



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0921596-4 B1



(22) Data do Depósito: 13/11/2009

(45) Data de Concessão: 26/10/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE 4-[2-(2-FLUORFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA, COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E USO RELACIONADOS

(51) Int.Cl.: C07D 211/22; A61K 31/4409; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/11/2008 US 61/114,541.

(73) Titular(es): THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC.

(72) Inventor(es): LORI JEAN PATTERSON; ERIC STANGEÇAND; SHEILA ZIPFEL; DANIEL D. LONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2009064308 de 13/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/056941 de 20/05/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/05/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS DE 4 - [2 - (2 -FLUORFENOXIMETIL) FENIL] PIPERIDINA. A invenção está relacionada aos compostos de fórmula em que a, R¹ e R³ 6 são como definidos na especificação, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Os compostos de fórmula (I) são inibidores da receptação de serotonina e norepinefrina. A invenção também está relacionada) às composições farmacêuticas que compreendem esses compostos; aos métodos de utilização desses compostos; e ao processo e aos intermediários para a preparação desses compostos.

**COMPOSTOS DE 4-[2-(2-FLUORFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA,
COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E USO RELACIONADOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção está relacionada aos compostos de 4-[2-(2-fluorfenoximetil)fenil]piperidina que possuem atividade como inibidores da recaptação de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE). A invenção também está relacionada às composições farmacêuticas que compreendem esses compostos, processos e intermediários para a preparação desses compostos e métodos de utilização desses compostos para tratar um distúrbio doloroso, por exemplo, dor neuropática, e outras enfermidades.

ESTADO DA TÉCNICA

[0002] A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desse dano ("International Association for the Study of Pain" (IASP), "Pain Terminology"). A dor crônica persiste além da dor aguda ou além do tempo esperado para que uma lesão cicatrize (*American Pain Society*. "Pain Control in the Primary Care Setting". 2006: 15). A dor neuropática é a dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária no sistema nervoso. A dor neuropática periférica ocorre quando a lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso periférico e a dor neuropática central ocorre quando a lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso central (IASP).

[0003] Vários tipos de agentes terapêuticos são usados atualmente para tratar dor neuropática, incluindo, por exemplo, antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs), ligantes

do canal de cálcio (por exemplo, gabapentina e pregabalina), lidocaína tópica e agonistas opióides (por exemplo, morfina, oxicodona, metadona, levorfanol e tramadol). No entanto, a dor neuropática pode ser muito difícil de tratar, com no máximo 40-60% de pacientes obtendo, na melhor das hipóteses, alívio parcial de sua dor (Dworkine cols. (2007) *Pain* 132: 237-251). Além disso, todos os agentes terapêuticos usados atualmente para tratar dor neuropática possuem vários efeitos colaterais (por exemplo, náuseas, sedação, vertigem e sonolência) que podem limitar sua eficácia em alguns pacientes (Dworkine cols. *supra*).

[0004] SNRIs, por exemplo, duloxetina e venlafaxina, são freqüentemente usadas como terapia de primeira linha para o tratamento de dor neuropática. Esses agentes inibem a recaptação tanto de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) quanto de norepinefrina (NE) por ligação aos transportadores de serotonina e norepinefrina (SERT e NET, respectivamente). No entanto, tanto duloxetina quanto venlafaxina possuem afinidade maior por SERT em relação ao NET (Vaishnavie cols. (2004) *Biol. Psychiatry* 55(3): 320-322).

[0005] Estudos pré-clínicos sugerem que a inibição tanto de SERT quanto de NET pode ser necessária para tratamento maximamente eficaz de dor neuropática e de outros estados de dor crônica (Jones e cols.(2006) *Neuropharmacology* 51(7-8): 1.172-1,180; Vickers e cols. (2008) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 3.230-3.235; Fishbaine cols.(2000) *Pain Med.* 1(4): 310-316; e Mochizucki (2004) *Human Psychopharmacology* 19: S15-S19). No entanto, em

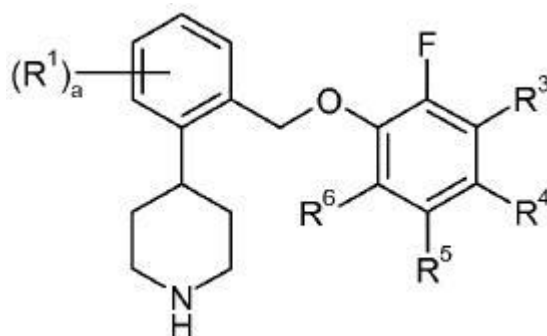
estudos clínicos, há relatos de que a inibição de SERT está relacionada a náusea e outros efeitos colaterais (Greiste cols. (2004) *Clin. Ther.* 26(9): 1.446-1,455). Dessa forma, espera-se que agentes terapêuticos que possuem uma afinidade para SERT e NET equilibrada ou afinidade para NET ligeiramente maior sejam particularmente úteis para o tratamento de dor crônica, enquanto produzem menos efeitos colaterais, por exemplo, náuseas.

