luz/oscuridad de 12 horas y en condiciones de temperatura constante (22 ± 2°C) y h umedad constante (50 ± 5%).

20 Los animales se entrenaron primero consumiendo una solución de sacarosa al 1%; el entrenamiento consistió en ocho pruebas de línea base de 1 hora en las que estuvo presente sacarosa, en la jaula hogar, tras 14 horas de privación de agua y comida; la captación de glucosa se midió pesando botellas pre-pesadas conteniendo la solución de sacarosa, al final de la prueba. Subsiguientemente, el consumo de sacarosa se monitorizó, en condiciones similares, a intervalos semanales por todo el experimento completo.

25 En base a sus captaciones de sacarosa en la prueba de línea base final, los animales se dividieron en dos grupos emparejados. Un grupo de animales se sometió al procedimiento de estrés suave crónico durante un periodo de 7 semanas consecutivas. Cada semana de régimen de estrés consistió en: dos periodos de privación de comida o agua, dos periodos de inclinación de jaula 45 grados, dos periodos de iluminación intermitente (luces encendidas y apagadas cada 2 h), dos periodos de jaula sucia (250 ml de agua en lecho de serrín), un periodo de alojamiento emparejado, dos periodos de iluminación estroboscópica de baja densidad (150 resplandores/min) y tres periodos de no estrés. Todos los rian res fueron de 10 -14 h de duración y se aplicaron individualmente y continuamente, día y noche. Los animales de control se albergaron en habitaciones separadas y no tuvieron contacto con los animales estresados. Se privaron de comida y agua durante las 14 horas precediendo cada ensayo de sacarosa, pero por lo demás la comida y el agua estuvieron libremente disponibles en la jaula hogar.

30 En base a sus captaciones de sacarosa tras las 2 semanas de estrés iniciales, tanto los animales estresados como los animales control se dividieron cada uno adicionalmente en subgrupos emparejados (n = 8) y durante cinco semanas subsiguientes recibieron administración intraperitoneal diaria de vehículo (metilcelulosa al 0,5%, 1 ml/kg), Compuesto n.º 8 a 12 mg/kg, 30 mg/kg o 60 mg/kg, imipramina a 10 g/kg o venlafaxina a 10 mg/kg como tratamientos de referencia. Los fármacos se administraron a aproximadamente 10,00 y las pruebas de sacarosa semanales se llevaron a cabo 24 horas tras las últimas inyecciones de fármacos. Después de cinco semanas todos los tratamientos se terminaron y 24 horas más tarde se recogieron las muestras de sangre y/o cerebro a partir de todos los animales y se sometieron a análisis bioquímicos adicionales. El estrés se continuó por todo el periodo entero de tratamiento.

35 Los animales se retiraron individualmente de sus habitaciones de alojamiento a otra habitación de sacrificio. Después se decapitaron en un orden semialeatorizado. Los cerebros completos se retiraron, se congelaron rápidamente en hielo seco/n-heptano inmediatamente después del sacrificio y se almacenaron en viales de plástico a -70°C. Se recogió la sangre del tronco para plasma en tubos de EDTA que contenían EDTA (aproximadamente 1,6 mg/ml de sangre). La sangre de EDTA se centrifugó directamente a 1500 x g durante 10 min a 4°C. El plasma se aspiró y se

almacenó en tubos Eppendorf a -70°C. Adicionalmente, se prepararon 2 lotes de 20 ml de plasma a partir de animales que no han sido tratados previamente generando una curva estándar de compuesto para bioanálisis.

5 Todos los resultados obtenidos en este estudio se analizaron por análisis múltiples de varianza con tres factores entre sujetos (estrés/control, tratamientos de fármaco y pruebas de sacarosa sucesivas). La prueba de LSD de Fisher se usó para las comparaciones de medios después de esto.

10 El estrés suave crónico causó un decrecimiento gradual en el consumo de solución de sacarosa al 1%. En la prueba de línea base final, todos los animales bebieron aproximadamente 11 g de solución de sacarosa. Tras las iniciales dos semanas de estrés, las captaciones permanecieron a un nivel similar en controles pero cayeron a aproximadamente 6 g en animales estresados, dando como resultado un efecto de grupo significativo. [F(1,84) = 87,204; p < 0,001]. Una diferencia tal entre animales control y animales estresados tratados con vehículo, persistió a un nivel similar durante el resto del experimento.

