

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

(21) PI 1104695-3 A2



* B R P I 1 1 0 4 6 9 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/09/2011
(43) Data da Publicação: 02/09/2014
(RPI 2278)

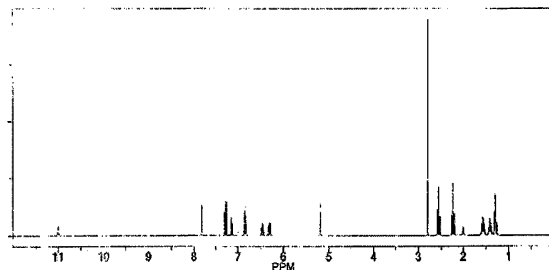
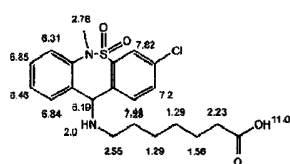
(51) Int.Cl.:
A61K 31/554
A61P 35/00

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

(73) Titular(es): NeuroAssay Pesquisas e Desenvolvimento,
Noddtech Indústria e Comércio de Produtos Químicos, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

(72) Inventor(es): Flavio Pereira Kapczinski, Leandra Franciscato
Campo, Maria Noemia Martins de Lima, Martina Blank, Rafael Roesler

(57) Resumo: Derivados de Tianeptina, Composições Farmacêuticas, Uso, e Processo para sua Produção A presente invenção proporciona derivados da tianeptina, em especial N-alkil e N-alkenil derivados, seu uso, composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e seu processo para sua produção. Os compostos derivados de tianeptina possuem aplicação potencial no tratamento de tumores e/ou em distúrbios psiquiátricos.



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 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 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 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 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-clorodibenzotiazepina e uma cadeia lateral aminoheptanóica. Pelo menos algumas de suas atividades biológicas dependem da presença da cadeia

aminocarboxílica, 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 recaptção 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 próinflamatórias 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
5 ação primário da Tianeptina é a influência da expressão de plasticidade sináptica via modulação da neurotransmissão glutamatérgica (Uzbay, 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.,
10 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.

15 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
20 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.

25 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
30 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, Huganir 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

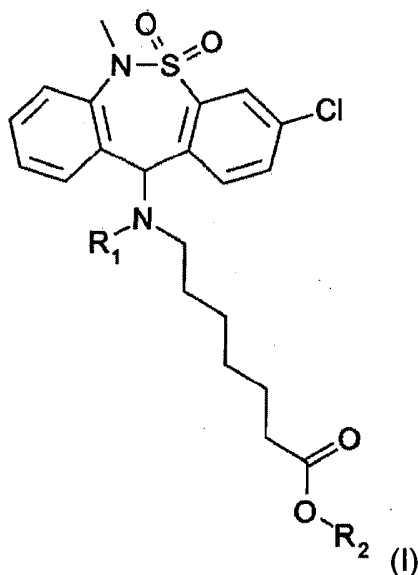
Embora seja um composto versátil, os estudos e desenvolvimentos de derivados são restritos a ésteres alquílicos somente, não sendo conhecidos estudos mais aprofundados sobre a substituição por demais grupos e em outras regiões da molécula.

- 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:



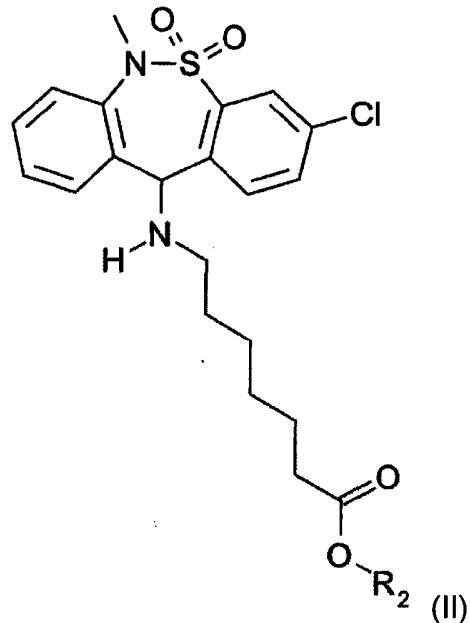
15

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

5



onde X é Cl, Br, I;

