

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES  
(PCT)

(19) Organização Mundial da  
Propriedade Intelectual  
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional  
**WO 2013/029136 A1**

(43) Data de Publicação Internacional  
7 de Março de 2013 (07.03.2013) **WIPO | PCT**

(51) Classificação Internacional de Patentes :  
C07D 281/12 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
A61K 31/554 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
C07D 281/02 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

LTDA. [BR/BR]; Av. Bento Gonçalves, 9500, Prédio 43421, Sala 109B, Bairro Agronomia, CEP: 91509-900 Porto Alegre - RS (BR). **NODDTECH INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.** [BR/BR]; Av. Bento Gonçalves, 9500, Prédio 43421, Sala 109A, Bairro Agronomia, CEP: 91509-900 Porto Alegre - RS (BR).

(21) Número do Pedido Internacional :  
PCT/BR2012/000313

(72) Inventores; e  
(75) Inventores/Requerentes (para US unicamente) :

(22) Data do Depósito Internacional :  
27 de Agosto de 2012 (27.08.2012)

**FRANCISCATO CAMPO, Leandra** [BR/BR]; Rua Adão Gregory, 155, Casa 13, CEP: 91206-790, Porto Alegre - RS (BR). **ROESLER, Rafael** [BR/BR]; Rua Dona Leonor, n.194, apto. 708, 90420-180 Porto Alegre (BR). **PEREIRA KAPCZINSKI, Flávio** [BR/BR]; Rua Cônego Viana, 45 Apto. 401, Bairro Rio Branco, CEP: 90420-179, Porto Alegre - RS (BR). **BLANK, Martina** [BR/BR]; Rua Felipe Neri, 369, Apto. 304, Bairro Auxiliadora, CEP: 90440-150 Porto Alegre - RS (BR). **MARTINS DE LIMA, Maria Noemia** [BR/BR]; Rua Carlos Trein Filho, 412, Apto. 203, Bairro Auxiliadora, CEP: 90450-120 Porto Alegre - RS (BR).

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :  
PII104695-3  
2 de Setembro de 2011 (02.09.2011) BR

(71) Requerentes (para todos os Estados designados, exceto US) : **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL-UFRGS** [BR/BR]; Av. Paulo Gama, 110, Bairro Centro, CEP: 90040-060 Porto Alegre - RS (BR). **NEUROASSAY PESQUISA E DESENVOLVIMENTO**

(Continua na página seguinte)

(54) Title : TIANEPTINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, USE, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) Título : DERIVADOS DE TIANEPTINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

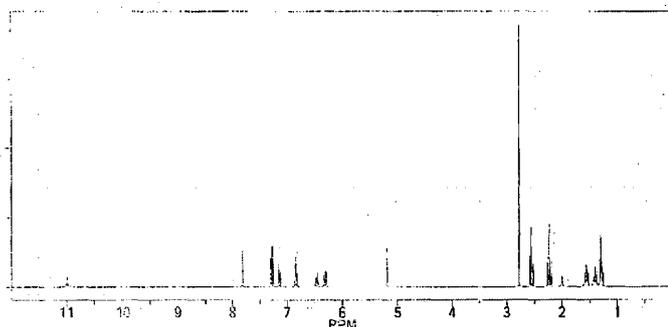
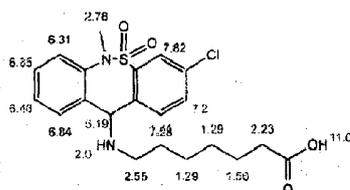


Figura 1

(57) Abstract : The present invention provides tianeptine derivatives, especially N-alkyl and N-alkenyl derivatives, use thereof, pharmaceutical compositions comprising same, and method for producing same. The tianeptine-derived compounds can potentially be used for treating tumours and/or psychiatric disorders.

(57) Resumo :

(Continua na página seguinte)

WO 2013/029136 A1

(74) **Mandatário** : MAULER, Raquel Santos; Praça Argentina s/número, Prédio 12201-Chateau, Bairro Centro, CEP 90020-040 Porto Alegre - RS (BR).

(81) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicado:**

- com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))
- com reivindicações modificadas (Art. 19(1))

## **Relatório Descritivo de Patente de Invenção**

Derivados de Tianeptina, Composições Farmacêuticas, Uso, e  
Processo para sua Produção

### 5 **Campo da Invenção**

A presente invenção refere-se a derivados da tianeptina, em especial a N-alquil e N-alquenil derivados, a seu uso, bem como a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e a um processo para sua produção. Os compostos derivados de tianeptina possuem aplicação potencial  
10 no tratamento de tumores e/ou de distúrbios psiquiátricos.

### **Antecedentes da Invenção**

Tianeptina, 7- (3-cloro-6-metil - 6,11 - dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-  
11-ilamino) ácido heptanóico S,S-dióxido, é uma droga antidepressiva atípica  
15 sintetizada no Instituto Servier, França, e descrita pela primeira vez na patente  
FR 2104728, durante pesquisas conduzidas para desenvolver novas drogas  
antidepressivas mais efetivas e seguras do que as drogas tricíclicas. Possuindo  
fórmula química  $C_{21}H_{24}ClN_2NaO_4S$  com peso molecular 436,95g, a Tianeptina  
apresenta propriedades que vão de droga antidepressiva a neuroprotetora e  
20 ansiolítica (Guzman et al., 2009, patente WO/2010/051239; Uzbay, 2008;  
Blanchard, 2002, patente US 6,441,165; Huet De Barochez & Wuthrich, 1999,  
patente US 5,888,542)

A absorção do sal de sódio de Tianeptina é rápida e completa possuindo  
meia-vida curta e tratamentos efetivos normalmente requerem diversas  
25 dosagens ao dia (Guzman et al., 2009, pedido de patente WO2010/051239;  
Huet De Barochez & Wuthrich, 1999, patente US 5,888,542). Existem dois  
isômeros para a tianeptina sendo o l-isômero aquele que parece ser a forma  
terapêutica ativa (Wagstaff et al., 2001; Oluyomi et al., 1997).

A estrutura da tianeptina é caracterizada pelo núcleo 3-  
30 clorodibenzotiazepina e uma cadeia lateral aminoheptanóica. Pelo menos  
algumas de suas atividades biológicas dependem da presença da cadeia

aminocarboxilica, do sistema tricíclico com heteroátomo doador de elétrons na posição 5 e uma substituição aromática com um átomo aceptor de elétrons na posição 3 (Labrid et al., 1988).

Diferente dos antidepressivos clássicos (por exemplo, os inibidores da recaptação de serotonina) demonstrou-se que o efeito antidepressivo da Tianeptina decorre do aumento da captação de serotonina sem atividade significativa nos receptores ou outros transportadores de monoaminas. Adicionalmente, demonstrou-se que a Tianeptina é efetiva no tratamento clínico de depressão severa em adultos e idosos e durante a abstinência alcoólica, bem como possuir propriedades ansiolíticas sem efeitos colaterais comuns a maioria dos antidepressivos (revisado em Brink et al., 2006). Dentre outras propriedades farmacológicas da tianeptina estão certa atividade analgésica, melhora da memória e da atenção, tratamento de distúrbios do pânico e efeito anticonvulsivante (Zoladz et al., 2008; Uzbay et al., 2007; Kasper & Mcewen, 2005; Ceyhan et al., 2005; Wagstaff et al., 2001).