15 Comparada con administración de vehículo, **Imipramina** fue inactiva en los controles [Efecto de tratamiento: F(1,84) = 1,578; NS] y causó efecto de Tratamiento significativo: F(1,84) = 22,651; p < 0,001 e interacción Tratamiento x Semanas: F(5,84) = 2,717; p = 0,025] en animales estresados. De forma similar, **Venlafaxina** estuvo inactiva en controles [efecto de Tratamiento: F(1,84) = 0,208; NS] y causó efecto de Tratamiento significativo: F(1,84) = 35,724; p < 0,001 e interacción Tratamiento x Semanas: F(5,84) = 3,219; p = 0,010] en animales estresados.

20 Comparados con las puntuaciones de la Semana 0, los incrementos en captación de sacarosa en animales estresados alcanzaron significancia estadística después de cuatro semanas de tratamiento con imipramina (p < 0,05) y venlafaxina (p < 0,01) y su efecto se mantuvo a partir de entonces. Un animal estresado (no 480) no responde a tratamiento con venlafaxina pero no se excluyó a partir de los análisis estadísticos.

25 Según se compara con administración de vehículo, el Compuesto n.º 8 no causa efectos de Tratamiento significativos en control [F(3,168) = 1,198; NS] ni en animales estresados [F(3,168) = 1,676; NS], indicando que el compuesto está inactivo en el modelo CMS de depresión.

Ejemplo 21

Ensayo de Residente/Intruso (también conocidos como Ensayo de Estrés Social Crónico)

30 El ensayo de residente/intruso comportamental se usa rastreando compuestos para actividad similar a antidepressiva. El Compuesto n.º 8 se probó en este ensayo, con el funcionamiento del ensayo de acuerdo con el procedimiento según se describe en Rian, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., Havemann-Reinecke, U., Behavioral Research, 162 (2005), páginas 127-134.

Las Tablas 5, 6 y 7 a continuación, enumeran los valores de desviación promedio y estándar para parámetros medidos, para los siguientes compuestos, administrados p.o. (oralmente): vehículo, compuestos control imipramina a 10 mg/kg y venlafaxina a 10 mg/kg, Compuesto n.º 8 a 60 mg/kg y Compuesto n.º 8 a 120 mg/kg.

35 **Tabla 5: Efecto de Intruso Residente en Captación de Sacarosa**

Tratamiento	Dosis mg/kg	Medio de Captación de Sacarosa ± SD		
		Semana 3	Semana 4	Semana 5
Vehículo – no estresado	0	90,2 ± 2,5*	89,0 ± 4,2*	91,7 ± 2,1*
Vehículo – estresado	0	51,7 ± 26,7	69,3 ± 7,5	66,3 ± 6,1
Imipramina – no estresado	10	87,9 ± 2,7	89,7 ± 5,3	91,0 ± 3,7
Imipramina – estresado	10	70,5 ± 19,5	78,3 ± 15,1	73,6 ± 19,4
Venlafaxina – no estresado	10	88,4 ± 9,1	91,5 ± 5,6	87,9 ± 15,0
Venlafaxina – estresado	10	74,5 ± 16,7	76,1 ± 18,2	73,3 ± 17,6
Compuesto n.º 8 – no estresado	60	90,9 ± 3,5	92,3 ± 1,4	88,9 ± 7,4

(CONT.)				
Compuesto n.º 8 - estresado	60	92,1 ± 3,2*	89,5 ± 6,9*	92,4 ± 4,5*
Compuesto n.º 8 - no estresado	120	83,6 ± 22,1	91,3 ± 4,6	89,3 ± 5,1
Compuesto n.º 8 - estresado	120	76,1 ± 20,8	75,5 ± 20,6	87,4 ± 7,9*
* diferente significativamente estadísticamente de animales estresados de vehículo				