R₁ é C1-C6 alquil, C1-C6 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

20

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

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 μ 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 As diferenças entre os grupos estão expressas através de: * $p < 0.05$ (Teste T).
15

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 μ 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

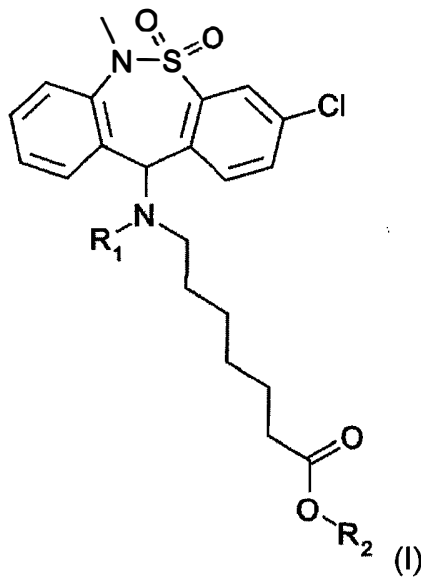
Figura 9. NANT03 diminui a secreção de BDNF pelas células de glioma do tipo U138-MG na dose de 30 μ M. Os níveis de BDNF no meio de cultura foram medidos por ELISA; n=3; ** $P < 0.01$ comparado as células controle.
25

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



onde:

R1 é C1-C6 alkil, C1-C6 alkenil, ramificado ou não;

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

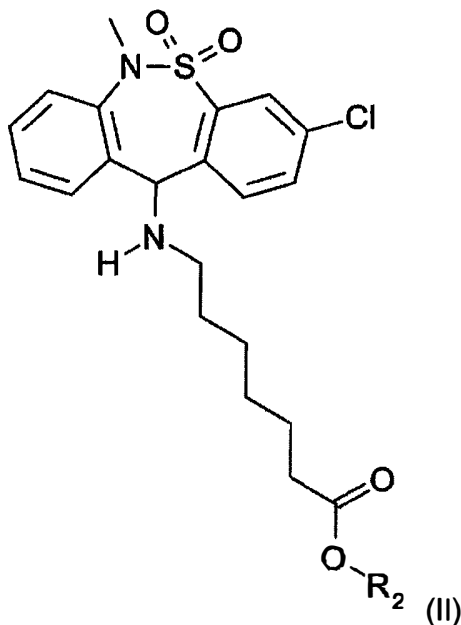
Grupos alkil adequados para uso na presente invenção incluem, sem limitações, metil, etil, propil, isopropil, n-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil.

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



5 onde X é Cl, Br, I;

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

A reação se processa na presença de uma base fraca, como por exemplo bicarbonato de sódio NaHCO₃. O produto da reação sofre ainda etapas de purificação comuns do estado da técnica.

10 Composição Farmacêutica

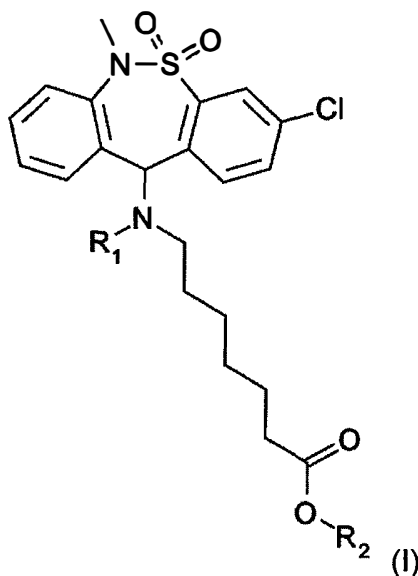
Os compostos da presente invenção quando em contato com células tumorais, como por exemplo células de tumor cerebral do tipo glioblastoma (linhagem U138-MG), é capaz de diminuir a viabilidade celular, apresentando assim atividade antitumoral.