[0006] Dessa forma, existe uma necessidade por novos compostos que são úteis para o tratamento de dor crônica, por exemplo, dor neuropática. Em particular, existe a necessidade de novos compostos que sejam úteis para o tratamento de dor crônica e que possuam efeitos colaterais reduzidos, por exemplo, náuseas. Também existe necessidade de novos compostos de ação dupla que inibam tanto SERT quanto NET com afinidade elevada (por exemplo, $pK_i \geq 8,0$ ou $K_i \leq 10$ nM) e inibição equilibrada (por exemplo, uma proporção de K_i de ligação SERT/NET de 0,1 a 100).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] A presente invenção fornece novos compostos que possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina. Consequentemente, espera-se que os compostos da invenção sejam úteis e vantajosos como agentes terapêuticos para aquelas doenças e distúrbios que podem ser tratados por inibição do transportador de serotonina e/ou norepinefrina, por exemplo, dor neuropática.

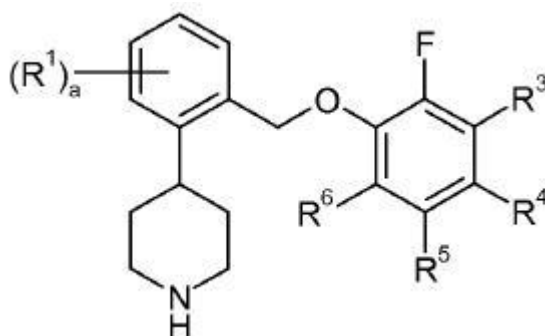
[0008] Um aspecto da invenção está relacionado aos compostos de fórmula I:



(I)

[0009] em que: a é 0, 1, 2, 3 ou 4; cada R^1 é independentemente halo ou trifluormetil; R^3 é hidrogênio, halo ou $-C_{1-6}$ alquil; R^4 , R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou halo; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0010] Outro aspecto da invenção está relacionado aos compostos de fórmula II:



(II)

em que:

(a) R^3 e R^5 são hidrogênio e:

- (i) R^4 é flúor, R^6 é flúor e a é 0;
- (ii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;
- (iii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ou 5,6-diflúor;
- (iv) R^4 é flúor, R^6 é cloro e a é 0;
- (v) R^4 é cloro, R^6 é flúor e a é 0; ou

(vi) R^4 é bromo, R^6 é cloro e a é 0; ou

(b) R^3 e R^4 são hidrogênio, R^5 é flúor, R^6 é cloro, e:

(i) a é 0;

(ii) a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor; ou

(iii) a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor; ou

(c) R^4 e R^5 são hidrogênio, R^6 é flúor e;

(i) R^3 é flúor e a é 0;

(ii) R^3 é flúor, a é 1 e R^1 é 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;

(iii) R^3 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor; ou

(iv) R^3 é cloro ou metil, e a é 0; ou

(d) R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênio e:

(i) R^6 é H, e a é 0;

(ii) R^6 é H, a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor;

(iii) R^6 é flúor e a é 0;

(iv) R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor ou 6-flúor;

(v) R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor ou 4,6-diflúor;

(vi) R^6 é cloro e a é 0;

(vii) R^6 é cloro, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 6-flúor ou 5-trifluormetil;