Tabla 6: Efecto de Intruso Residente en Actividad Locomotora

Tratamiento	Dosis mg/kg	en	Media ± SD de Locomotor	Media ± SD de Parte Trasera	Media ± SD de Esnifamiento	Media ± SI de Hacer Oler
Vehículo estresado	0	semana 1	8184,7 ± 1597,2	50,8 ± 10,2*	47,8 ± 9,6	24,5 ± 4,9
		semana 5	8102,3 ± 1805,6*	46,8 ± 7,6*	43 ± 6,6*	29,8 ± 5,3
Vehículo estresado	0	semana 1	5816,8 ± 1589,6	28 ± 11,2 s	27,5 ± 10,8	15,8 ± 5,
		semana 5	3920,8 ± 887,3	18 ± 9,1	14,5 ± 6,7	9 ± 2,6
Imipramina estresado	10	semana 1	8162,8 ± 929,9	51,5 ± 12,6	48,1 ± 10,3	25,8 * 4,9
		semana 5	7278 ± 1030	42,1 ± 2,9	37,5 ± 2,1	26,4 ± 5,2
Imipramina estresado	10	semana 1	6037,8 ± 1382,8	30 ± 9,5	27,5 ± 7,9	14,4 ± 4,4
		semana 5	5642,8 ± 998,6	27,8 ± 7,4	24,3 ± 5,1	17,3 ± 3,4*
Venlafaxina estresado	10	semana 1	9094,9 ± 1832,7	48,3 ± 11,2	43,3 ± 8,9	27,1 ± 5,2
		semana 5	8078,6 ± 1665,2	40,1 ± 8,9	38,6 ± 7,7	27 ± 4,7
Venlafaxina estresado	10	semana 1	6233,6 ± 1087,2	30,8 ± 6,6	28,6 ± 6,5	14,9 ± 3,5
		semana 5	6250,1 ± 789,2*	35,1 ± 7,4	33,1 ± 7,5*	18,3 ± 3,6

Compuesto n.º 8 no estresado	n.º 60	semana 1	semana 1	semana 1	semana 1
		8288,6 ± 2117,5	49,6 ± 8,7	44,1 ± 9,4	20,9 ± 3,3
Compuesto n.º 8 estresado	n.º 60	semana 5	semana 5	semana 5	semana 5
		7922,9 ± 1476	37,4 ± 11,5	33,4 ± 11,2	23,5 ± 6,4
Compuesto n.º 8 no estresado	n.º 120	semana 1	semana 1	semana 1	semana 1
		5858,5 ± 708,2	26,5 ± 6,1	25 ± 7,3	13 ± 3,3
Compuesto n.º 8 estresado	n.º 120	semana 5	semana 5	semana 5	semana 5
		7080,9 ± 1238,7*	32,8 ± 10,3	30,6 ± 11,1	24,8 ± 5,7
Compuesto n.º 8 no estresado	n.º 120	semana 1	semana 1	semana 1	semana 1
		8056,6 ± 867,2	42 ± 10,6	37,6 ± 8,4	22,8 ± 3.
Compuesto n.º 8 estresado	n.º 120	semana 5	semana 5	semana 5	semana 5
		8648,3 ± 1060,9	36,5 ± 6,3	33,5 ± 5,9	25,5 ± 4.
Compuesto n.º 8 no estresado	n.º 120	semana 1	semana 1	semana 1	semana 1
		6168,3 ± 1132,1	29,3 ± 7	27,5 ± 6,1	13 ± 3,6
Compuesto n.º 8 estresado	n.º 120	semana 5	semana 5	semana 5	semana 5
		6444 ± 1010,3*	30,1 ± 6,4	30,4 ± 7,5	22,5 ± 4.
* diferente significativamente estadísticamente de animales estresados de vehículo					