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 ¹H: 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 NaHCO₃. 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, Maryland, EUA)*. As células cresceram e foram mantidas em frascos estéreis de 25cm² 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 CO₂.

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 4x10³ 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.

5 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
10 completamente seca. Depois, adicionou-se 50µL de dimetil sulfoxido (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
15 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
20 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
25 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
30 câncer e distúrbios psiquiátricos.

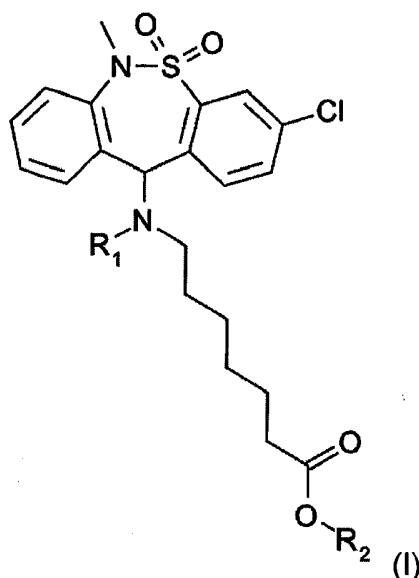
Análise estatística

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;

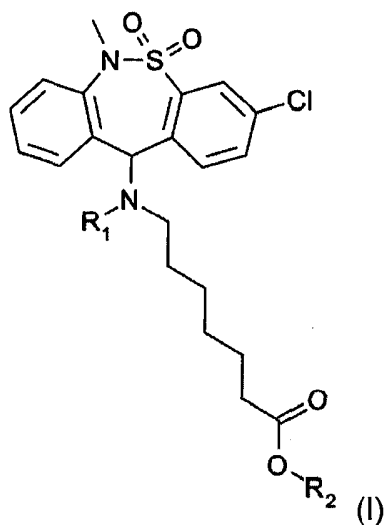
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8.

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.

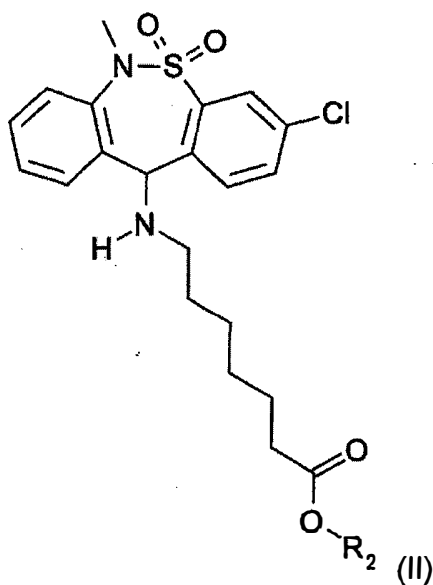
15 5. Processo de preparo de derivado de tianeptina de acordo com a fórmula (I):



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;

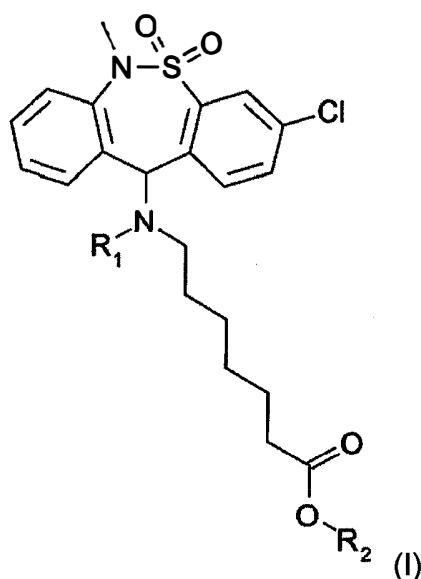
R1 é C1-C6 alquil, C1-C6 alquenil, ramificado ou não.