(viii) R^6 é cloro, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor; ou

(ix) R^6 é bromo e a é 0;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0011] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado às composições farmacêuticas que compreendem um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção. Essas composições podem opcionalmente conter outros agentes ativos como, por exemplo, agentes anti-doença de Alzheimer, anticonvulsivantes, antidepressivos, agentes anti Parkinson, inibidores duplos da recaptção de

serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatórios não esteróides, inibidores da recaptação de norepinefrina, agonistas opióides, antagonistas opióides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueadores do canal de sódio, simpaticolíticos, e combinações destes. Consequentemente, ainda em outro aspecto da invenção, uma composição farmacêutica compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. Outro aspecto da invenção está relacionado a uma combinação de agentes ativos, que compreende um composto da invenção e um segundo agente ativo. Os compostos da invenção podem ser formulados juntos ou separadamente dos agentes adicionais. Quando formulados separadamente, um veículo farmaceuticamente aceitável pode ser incluído com o agente (ou agentes) adicional. Dessa forma, ainda outro aspecto da invenção está relacionado a uma combinação de composições farmacêuticas, a combinação compreendendo: uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um primeiro veículo farmaceuticamente aceitável; e uma segunda composição farmacêutica que compreende um segundo agente ativo e um segundo veículo farmaceuticamente aceitável. A invenção também está relacionada a um kit que contém essas composições farmacêuticas, por exemplo, em que a primeira e a segunda composições farmacêuticas são composições farmacêuticas separadas.

[0012] Os compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina e espera-se, portanto, que sejam úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de

pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado pela inibição do transportador de serotonina e/ou de norepinefrina. Dessa forma, um aspecto da invenção está relacionado a um método de tratamento de: um distúrbio doloroso como, por exemplo, dor neuropática ou fibromialgia; um distúrbio depressivo como, por exemplo, depressão maior; um distúrbio afetivo como, por exemplo, um distúrbio de ansiedade; distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade; um distúrbio cognitivo como, por exemplo, demência; incontinência urinária de estresse; síndrome da fadiga crônica; obesidade; ou sintomas vasomotores associados à menopausa, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0013] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado a um método para inibição da recaptação de serotonina em um mamífero que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade inibidora do transportador de serotonina de um composto da invenção. Ainda outro aspecto da invenção está relacionado a um método para inibição da recaptação de norepinefrina em um mamífero que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade inibidora do transportador de norepinefrina de um composto da invenção. E outro aspecto da invenção é dirigido a um método para inibição da recaptação de serotonina e da recaptação de norepinefrina em um mamífero que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade inibidora do transportador de serotonina e do transportador de norepinefrina de um composto da invenção.

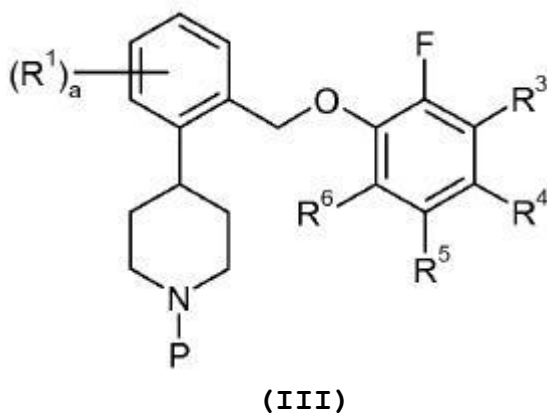
[0014] Entre os compostos de fórmula I, compostos de

interesse particular são aqueles que possuem uma constante inibidora (pK_i) em SERT maior ou igual a cerca de 7,9 e uma constante inibidora (pK_i) em NET maior ou igual a cerca de 8,0. Em outra modalidade, compostos de interesse possuem atividade de SERT e NET equilibrada, ou seja, possuem o mesmo valor pK_i tanto em SERT quanto em NET $\pm 0,5$. Compostos de interesse particular adicionais são aqueles que possuem valores de pIC_{50} da inibição da recaptação de serotonina maiores ou iguais a cerca de 7,0 e valores de pIC_{50} da inibição da recaptação de norepinefrina maiores ou iguais a cerca de 7,0.

[0015] Na medida em que os compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina, esses compostos também são úteis como ferramentas de pesquisa. Consequentemente, um aspecto da invenção está relacionado aos métodos de utilização dos compostos da invenção como ferramentas de pesquisa, que compreende a realização de um ensaio biológico com o uso de um composto da invenção. Os compostos da invenção também podem ser usados para avaliar novos compostos químicos. Dessa forma, outro aspecto da invenção está relacionado a um método de avaliação de um composto de teste em um ensaio biológico, que compreende: (a) a realização de um ensaio biológico com um composto de teste para fornecer um primeiro valor de ensaio; (b) a realização do ensaio biológico com um composto da invenção para fornecer um segundo valor de ensaio; em que a etapa (a) é realizada antes, depois ou concomitantemente com a etapa (b); e (c) comparação do primeiro valor de ensaio da etapa (a) com o segundo valor de ensaio da etapa (b).