Tabla 7: Efecto de Intruso Residente en Prueba de Natación Forzada

Tratamiento	Dosis en mg/kg	Inmovilidad durante 5 min: Media ± SD de la Semana 5
Vehículo - no estresado	0	165,5 ± 25*
Vehículo - estresado	0	227 ± 40,2
Imipramina - no estresado	10	125,3 ± 50,1
Imipramina - estresado	10	157,5 ± 71,6
Venlafaxina - no estresado	10	181,8 ± 27,6
Venlafaxina - estresado	10	190,4 ± 36,8
Compuesto n.º 8 - no estresado	60	164,3 ± 25,3
Compuesto n.º 8 - estresado	60	175,1 ± 29,5
Compuesto n.º 8 - no estresado	120	136,7 ± 34,9
Compuesto n.º 8 - estresado	120	128,3 ± 37,4*
* diferente significativamente estadísticamente de animales estresados de vehículo		

5 El Compuesto n.º 8 estuvo activo en el ensayo de residente/intruso indicando que se esperaría que el Compuesto n.º 8

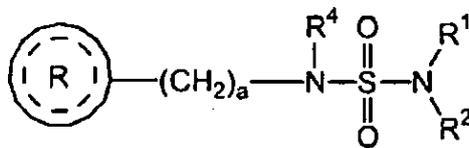
sea activo como un antidepresivo.

Ejemplo 22

5 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del Compuesto n.º 8 preparados como en el Ejemplo 7 se formulan con lactosa finamente dividida suficiente proporcionando una cantidad total de 580 a 590 mg rellenando una cápsula de gel dura de tamaño O.

REIVINDICACIONES

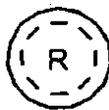
1. Un compuesto de fórmula (I)



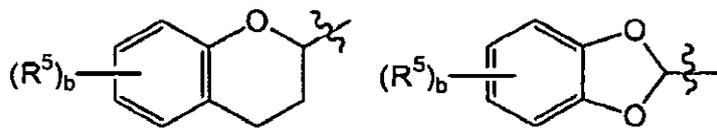
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de manía, en la que

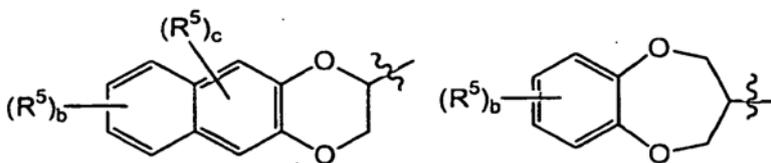
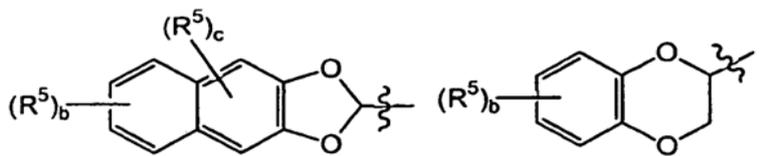
- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



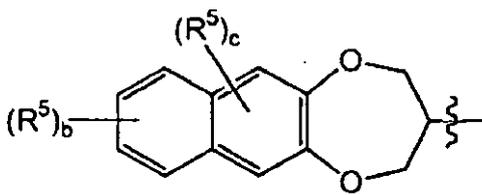
se selecciona del grupo que consiste en



10



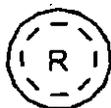
y



15

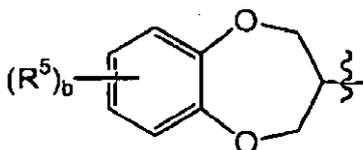
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando



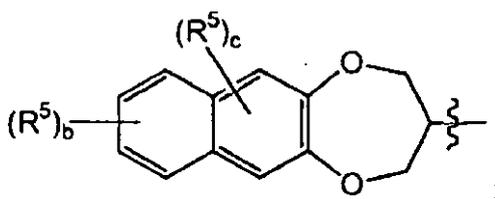
es

5



10

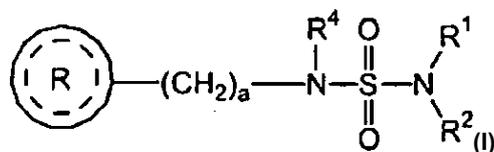
o



entonces a es 1.