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 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-alkenil de acordo com a fórmula (I):



onde:

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

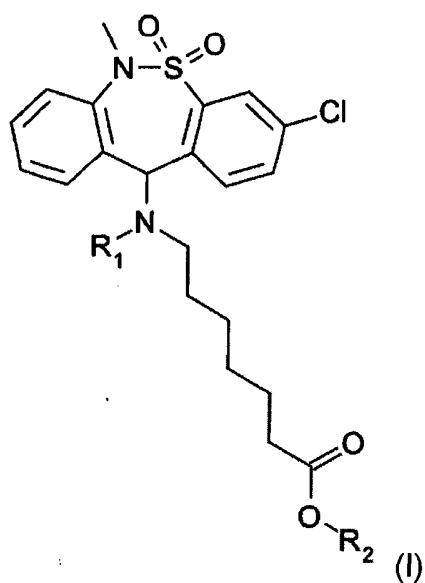
R2 é hidrogênio ou um grupo alquil C1-C8; e

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-alkenil 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.

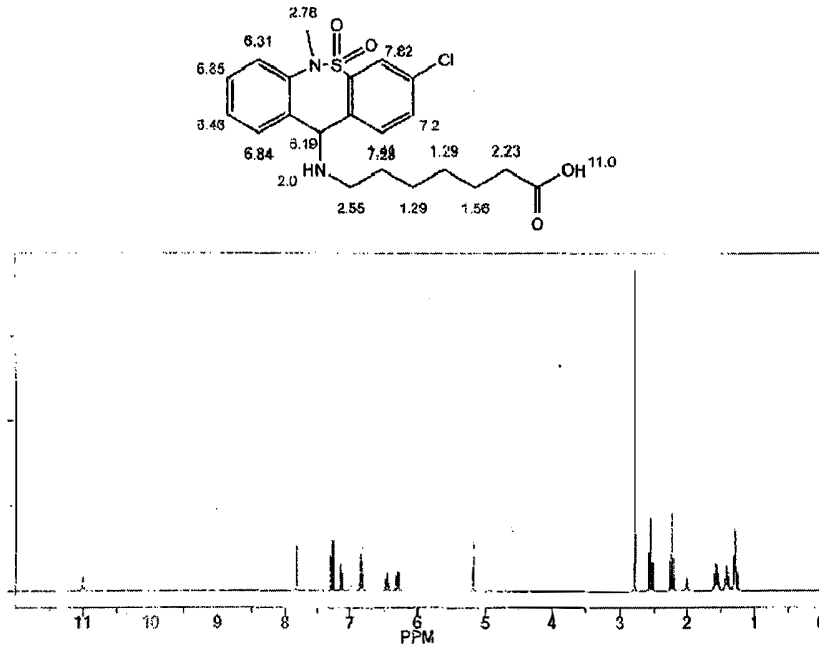


Figura 1

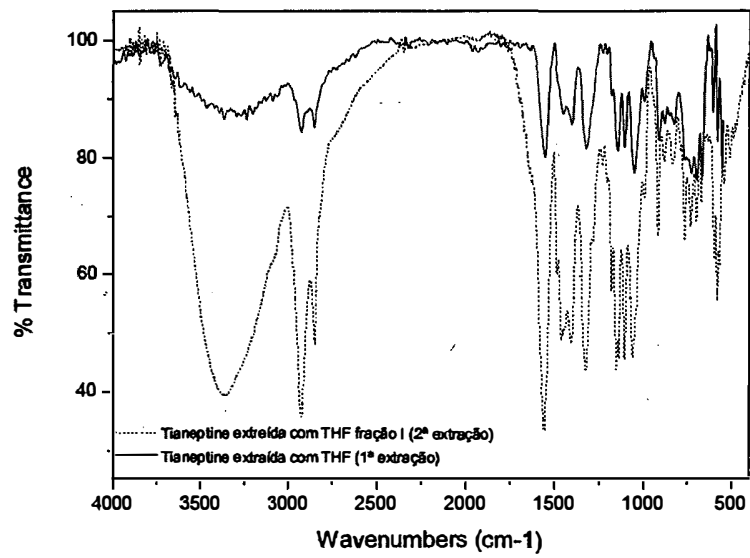