[0016] Ensaaios biológicos exemplares incluem um ensaio de recaptação de serotonina e um ensaio de recaptação de norepinefrina. Ainda outro aspecto da invenção está relacionado a um método de estudo de um sistema ou amostra biológica que compreende transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina, ou ambos, o método compreendendo: (a) o contato do sistema ou amostra biológica com um composto da invenção; e (b) a determinação dos efeitos causados pelo composto sobre o sistema ou amostra biológica.

[0017] A invenção também está relacionada aos processos e intermediários úteis para a preparação de compostos da invenção. Consequentemente, um aspecto da invenção está relacionado a um processo para a preparação de compostos de fórmula I, o processo compreendendo a desproteção de um composto de fórmula III:



[0018] ou um sal deste, em que P é um grupo de proteção de amino para fornecer compostos de fórmula I ou II, em que a, R¹ e R³⁻⁶ são como definidos para as fórmulas I ou II, respectivamente. Em outros aspectos, a invenção está relacionada a novos intermediários usados nesses processos.

[0019] Ainda outro aspecto da invenção está

relacionado ao uso de compostos da invenção para a fabricação de medicamentos, especialmente para a fabricação de medicamentos úteis para o tratamento de distúrbios dolorosos, distúrbios depressivos, distúrbios afetivos, distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade, distúrbios cognitivos, incontinência urinária de estresse, para inibição da recaptação de serotonina em um mamífero ou para inibição da recaptação de norepinefrina em um mamífero.

[0020] Ainda outro aspecto da invenção está relacionado ao uso de compostos da invenção como ferramentas de pesquisa. Outros aspectos e modalidades da invenção serão aqui revelados.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

[0021] Na descrição dos compostos, composições, métodos e processos da invenção, os seguintes termos possuem os seguintes significados, a menos que indicado de forma diferente. Adicionalmente, como aqui usadas, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem as formas no plural correspondentes, a menos que o contexto indique claramente de forma diferente. Os termos "que compreende", "que inclui" e "que possui" visam ser inclusivos e significam que pode haver elementos adicionais diferentes dos elementos listados. Deve-se subentender que todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades como, por exemplo, peso molecular, condições de reação, e assim por diante, são aqui usados como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de", a menos que indicado de forma diferente. Consequentemente, os números aqui apresentados são aproximações que podem

variar, dependendo das propriedades desejadas que visam ser obtidas pela presente invenção. Pelo menos, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada número deve ser pelo menos considerado à luz dos dígitos relatados significantes e por aplicação de técnicas de arredondamento comuns.

[0022] O termo "alquil" significa um grupo hidrocarboneto monovalente saturado que pode ser linear ou ramificado. A menos que definido de forma diferente, esses grupos alquil tipicamente contêm de 1 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, -C₁₋₂ alquil, -C₁₋₃ alquil, -C₁₋₄ alquil, -C₁₋₆ alquil e -C₁₋₈ alquil. Grupos alquil representativos incluem, apenas como exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, *sec*-butil, isobutil, *terc*-butil, *n*-pentil, *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, e semelhantes.

[0023] Quando um número específico de átomos de carbono se destina a um termo particular aqui usado, o número de átomos de carbono é mostrado precedendo o termo como subscrito. Por exemplo, o termo "-C₁₋₆ alquil" significa um grupo alquil que possui de 1 a 6 átomos de carbono, e o termo "-C₁₋₄ alquilenos" significa um grupo alquilenos que possui de 1 a 4 átomos de carbono, em que os átomos de carbono estão em qualquer configuração aceitável.

[0024] O termo "alquilenos" significa um grupo hidrocarboneto divalente saturado que pode ser linear ou ramificado. A menos que definido de forma diferente, esses grupos alquilenos tipicamente contêm de 0 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, -C₀₋₁ alquilenos, -C₀₋₂

alquilenos, $-C_{0-3}$ alquilenos, $-C_{0-6}$ alquilenos, $-C_{1-4}$ alquilenos, $-C_{2-4}$ alquilenos e $-C_{1-6}$ alquilenos. Grupos alquilenos representativos incluem, apenas como exemplo, metileno, etano-1,2-diil ("etileno"), propano-1,2-diil, propano-1,3-diil, butano-1,4-diil, pentano-1,5-diil, e semelhantes. Entende-se que, quando o termo alquilenos inclui zero carbono como, por exemplo, $-C_{0-1}$ alquilenos-, $-C_{0-3}$ alquilenos- ou $-C_{0-6}$ alquilenos-, esses termos visam incluir a ausência de átomos de carbono, ou seja, o grupo alquilenos não está presente, exceto para uma ligação covalente que anexa os grupos separados pelo termo alquilenos.