A Tianeptina também apresenta propriedades neurobiológicas benéficas potenciais como efeitos na neuroplasticidade e em vários sistemas de neurotransmissores (revisado em Mcewen, 2010; Zoladz et al., 2008; Kasper & Mcewen, 2005; Fuchs et al., 2002). O tratamento com Tianeptina reduz a apoptose, protege as células contra os efeitos de citocinas pró-inflamatórias e pode promover neuroplasticidade pelo aumento da expressão de genes de fatores neuroplásticos (por exemplo: *Brain Derived Neurotrophic Factor*, BDNF e *Nerve Growth Factor*, NGF) que estão diminuídos no hipocampo e amígdala de modelos animais de estresse (Svenningsson et al., 2007; Plaisant et al., 2003; Kole et al., 2002; Kuroda & Mcewen, 1998).

Os sistemas neurotransmissores afetados pelo tratamento com Tianeptina envolvem em menor escala o já mencionado sistema serotoninérgico e em maior escala o sistema glutamatérgico (Bobula & Hess, 2008). A Tianeptina inibe as alterações patológicas causadas pelo estresse neste sistema.

Adicionalmente, a Tianeptina regula a entrada de cálcio prevenindo a super estimulação dos receptores AMPA e modula a atividade dos receptores NMDA normalizando sua atividade no hipocampo (revisado em Mcewen, 2010). Apesar de também atuar no sistema serotoninérgico sugere-se que o modo de ação primário da Tianeptina é a influência da expressão de plasticidade sináptica via modulação da neurotransmissão glutamatérgica (Uzby, 2008; Zoladz et al., 2008) e via fatores neurotróficos (BDNF, NGF, etc.), reguladores importantes da sobrevivência celular e proliferação, que após o tratamento com tianeptina apresentam-se aumentados (Reagan et al., 2007; Alfonso et al., 2006). E ainda, estruturas químicas relacionadas à tianeptina também apresentam atividade antiproliferativa em células de câncer de próstata humanas (Laconde et al., 2005).

O documento US 7,070,765 revela, dentre outros, ésteres opcionalmente aromáticos de tianeptina como antidepressivos para inalação.

A literatura científica que circunscreve a presente invenção, porém sem antecipá-la, é listada a seguir.

Alan H. Nagahara & Mark H. Tuszynski; *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 209-219 (March 2011).

Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, Palumbo ML, Genaro AM, Frasch AC. Regulation Of Hippocampal Gene Expression Is Conserved In Two Species Subjected To Different Stressors And Antidepressant Treatments. *Biol Psychiatry*. 2006 59:244-51.

Baruah JB, Samuelson AG. Allylic Amination Promoted by copper. *Tetrahedron* 1991 47:9449-9454.

Blanchard J, Turbe H, Brigot D. Process For The Preparation Of 11-Amino-3-Chloro-6, 11-Dihydro-5, 5-Dioxo-6-Methyl-Dibenzo[C,F][1,2]Thiazepine And Application To The Synthesis Of Tianeptina. US 6,441,165. 2002.

Bobula B, Hess G. Antidepressant Treatments-Induced Modifications Of Glutamatergic Transmission In Rat Frontal Cortex. *Pharmacol Rep*. 2008 60(6):865-71.

Brink CB, Harvey BH, Brand L. Tianeptine: A Novel Atypical Antidepressant That May Provide New Insights Into The Biomolecular Basis Of Depression. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006 1:29-41.

5 Ceyhan M, Kayir H, Uzbay IT. Investigation Of The Effects Of Tianeptine And Fluoxetine On Pentylentetrazole-Induced Seizures In Rats. *J Psychiatr Res.* 2005 39:191-6.

Deslandes A, Spedding M. Use Of Tianeptine In The Production Of Medicaments To Treat Neurodegenerative Pathologies. US 6,599,896. 2003.

10 Fuchs E, Czéh B, Michaelis T, De Biurrun G, Watanabe T, Frahm J. Synaptic Plasticity And Tianeptine: Structural Regulation. *Eur Psychiatry.* 2002 17 Suppl 3:311-7.

Guzman H, Popov A, Rammeloo T, Joachim L, Remenar J, Saoud J, Tawa M. Tianeptine Sulfate Salt Forms And Methods Of Making And Using The Same. *Wo/2010/051239.* 2009.

15 Huet De Barochez B, Wuthrich P. Matrix Tablet Allowing The Prolonged Release Of The Sodium Salt Of Tianeptine After Administration By The Oral Route. US 5,888,542. 1999.

Kasper S, Mcewen BS. Neurobiological And Clinical Effects Of The Antidepressant Tianeptine. *CNS Drugs* 2008 22:15-26.

20 Kole MH, Swan L, Fuchs E. The Antidepressant Tianeptine Persistently Modulates Glutamate Receptor Currents Of The Hippocampal CA3 Commissural Associational Synapse In Chronically Stressed Rats. *Eur J Neurosci.* 2002 16(5):807-16.

25 Kuroda Y, Mcewen BS. Effect Of Chronic Restraint Stress And Tianeptine On Growth Factors, Growth-Associated Protein-43 And Microtubule-Associated Protein 2 Mrna Expression In The Rat Hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998 59:35-9.

30 Labrid C, Moleyre J, Poignant JC, Malen C, Mocaer E, Kamoun A. Structure-Activity Relationships Of Tricyclic Antidepressants, With Special Reference To Tianeptine. *Clin Neuropharmacol.* 1988 11 Suppl 2:S21-31.

Maksay G, Nemes P, Vineze Z, Biró T. Synthesis of (nor)tropine (di)esters and allosteric modulation of glycine receptor binding. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008 16: 2086-2092.

5 Mcewen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, Fuchs E. The Neurobiological Properties Of Tianeptine (Stablon): From Monoamine Hypothesis To Glutamatergic Modulation. *Mol Psychiatry*. 2010 15:237-49.

10 Oluyomi AO, Datla KP, Curzon G. Effects Of The (+) And (-) Enantiomers Of The Antidepressant Drug Tianeptine On 5-HTP-Induced Behaviour. *Neuropharmacology*. 1997 36:383-7.

Plaisant F, Dommergues MA, Spedding M, Cecchelli R, Brillault J, Kato G, Muñoz C, Gressens P. Neuroprotective Properties Of Tianeptine: Interactions With Cytokines. *Neuropharmacology*. 2003 44(6):801-9.

15 Reagan LP, Hendry RM, Reznikov LR, Piroli GG, Wood GE, Mcewen BS, Grillo CA. Tianeptine Increases Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression In The Rat Amygdala. *Eur J Pharmacol*. 2007 565:68-75.

20 Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, Haganir RL, Spedding M, Roth BL, Mcewen BS, Greengard P. Involvement Of AMPA Receptor Phosphorylation In Antidepressant Actions With Special Reference To Tianeptine. *Eur J Neurosci*. 2007 26(12):3509-17.

Uzbay TI, Kayir H, Ceyhan M. Effects Of Tianeptine On Onset Time Of Pentylentetrazole-Induced Seizures In Mice: Possible Role Of Adenosine A1 Receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2007 32: 412-6.

25 Uzbay TI. Tianeptine: Potential Influences On Neuroplasticity And Novel Pharmacological Effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 32: 915-24.

Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: A Review Of Its Use In Depressive Disorders. *CNS Drugs*. 2001 15:231-59.

30 Zoladz PR, Park CR, Muñoz C, Fleshner M, Diamond DM. Tianeptine: An Antidepressant With Memory-Protective Properties. *Curr Neuropharmacol*. 2008 :311-21

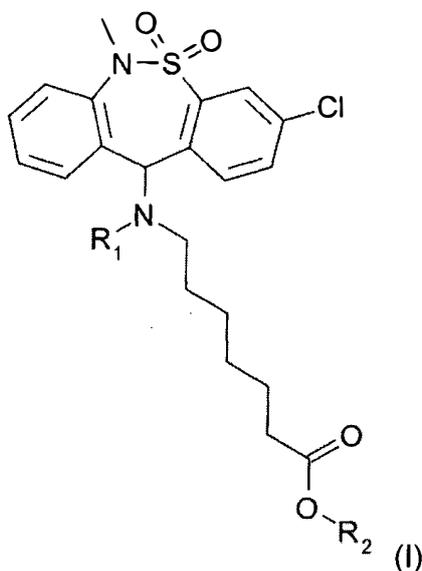
Embora seja um composto versátil, os estudos e desenvolvimentos de derivados são restritos a ésteres alquílicos somente, não sendo conhecidos estudos mais aprofundados sobre a substituição por demais grupos e em outras regiões da molécula.