Figura 2

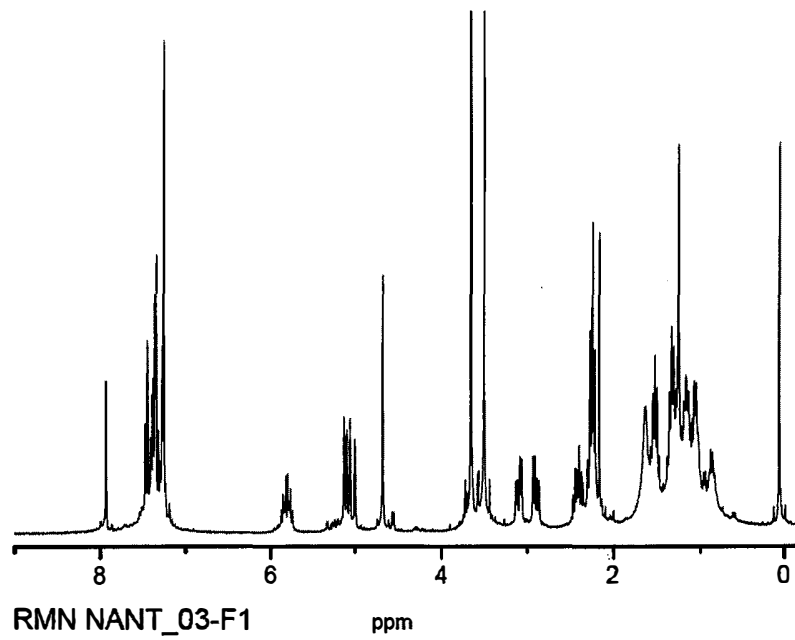


Figura 3

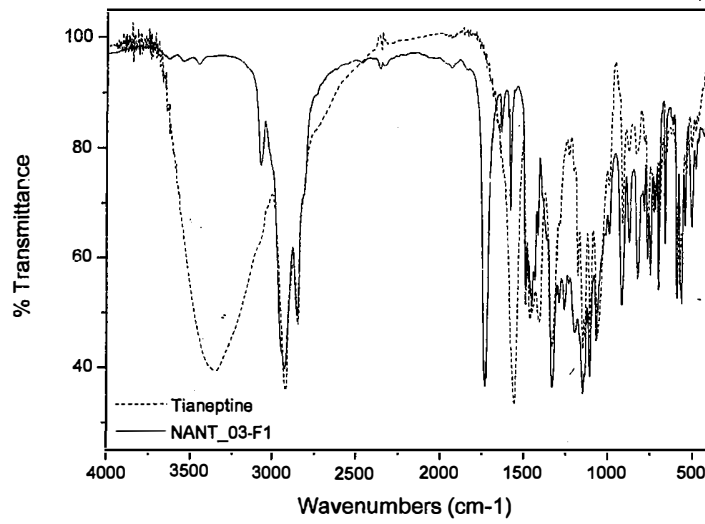


Figura 4

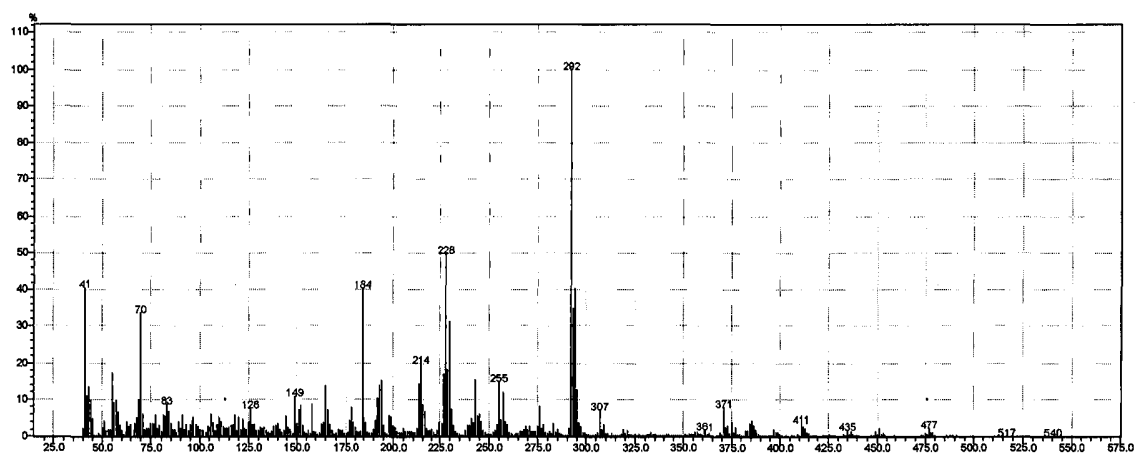


Figura 5

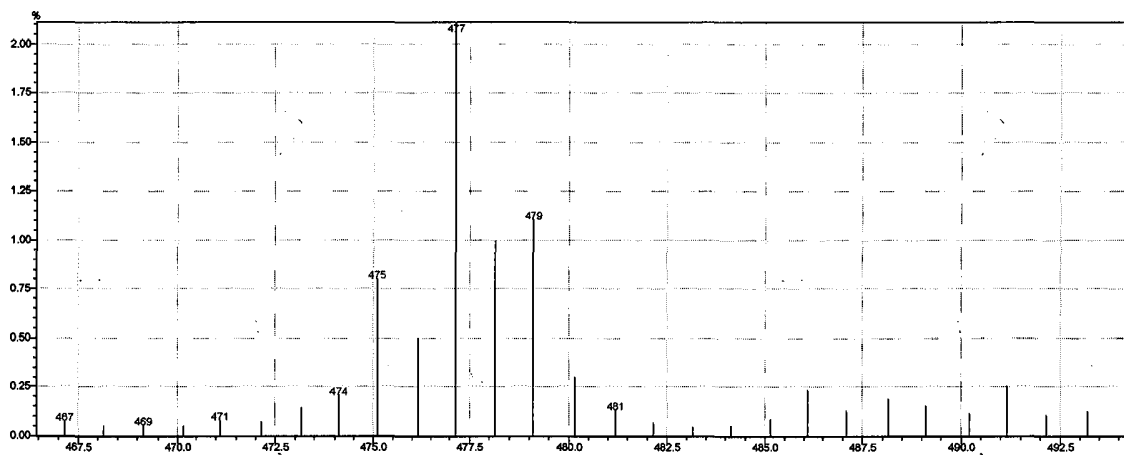