[0025] O termo "alquinil" significa um grupo hidrocarboneto monovalente insaturado que pode ser linear ou ramificado e que possui pelo menos uma, e tipicamente 1, 2 ou 3 ligações triplas carbono-carbono. A menos que definido de forma diferente, esses grupos alquinil tipicamente contêm de 2 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, $-C_{2-4}$ alquinil, $-C_{2-6}$ alquinil e $-C_{3-10}$ alquinil. Grupos alquinil representativos incluem, apenas como exemplo, etinil, *n*-propinil, *n*-but-2-inil, *n*-hex-3-inil, e semelhantes.

[0026] O termo "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

[0027] Como aqui usada, a frase "da fórmula", "que possui a fórmula" ou "que possui a estrutura" não visa ser limitante e é usada da mesma forma que o termo "que compreende" é comumente usado.

[0028] O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a um material que não é biologicamente ou de algum outro modo inaceitável quando usado na invenção. Por exemplo, o

termo "veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um material que pode ser incorporado em uma composição e administrado a um paciente sem causar efeitos biológicos inaceitáveis ou interagir de forma inaceitável com outros componentes da composição. Esses materiais farmacêuticamente aceitáveis tipicamente obedecem aos padrões exigidos de testes toxicológicos e de fabricação, e incluem aqueles materiais identificados como ingredientes inativos pelo FDA ("U.S. Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos).

[0029] O termo "sal farmacêuticamente aceitável" significa um sal preparado a partir de uma base ou um ácido que é aceitável para administração a um paciente, por exemplo, um mamífero (por exemplo, sais que possuem segurança aceitável para mamíferos para certo regime de dosagem). No entanto, entende-se que não é necessário que os sais cobertos pela invenção sejam sais farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de compostos intermediários que não se destinam à administração a um paciente. Sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser derivados de bases inorgânicas ou orgânicas farmacêuticamente aceitáveis e de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis. Além disso, quando um composto de fórmula I contém tanto uma porção básica, por exemplo, uma amina, quanto uma porção ácida, por exemplo, ácido carboxílico, zwitteríons podem ser formados e estão incluídos dentro do termo "sal" como aqui usado. Sais derivados de bases inorgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, de lítio,

magnésio, mangânico, manganoso, de potássio, sódio e zinco, e semelhantes. Sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas de ocorrência natural, e semelhantes, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-etilmorfolino, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolino, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e semelhantes. Sais derivados de ácidos inorgânicos farmacologicamente aceitáveis incluem sais de ácidos bórico, carbônico, hidrohálico (hidrobrômico, clorídrico, hidrofluórico ou hidroiodico), nítrico, fosfórico, sulfâmico e sulfúrico. Sais derivados de ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis incluem sais de hidroxil ácidos alifáticos (por exemplo, ácido cítrico, glicônico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico e tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por exemplo, ácido acético, butírico, fórmico, propiônico e trifluoroacético), aminoácidos (por exemplo, ácido aspártico e glutâmico), ácidos carboxílicos aromáticos (por exemplo, ácido benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico e trifenilacético), hidroxil ácidos aromáticos (por exemplo, ácido *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico e 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílicos), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por

exemplo, ácido fumárico, maléico, oxálico e succínico), glicurônico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamóico, pantotênico, sulfônico (por exemplo, ácido benzenossulfônico, canforsulfônico, edisílico, etanossulfônico, isetiônico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, naftaleno-1,5-dissulfônico, naftaleno-2,6-dissulfônico e p-toluenossulfônico), ácido xinafóico, e semelhantes.