- 5 Com base nessa lacuna do estado da técnica, a presente invenção apresenta derivados N-alquil e N-alquenil de tianeptina, com atividade antitumoral e/ou para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

### Sumário da Invenção

- 10 Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona derivados N-alquenil de tianeptina, úteis como antitumorais e/ou para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

É um objeto da presente invenção um derivado de tianeptina de acordo com a estrutura (I) abaixo:

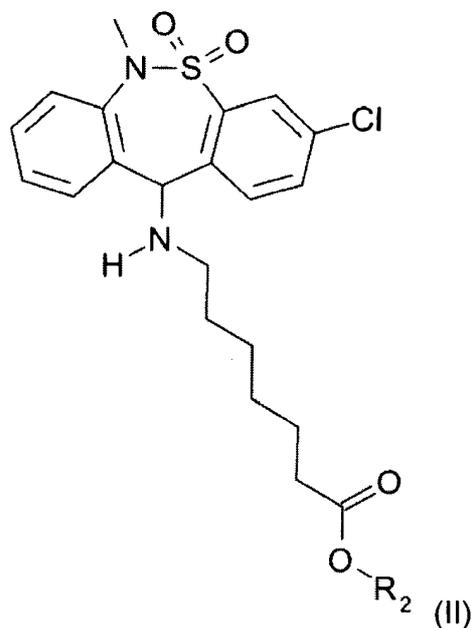


onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8.

- 20 É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparo de um derivado de tianeptina de fórmula (I) descrita acima, onde o processo compreende a etapa de reagir uma tianeptina de fórmula (II):



onde R<sub>2</sub> é hidrogênio ou um grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
com um haleto de fórmula (III):

5

X-R<sub>1</sub> (III)

onde X é Cl, Br, I;

R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquenil, ramificado ou não.

É um adicional objeto da presente invenção o uso de um derivado de tianeptina de fórmula (I) descrita acima na preparação de um medicamento antitumoral e/ou para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

10

É um adicional objeto da presente invenção uma composição farmacêutica antitumoral e/ou para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, referida composição compreendendo um derivado de tianeptina de fórmula (I) acima em um veículo farmacêuticamente aceitável.

15

Esses e outros objetos da invenção serão melhor explicados com base na descrição detalhada a seguir.

### **Breve Descrição das Figuras**

Figura 1 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Tianeptina.

20

Figura 2 - Espectro de infravermelho (IV) da Tianeptina extraída com THF.

Figura 3 - RMN de NANT03

Figura 4 - IV de NANT03.I vs. IV Tianeptina

5 Figura 5. Espectro total de massas de NANT03.

Figura 6. Espectro de massas ampliado das regiões 480-492 de NANT03.

Figura 7. Efeitos do tratamento com Tianeptina e NANT03 sobre a viabilidade celular em culturas de células de tumor cerebral do tipo glioblastoma (linhagem U138-MG). O composto foi testado nas seguintes doses: 0 (grupo controle); 1, 10 e 30  $\mu\text{M}$ . As células foram cultivadas por 2 dias na presença dos compostos e a proliferação celular foi avaliada utilizando-se o ensaio de redução do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium brometo (MTT). Os resultados estão expressos através de média  $\pm$  erro padrão (N = 3).  
10  
15 As diferenças entre os grupos estão expressas através de: \* $p < 0.05$  (Teste T).

Figura 8. Efeitos do tratamento com Tianeptina e NANT03 sintetizado pela Neuroassay sobre a viabilidade celular em culturas de células de tumor cerebral do tipo glioblastoma (linhagem U138-MG). O composto foi testado nas seguintes doses: 0 (grupo controle); 1, 10 e 30  $\mu\text{M}$ . As células foram cultivadas por 2 dias na presença dos compostos e a proliferação celular foi avaliada utilizando-se o ensaio de redução do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium brometo (MTT). Os resultados estão expressos como percentual do controle através de média  $\pm$  erro padrão (N = 3). As diferenças entre os grupos estão expressas através de: \* $p < 0.05$  (Teste T).  
20

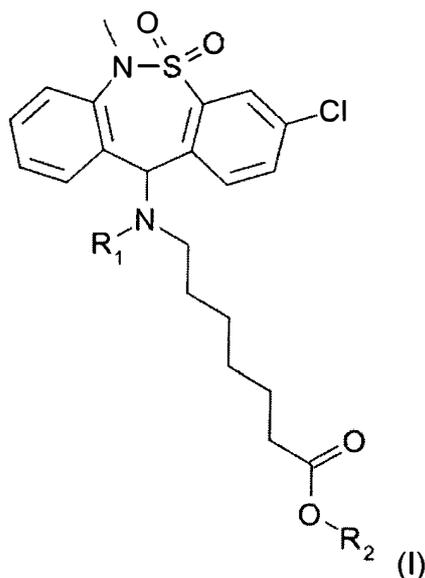
25 Figura 9. NANT03 diminui a secreção de BDNF pelas células de glioma do tipo U138-MG na dose de 30 $\mu\text{M}$ . Os níveis de BDNF no meio de cultura foram medidos por ELISA; n=3; \*\*  $P < 0.01$  comparado as células controle.

### **Descrição Detalhada da Invenção**

Os exemplos aqui mostrados têm o intuito apenas de ilustrar algumas das inúmeras formas de realizar a invenção. Portanto, eles devem ser encarados de forma ilustrativa, e não restritiva.

#### Derivados de Tianeptina

- 5 Os derivados de tianeptina da presente invenção são derivados N-alquil e N-alquenil de acordo com a fórmula (I):



onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

- 10 R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8.

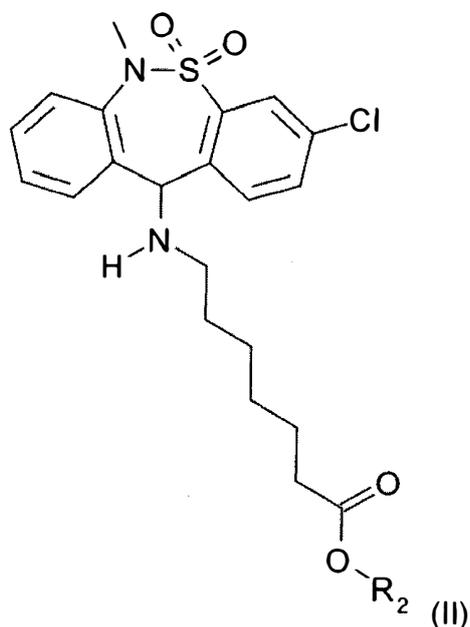
Grupos alquil adequados para uso na presente invenção incluem, sem limitações, metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil.

- 15 Grupos alquilenos adequados incluem, sem limitações, 3-propenil, 4-buten-1-il, 4-buten-2-il.

Preferencialmente R1 é 3-propenil e R2 é hidrogênio.

#### Processo de Preparo

- 20 O processo de preparo de derivados de acordo com a presente invenção baseia-se na reação de alquilação de aminas, e pode ser descrita como um processo que compreende uma etapa de reagir uma tianeptina de fórmula (II):



onde R<sub>2</sub> é hidrogênio ou um grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,  
com um haleto de fórmula (III):



5 onde X é Cl, Br, I;

R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquenil, ramificado ou não.