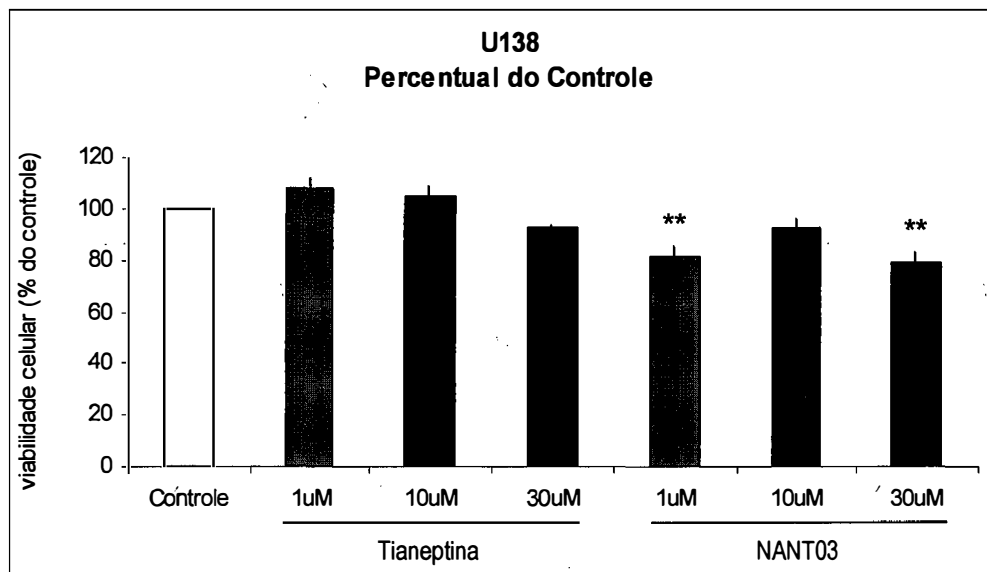
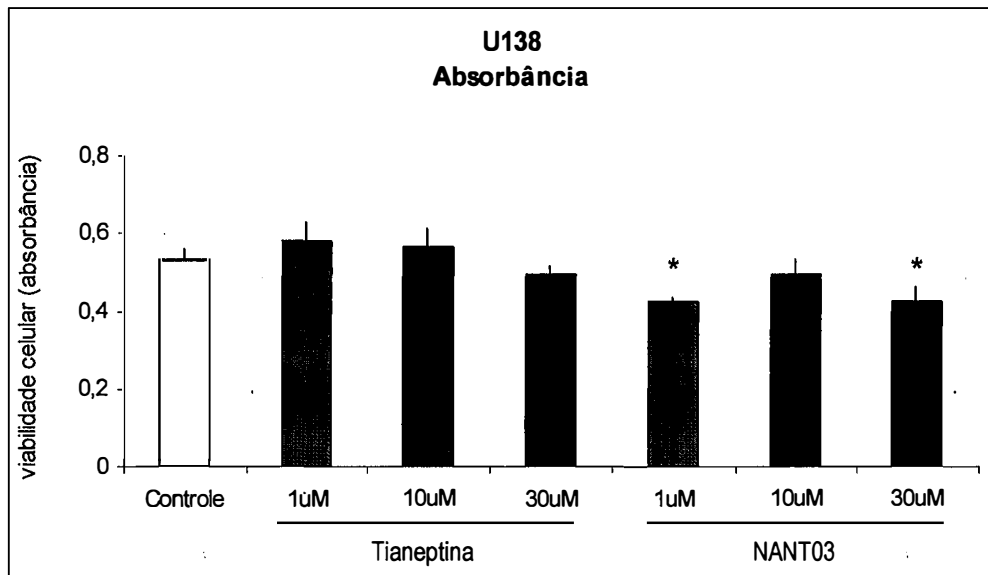
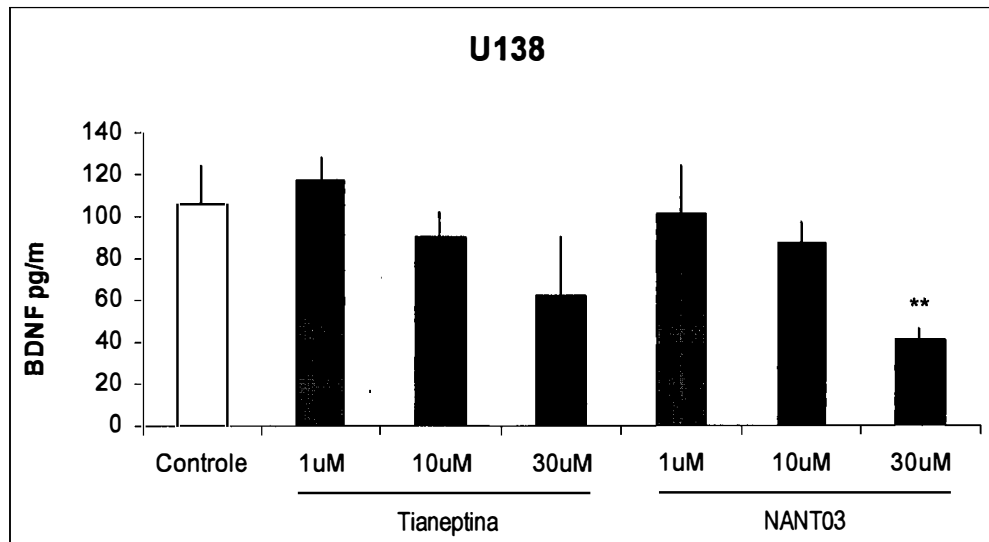


Figura 6





Resumo

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

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

10