2. Un compuesto de fórmula (I)

15

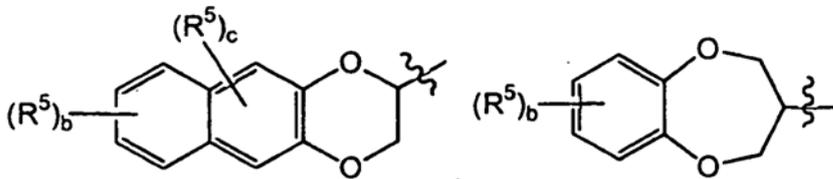
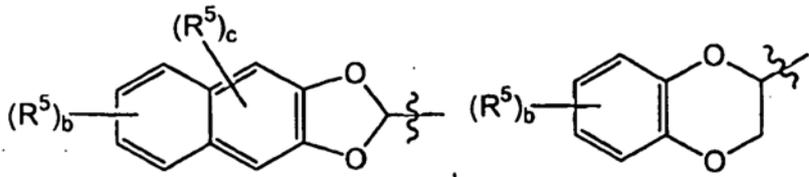
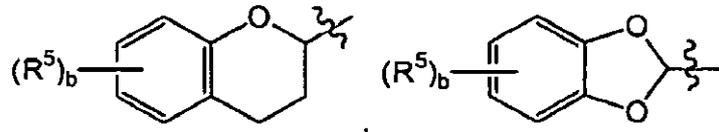


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastorno bipolar, en la que

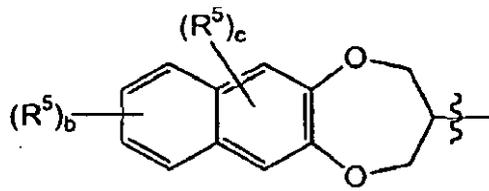
20 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



se selecciona del grupo que consiste en

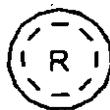


y



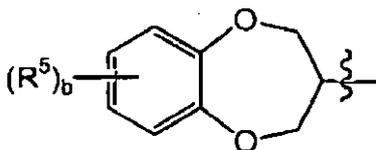
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

- 5 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando



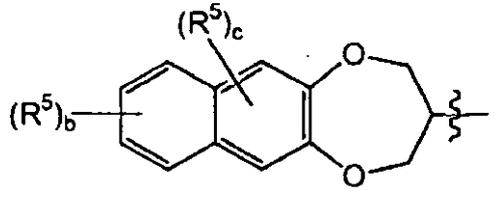
es

10



15

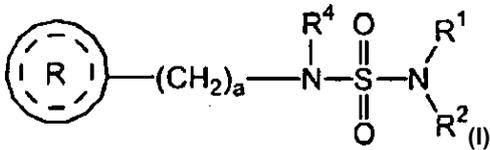
o



entonces a es 1.

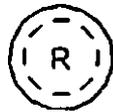
3. Un compuesto de fórmula (I)

5

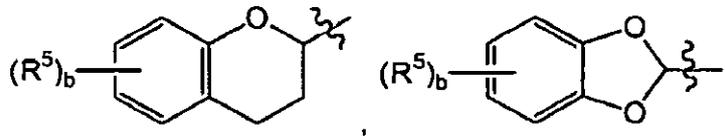


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de depresión bipolar, en la que

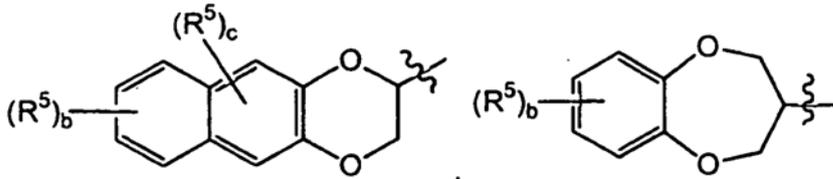
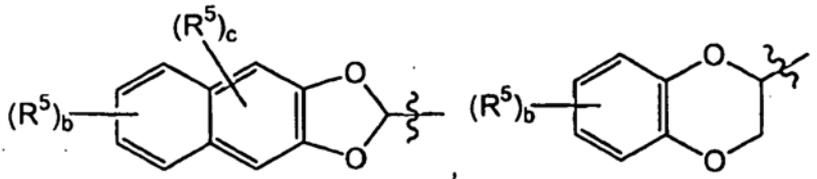
10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