A reação se processa na presença de uma base fraca, como por exemplo bicarbonato de sódio NaHCO<sub>3</sub>. O produto da reação sofre ainda etapas de purificação comuns do estado da técnica.

#### 10 Composição Farmacêutica

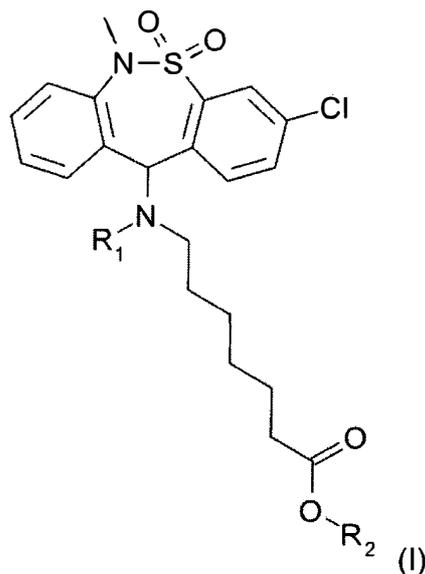
Os compostos da presente invenção quando em contato com células tumorais, como por exemplo células de tumor cerebral do tipo glioblastoma (linhagem U138-MG), é capaz de diminuir a viabilidade celular, apresentando assim atividade antitumoral.

15 Além disso, os compostos da presente invenção são capazes de diminuir a expressão do biomarcador BDNF, que está relacionado a diversos tipos de tumores e também a distúrbios psiquiátricos, como distúrbio bipolar, depressão, esquizofrenia.

Por essa razão, uma composição farmacêutica compreendendo os derivados da presente invenção é útil no tratamento de tumores e distúrbios psiquiátricos.

Assim, a composição farmacêutica da presente invenção compreende:

- 5 a) derivados N-alkil e N-alkenil de acordo com a fórmula (I):



onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; e

- 10 b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

### Exemplo 1 - Extração de Tianeptina (STABLON)

Os comprimidos de Stablon foram macerados e Tetrahydrofurano (THF) foi adicionado a um recipiente adequado. A solução foi mantida em agitação por 15 minutos. A solução foi filtrada em funil de Büchner com vácuo em kitassato. THF destilado em rotavapor. O produto final no balão foi a tianeptina, como pode-se ver pela análise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (Figura 1) e Infravermelho (IV) (Figura 2).

### Equipamentos

20 - RMN <sup>1</sup>H: As análises de RMN foram realizadas em aparelhos Varian Inova. Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 300MHz em tubos de 5mm de diâmetro.

- Infravermelho: As análises de absorção no infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Varian 640-IR FT-IR pela técnica ATR.

- Extração de solventes: Rotoevaporador Büchi.

- Cromatógrafo gasoso: GC 2010S da Shimadzu

5 - Espectrômetro de massas por Impacto Eletrônico: GCMS-QP2010S 70 eV com faixa de varredura de 50 - 700 (m/z)

### **Exemplo 2 – Reação de Tianeptina + 1-bromopropeno (NANT03)**

#### *Reação de N-alquilação*

Em um balão juntou-se 0,422g de tianeptina, 0,08 ml de bromopropeno e  
10 0,08g de NaHCO<sub>3</sub>. A tianeptina é dissolvida em 20ml metanol. Em sistema de refluxo com agitação e aquecimento a 65°C. A reação foi mantida por aproximadamente 25 horas. Em seguida purificou-se em coluna de sílica com separação das frações por diclorometano, diclorometano + acetado de etila, acetato de etila e etanol. As frações obtidas foram analisadas por RMN e IV.

#### 15 **NANT03**

As reação de n-alquilação de tianeptina e bromopropeno resultaram no produto Ácido 7-[(3-cloro-6-metil-5,5-dioxo-6,11-diidrodibenzo[c,f]-[1,2]tiazepin-11-il)N-alilamino]heptanóico, aqui denominado de NANT03.

#### **Exemplo 3 - Cultivo celular**

20 A linhagem celular de glioma, U138, foi obtida do *American Type Culture Collection* (ATCC; Rockville, Marylan, EUA). As células cresceram e foram mantidas em frascos estéreis de 25cm<sup>2</sup> com meio de cultura DMEN-High Glucose 15% FBS. As células foram conservadas em incubadora à temperatura de 37°C, com umidade relativa mínima de 95% com atmosfera de  
25 5% de CO<sub>2</sub>.

#### **Determinação da viabilidade celular**

A viabilidade celular foi determinada pelo Método do MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5difeniltetrazolio brometo).

30 As células de tumor cerebral do tipo glioblastoma (linhagem U138-MG) foram cultivadas em placas de 96 poços numa concentração de 4x10<sup>3</sup> células por poço em meio de cultura DMEN-High Glucose 15% FBS por 24 horas.

Passado este período, o meio foi descartado e acrescentou-se 100µL de meio com 10% de FCS contendo o Tianeptina ou NANT03 nas concentrações de 1µM, 10µM e 30µM.

Após 48h, o meio de cultura foi coletado e armazenado a -80°C para posterior análise de BDNF e NGF. Em cada poço, adicionou-se 100µL de uma solução com meio de cultura e MTT (Sigma Aldrich, Brasil) na concentração de 5mg/mL. A placa ficou em incubação durante 4 horas à 37°C. Em seguida, o meio foi cuidadosamente removido dos poços, deixou-se a placa em temperatura ambiente cerca de 30 minutos até que ela estivesse completamente seca. Depois, adicionou-se 50µL de dimetil sulfóxido (DMSO) em cada poço e fez-se imediatamente a leitura em leitor de ELISA no comprimento de onda de 492nm.

Os resultados mostrados nas Figuras 7 e 8 deixam claro que a administração do derivado de tianeptina da presente invenção conseguiu proporcionar uma redução na viabilidade celular de maneira estatisticamente significativa quando comparado com o controle e com a tianeptina, evidenciando assim um efeito antitumoral.

#### **Quantificação dos níveis de BDNF**

Os níveis de BDNF secretados pelas células foram medidos através de um kit anti-BDNF do tipo *sandwich-ELISA* (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon, Temecula, CA, USA).

Os resultados mostrados na Figura 9 deixam claro que a administração do derivado de tianeptina da presente invenção proporcionou uma redução estatisticamente significativa da secreção de BDNF quando comparado com o controle e com a tianeptina. Considerando que BDNF é um biomarcador importante em diversas doenças, dentre elas diversos tipos de câncer e distúrbios psiquiátricos, os resultados aqui apresentados sugerem a utilidade dos compostos da presente invenção no tratamento de diversos tipos de câncer e distúrbios psiquiátricos.

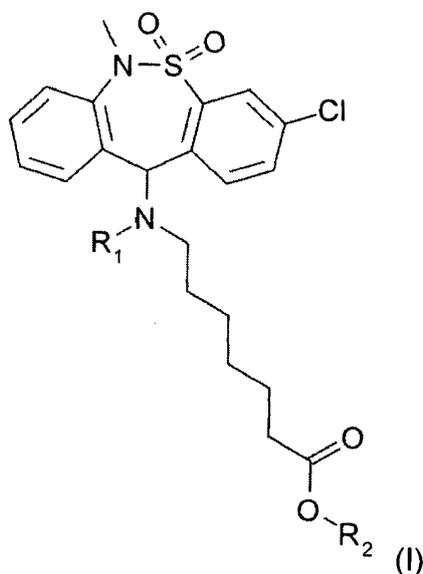
#### **Análise estatística**

Os resultados representam 3 experimentos independentes realizados em triplicata e são expressos em média  $\pm$  e.p.. Utilizou-se teste t de Student para comparações com o grupo controle e ANOVA de uma via com pos-hoc LSD para comparações entre todos os grupos.  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Os versados na arte imediatamente valorizarão os ensinamentos da presente invenção e entenderão que pequenas variações na forma de concretizar o conceito inventivo exemplificado acima serão imediatamente viabilizadas pela presente descrição, devendo ser consideradas dentro do escopo da invenção e das reivindicações anexas.

### Reivindicações

1. Derivado de tianeptina caracterizado por possuir estrutura de acordo com a fórmula (I):



5 onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

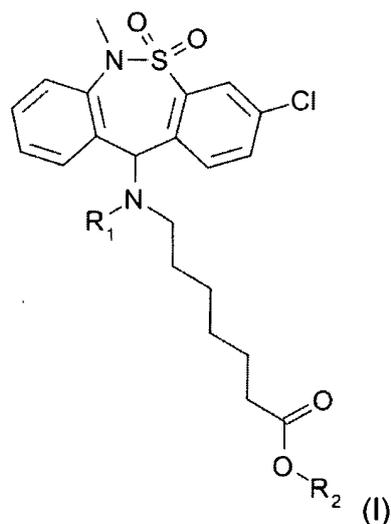
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8.

2. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R1 ser 3-propenil.

10 3. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R1 ser 3-propenil e R2 ser hidrogênio.

4. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser útil no tratamento de tumores e distúrbios psiquiátricos.

15 5. Processo de preparo de derivado de tianeptina de acordo com a fórmula (I):

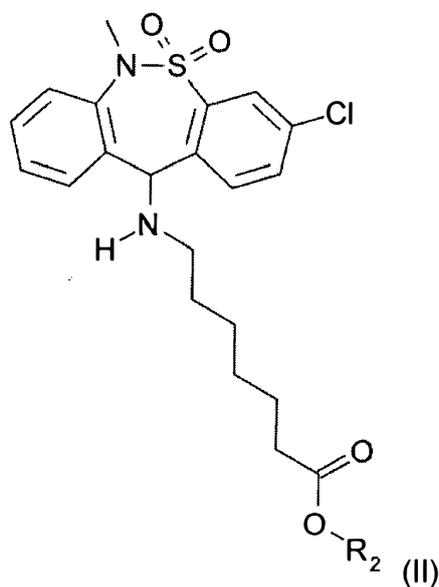


onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; caracterizado por

5 compreender a etapa de reagir uma tianeptina de fórmula (II):



onde R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8,

com um haleto de fórmula (III):



10

onde X é Cl, Br, I;

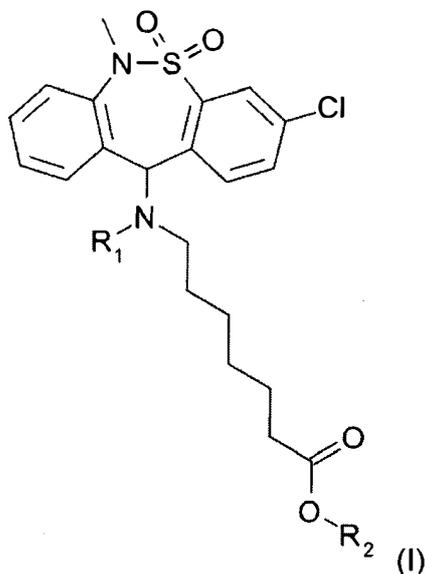
R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela reação se processar na presença de uma base fraca.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela base fraca ser  $\text{NaHCO}_3$ .

5 8. Composição farmacêutica para o tratamento de tumores e/ou de distúrbios psiquiátricos caracterizada por compreender:

a) derivados N-alkil e N-alquenil de acordo com a fórmula (I):



onde:

10 R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

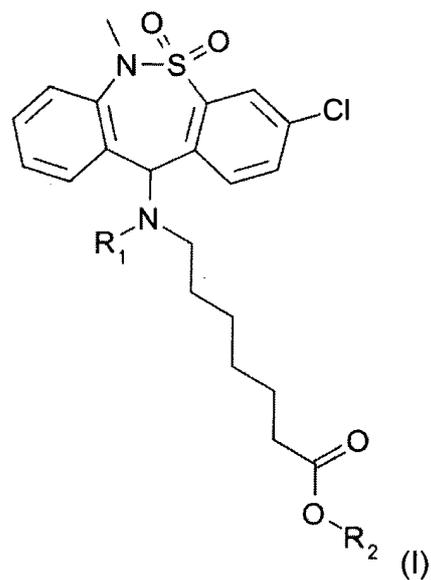
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; e

b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por R1 ser 3-propenil.

15 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por R1 ser 3-propenil e R2 ser hidrogênio.

11. Uso de derivados N-alkil e N-alquenil de fórmula (I):



onde:

R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

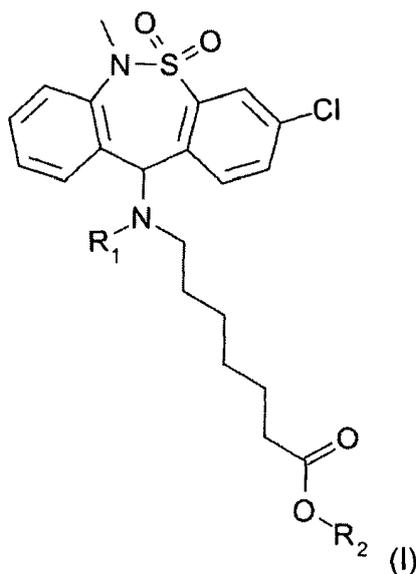
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8,

5 caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de tumores e/ou de distúrbios psiquiátricos.

## REIVINDICAÇÕES MODIFICADAS

Recebidas pela Secretaria Internacional no dia 12 de dezembro de 2012 (12.12.2012)

1. Derivado de tianeptina **caracterizado** por possuir estrutura de acordo com a fórmula (I):



5 onde:

R1 é C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

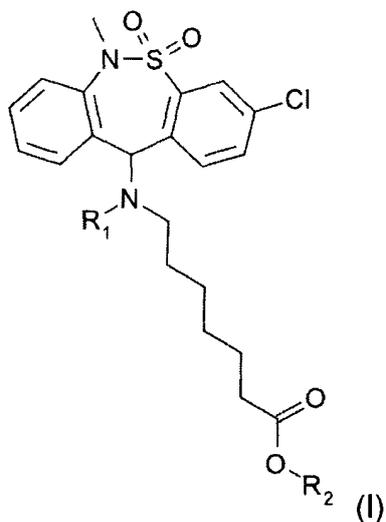
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8.

2. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R1 ser 3-propenil.

10 3. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por R1 ser 3-propenil e R2 ser hidrogênio.

4. Derivado de tianeptina, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser útil no tratamento de tumores e distúrbios psiquiátricos.