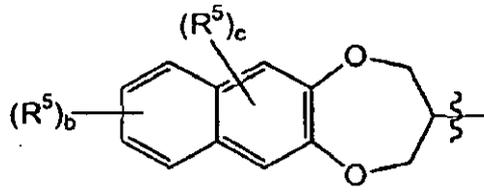
se selecciona del grupo que consiste en



15



y



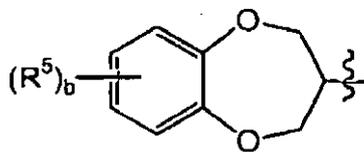
en las que b es un número entero de 0 a 4; y en las que c es un número entero de 0 a 2;

- 5 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando



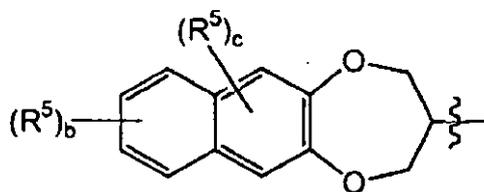
es

10



15

o

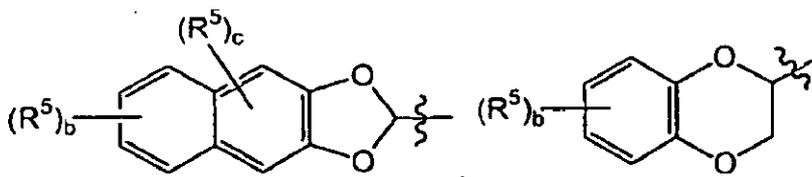
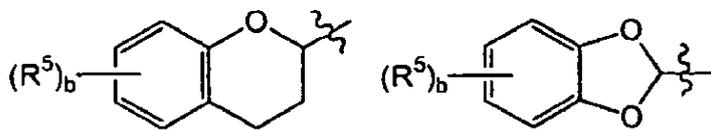


entonces a es 1.

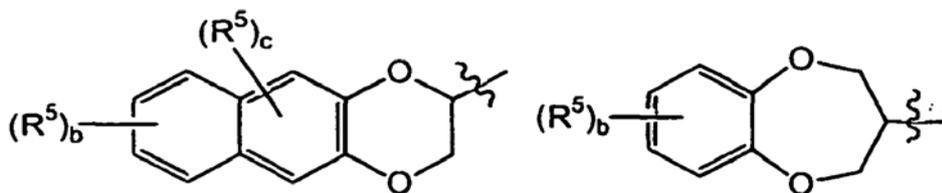
- 5 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que R^1 y R^2 están cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R^4 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; a es un número entero de 1 a 2;



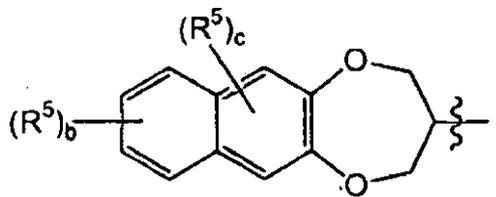
se selecciona del grupo que consiste en



10



y



en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es un número entero de 0 a 1;

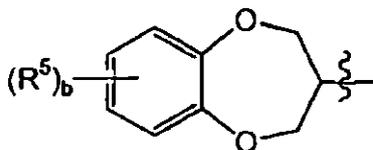
cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro;