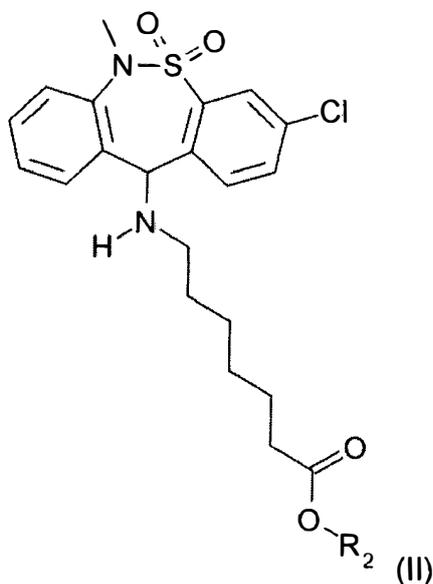
15 5. Processo de preparo de derivado de tianeptina de acordo com a fórmula (I):



onde:

R1 é C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; **caracterizado** por  
 5 compreender a etapa de reagir uma tianeptina de fórmula (II):



onde R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8,  
 com um haleto de fórmula (III):



10

onde X é Cl, Br, I;

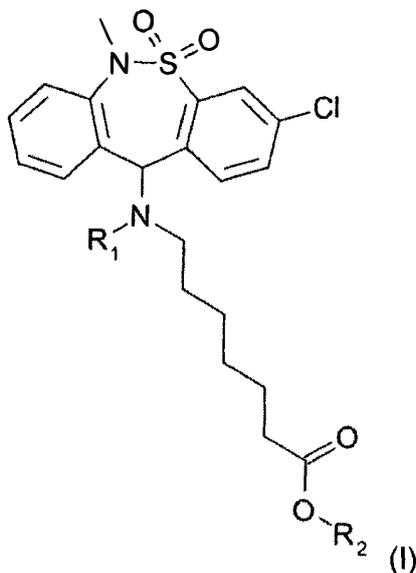
R1 é C1-C6 alquenil, ramificado ou não.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pela reação se processar na presença de uma base fraca.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pela base fraca ser  $\text{NaHCO}_3$ .

5 8. Composição farmacêutica para o tratamento de tumores e/ou de distúrbios psiquiátricos **caracterizada** por compreender:

a) derivados N-alquenil de acordo com a fórmula (I):



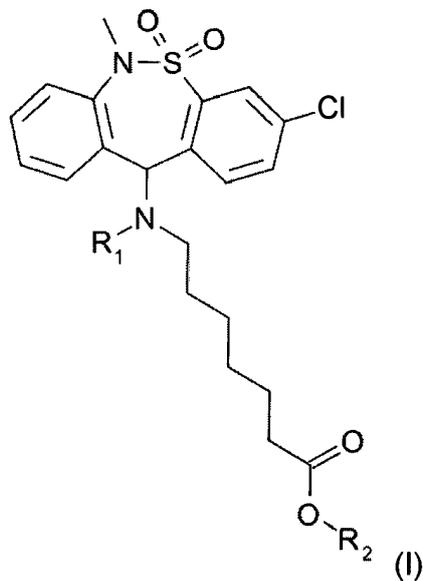
onde:

10 R1 é C1-C6 alquenil, ramificado ou não;  
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; e  
b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** por R1 ser 3-propenil.

15 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** por R1 ser 3-propenil e R2 ser hidrogênio.

11. Uso de derivados N-alquenil de fórmula (I):



onde:

R1 é C1-C6 alquenil, ramificado ou não;

R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8,

5 **caracterizado** por ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de tumores e/ou de distúrbios psiquiátricos.