en las que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando

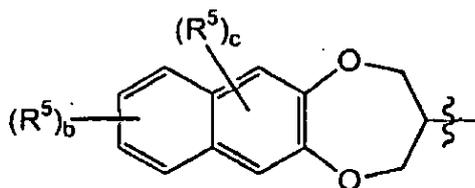


5

es



o

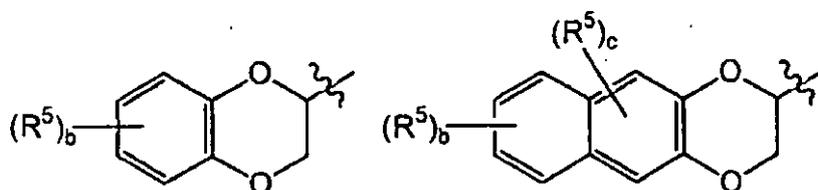
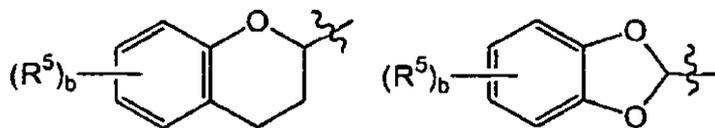


10 entonces a es 1.

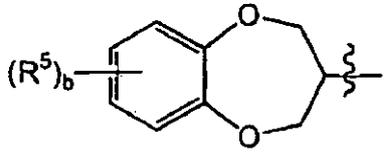
5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la Reivindicación 4, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, a es un número entero desde 1 hasta 2;



15 se selecciona del grupo que consiste en



y

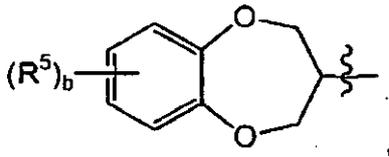


en las que b es un número entero de 0 a 2; y en las que c es 0;

- 5 cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y nitro; en los que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando



es



10

entonces a es 1.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la Reivindicación 5, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;



15

está seleccionada del grupo que consiste en 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(3,4-dihidro-H-benzo[1,4]dioxepinilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(cromanilo), 2-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolilo), 2-(7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(5-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(2,3-dihidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinilo) y 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolilo); en los que "alquilo inferior" se refiere a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono, a condición de que cuando

20



- 25 es 2-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]dioxepinilo), después a es 1.

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como en la reivindicación 6, en el que:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; R⁴ se selecciona

del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; a es un número entero de 1 a 2;



5 se selecciona del grupo que consiste en 2-(benzo[1,3]dioxolilo), 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),
2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),
2-(7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo), 2-(7-metil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo),
2-(6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) y 2-(6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo).

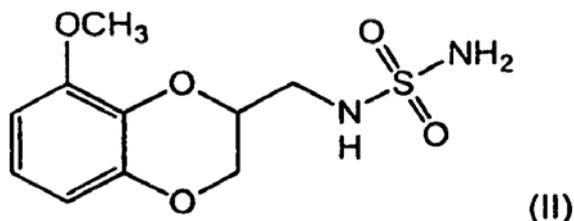
10 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para usar en el tratamiento de manía.

15 10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para usar en el tratamiento de trastorno bipolar.

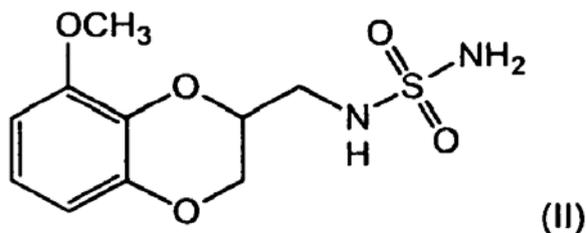
11. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para usar en el tratamiento de la depresión bipolar.

20 12. Un compuesto de fórmula (II)



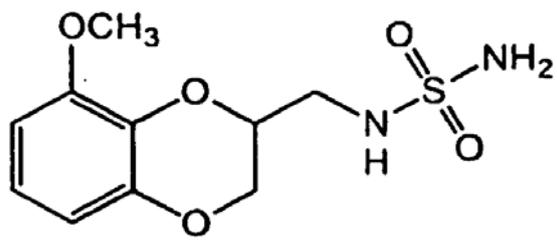
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de manía.

13. Un compuesto de fórmula (II)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento del trastorno bipolar.

14. Un compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de la depresión bipolar.

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 2 y 10, en el que el tratamiento del trastorno bipolar comprende tratar la depresión y la manía de trastorno bipolar.

- 5 16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 2 y 10, en el que el tratamiento del trastorno bipolar comprende tratar la depresión, la manía y la ciclación de trastorno bipolar.