FIGURAS

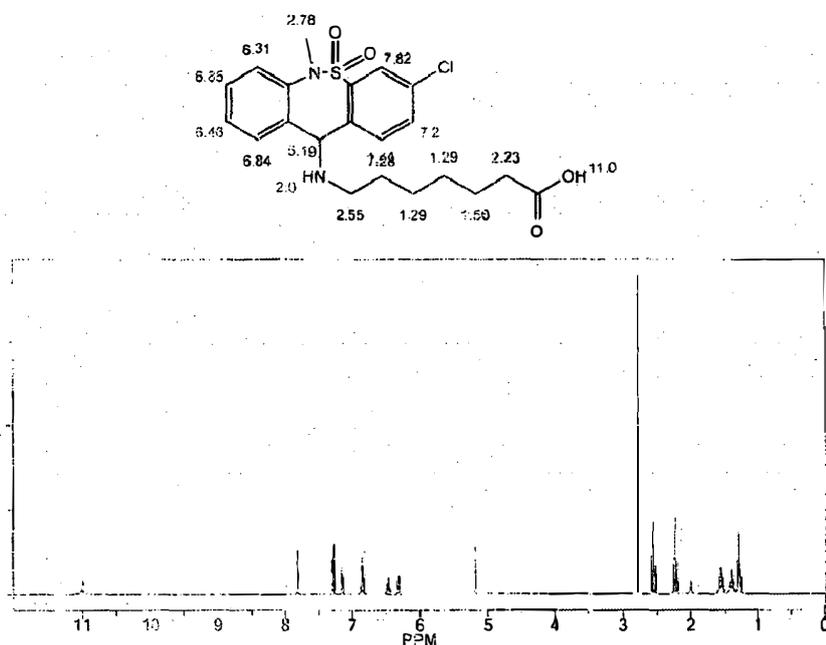


Figura 1

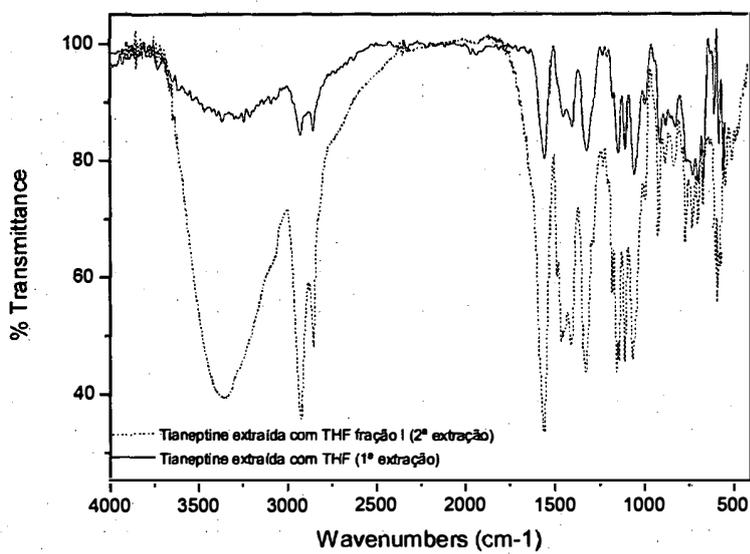


Figura 2

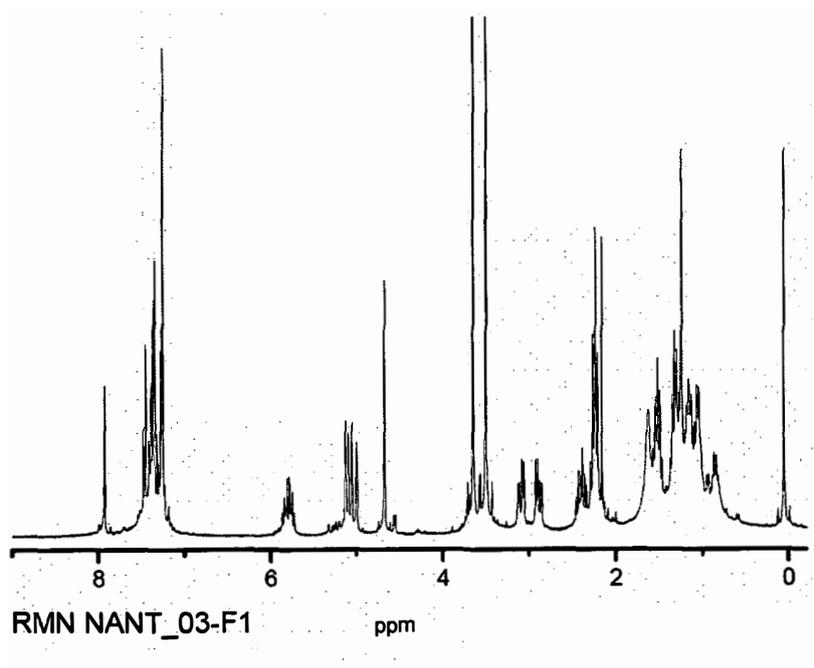


Figura 3

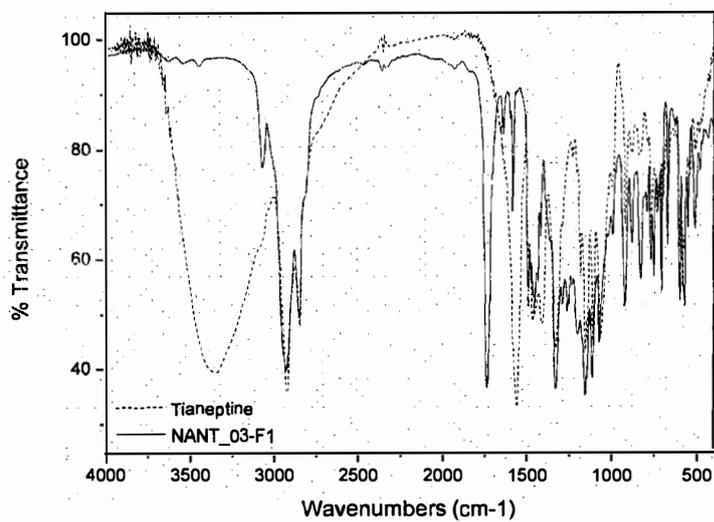


Figura 4

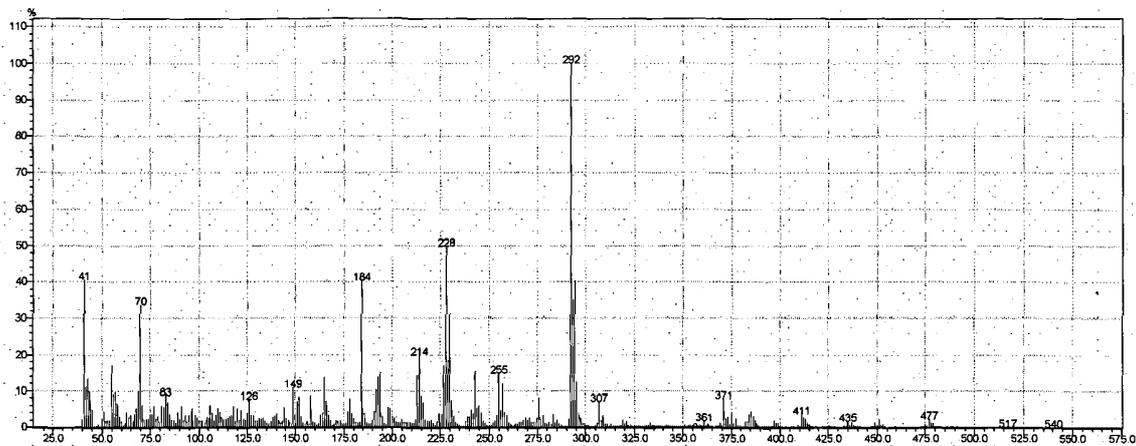


Figura 5

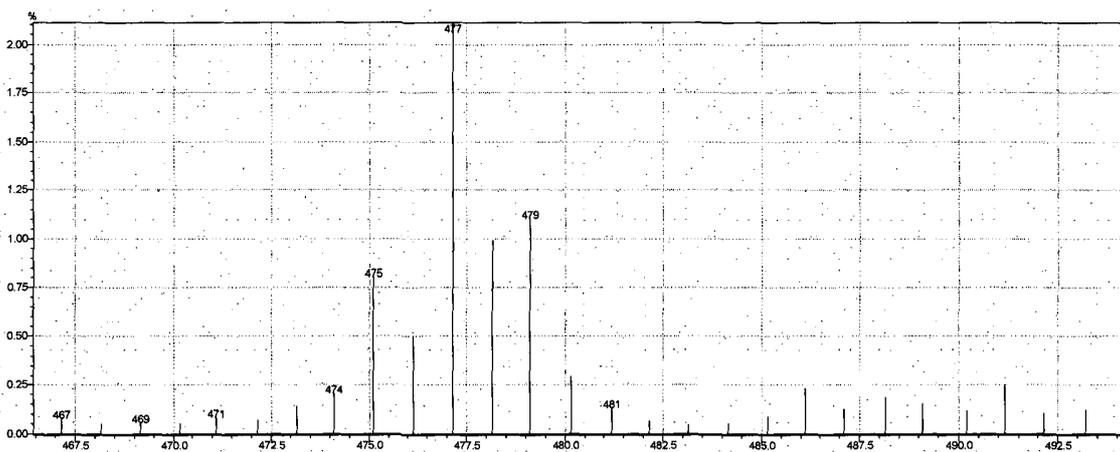
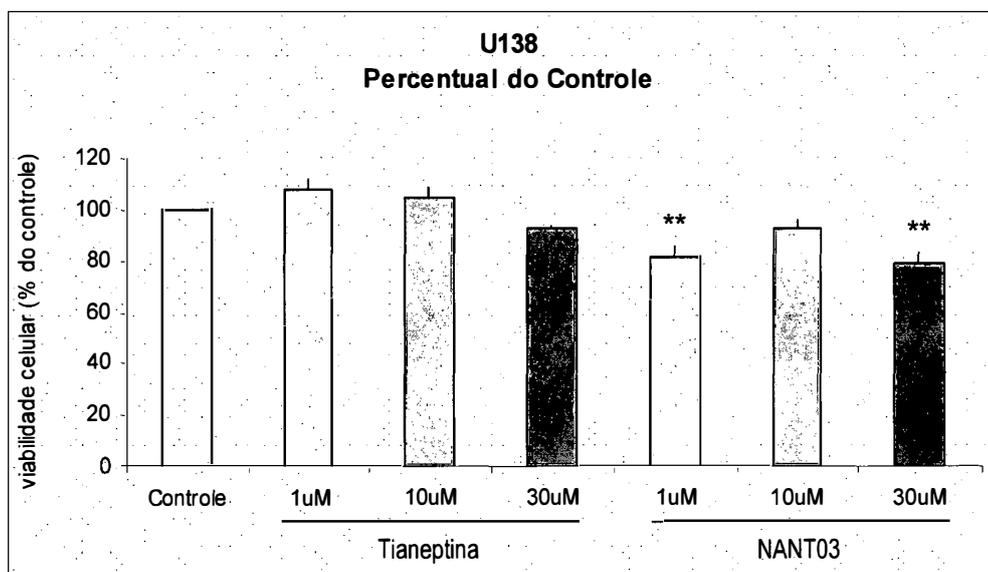
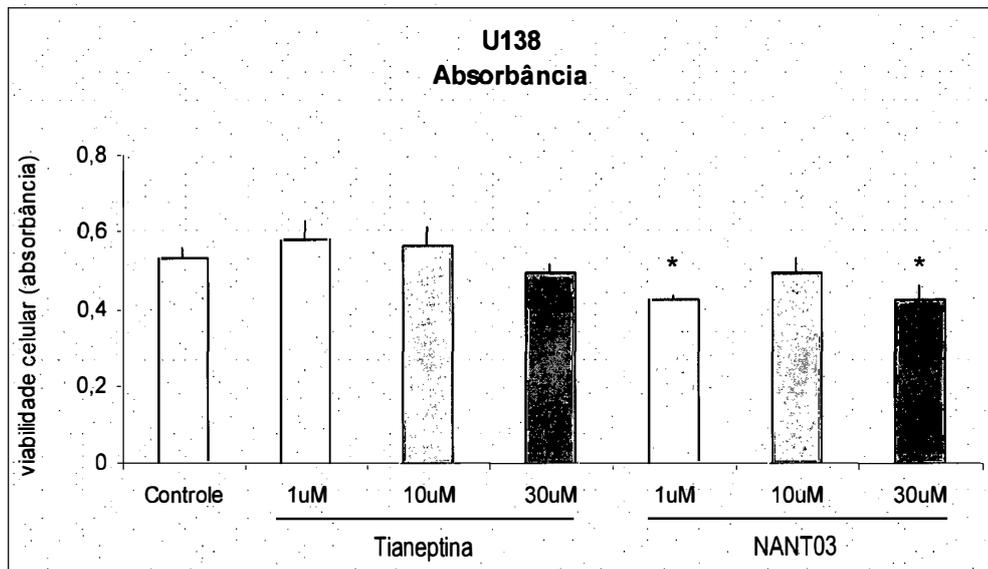
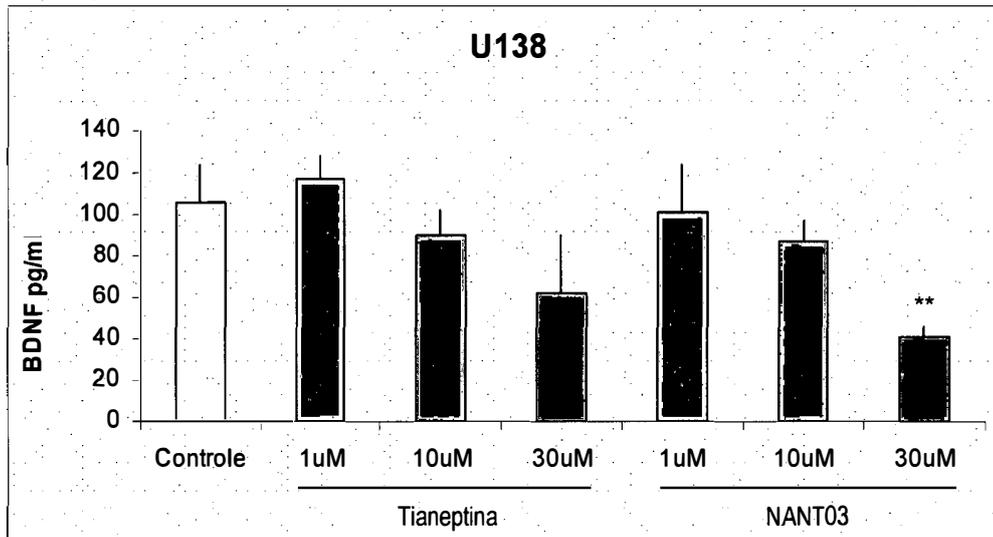


Figura 6





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000313

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D281/12 (2006.01), A61K31/554 (2006.01), C07D281/02 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/24 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P25/08 (2006.01), A61P25/22 (2006.01), A61P35/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D281/12. C07D281/02. A61K31/554. A61K31/55. A61P25

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

EPOQUE (EPODOC e MEDLINE): DIALOG (B302, B355, B399, B445, B447, B452, B453)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPOQUE (EPODOC e MEDLINE): DIALOG (B302, B355, B399, B445, B447, B452, B453)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2104728 A1 (SCIENCE UNION CIE ) 21 April 1972 (1972-04-21) the whole document -----	1 a 4 e 8 a 11
X	US 3758528 A ( RECH MEDICALE SOC DE) 11 September 1973 (1973-09-11) the whole document -----	1 a 4 e 8 a 11
X	US:3821249 A ( FR DE RECH MEDICALE SOC) 28 June 1974 (1974-06-28) the whole document -----	1 a 4, 8 a 11
X	SALVATORE, R.N., YOON, C.H., JUNG K.W. Synthesis of secondary amines. <i>Tetrahedron</i> , v. 57, p. 7785-7811, 2001. page 7786, Item 2.1.1.1- page 7802, 3.2.1.1	5 a 7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17/09/2012

Date of mailing of the international search report

311012

Name and mailing address of the ISA/

**INPI** INSTITUTO NACIONAL DA  
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
 Rua Sao Bento nº 1, 17º andar  
 CEP: 20030-900, Centro, Rio de Janeiro, RJ  
 +55 21 3037-3663

Facsimile de fax:

Authorized officer

Camila Valentim de Souza Lopes

+55 21 3037-3493/3742

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2012/000313

FR 2104728 A1	1972-04-21	BE 748032 A1	1970-09-28
		CH 522595 A	1972-06-30
		DE 2011806 A1	1970-10-15
		DE 2065635 A1	1974-09-05
		DE 2065636 A1	1974-12-19
		DK 133976 B	1976-08-23
		ES 377906 A1	1972-06-16
		FR 2037266 A1	1970-12-31
		FR 2104728 B1	1974-05-24
		FR 2104729 A1	1972-04-21
		GB 1269551 A	1972-04-06
		NL 7003429 A	1970-09-29
		NL 140526 B	1973-12-17
		NL 7314583 A	1974-01-25
		NL 154507 B	1977-09-15
		SE 368005 B	1974-06-17
		SE 402104 B	1978-06-19
-----	-----	-----	-----
US 3758528 A	1973-09-11	US 3821249 A	1974-06-28
-----	-----	-----	-----
US 3821249 A	1974-06-28	US 3758528 A	1973-09-11
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000313

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07D281/12 (2006.01), A61K31/554 (2006.01), C07D281/02 (2006.01), A61K31/55 (2006.01), A61P25/00 (2006.01), A61P25/24 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P25/08 (2006.01), A61P25/22 (2006.01), A61P35/00 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS RELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

C07D281/12. C07D281/02. A61K31/554. A61K31/55. A61P25

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

SINPI: Base de dados de patentes do INPI/BR: Periódicos Capes: PubMed: PatentScope

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPOQUE (EPODOC e MEDLINE): DIALOG (B302, B355, B399, B445, B447, B452, B453)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
X	FR 2104728 A1 (SCIENCE UNION CIE ) 21 abril 1972 (1972-04-21) documento inteiro	1 a 4 e 8 a 11
X	US 3758528 A ( RECH MEDICALE SOC DE ) 11 setembro 1973 (1973-09-11) documento inteiro	1 a 4 e 8 a 11
X	US 3821249 A ( FR DE RECH MEDICALE SOC ) 28 junho 1974 (1974-06-28) documento inteiro.	1 a 4, 8 a 11
X	SALVATORE, R.N., YOON, C.H., JUNG K.W. Synthesis of secondary amines. <i>Tetrahedron</i> , v. 57, p. 7785-7811, 2001. página 7786, item 2.1.1.1 e página 7802, item 3.2.1.1	5 a 7

Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C

Ver o anexo de famílias das patentes

\* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.  
 "E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional  
 "L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial  
 "O" documento referente à uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.  
 "P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.  
 "X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.  
 "Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.  
 "&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

17/09/2012

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

311012

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar

Nº de fax:

+55 21 3037-3663

Funcionário autorizado

Camila Valentim de Souza Lopes

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

**RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL**

Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional N°

PCT/BR2012/000313

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
FR 2104728 A1	1972-04-21	BE 748032 A1 CH 522595 A DE 2011806 A1 DE 2065635 A1 DE 2065636 A1 DK 133976 B ES 377906 A1 FR 2037266 A1 FR 2104728 B1 FR 2104729 A1 GB 1269551 A NL 7003429 A NL 140526 B NL 7314583 A NL 154507 B SE 368005 B SE 402104 B	1970-09-28 1972-06-30 1970-10-15 1974-09-05 1974-12-19 1976-08-23 1972-06-16 1970-12-31 1974-05-24 1972-04-21 1972-04-06 1970-09-29 1973-12-17 1974-01-25 1977-09-15 1974-06-17 1978-06-19
----- US 3758528 A -----	----- 1973-09-11 -----	----- US 3821249 A -----	----- 1974-06-28 -----
----- US 3821249 A -----	----- 1974-06-28 -----	----- US 3758528 A -----	----- 1973-09-11 -----