[0030] O termo "solvato" significa um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, por exemplo, um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma ou mais moléculas de um solvente. Esses solvatos são tipicamente sólidos cristalinos que possuem uma proporção molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Solventes representativos incluem, apenas como exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, e semelhantes. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

[0031] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade suficiente para efetuar tratamento quando administrada a um paciente que dela necessita, ou seja, a quantidade de fármaco necessária para obter o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz para o tratamento de dor neuropática é uma quantidade de composto necessária para, por exemplo, reduzir, suprimir, eliminar ou evitar os sintomas de dor neuropática ou para tratar a causa subjacente de dor neuropática. Por outro lado, o termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade suficiente para obter um resultado desejado, que pode não

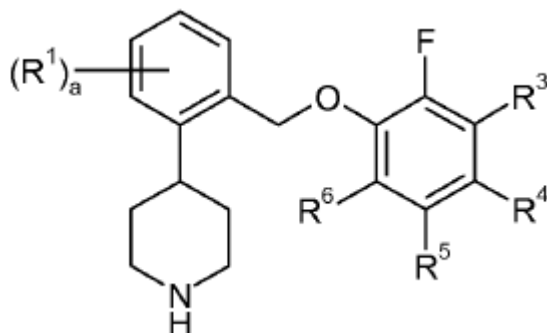
necessariamente ser um resultado terapêutico. Por exemplo, quando se estuda um sistema que compreende um transportador de norepinefrina, uma "quantidade eficaz" pode ser a quantidade necessária para inibir a recaptação de norepinefrina.

[0032] O termo "que trata" ou "tratamento", como aqui usado, significa que trata ou o tratamento de uma doença ou condição médica (por exemplo, dor neuropática) em um paciente, por exemplo, um mamífero (particularmente um ser humano), que inclui um ou mais dos seguintes: (a) prevenção da ocorrência da doença ou condição médica, ou seja, tratamento profilático de um paciente; (b) melhora da doença ou condição médica, ou seja, eliminação ou causar a regressão da doença ou condição médica em um paciente; (c) supressão da doença ou condição médica, ou seja, tornar mais lento ou interromper o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou (d) alívio dos sintomas da doença ou condição médica em um paciente. Por exemplo, o termo "tratamento de dor neuropática" incluiria a prevenção da ocorrência de dor neuropática, melhora de dor neuropática, supressão de dor neuropática e alívio dos sintomas de dor neuropática. O termo "paciente" visa incluir aqueles mamíferos, por exemplo, seres humanos, que necessitam de tratamento ou prevenção da doença, que estão atualmente sendo tratados para a prevenção da doença ou tratamento de uma doença ou condição médica específica, bem como indivíduos de teste nos quais os compostos da invenção estão sendo avaliados ou sendo usados em um ensaio, por exemplo, um modelo animal.

[0033] Todos os outros termos aqui usados possuem seus

significados comuns entendidos por aqueles habilitados na técnica à qual pertencem.

[0034] Em um aspecto, esta invenção está relacionada aos compostos de fórmula I:



(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0035] Como aqui usado, o termo "composto da invenção" ou "compostos da invenção" inclui todos os compostos englobados pelas fórmulas I, II e III, por exemplo, as espécies exemplificadas nas fórmulas IIa, IIb, IIc e IId, e todas as outras subespécies dessas fórmulas. Além disso, quando um composto da invenção contém um grupo básico ou ácido (por exemplo, grupos amino ou carboxil), o composto pode existir como uma base livre, ácido livre, um zwitterion, ou em várias formas de sal. Todas essas formas de sal estão incluídas dentro do escopo da invenção. Consequentemente, aqueles habilitados na técnica reconhecerão que referência aos compostos aqui apresentados, por exemplo, referência a um "composto da invenção" ou a um "composto de fórmula I", inclui um composto de fórmula I, além de sais farmacologicamente aceitáveis daquele composto, a menos que indicado de forma diferente. Além disso, solvatos também estão incluídos dentro do escopo desta invenção.

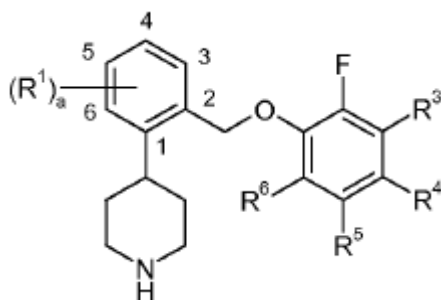
[0036] Os compostos da invenção, além daqueles compostos usados em sua síntese, também podem incluir compostos marcados isotopicamente, ou seja, nos quais um ou mais átomos foram enriquecidos com átomos que possuem uma massa atômica diferente da massa atômica encontrada predominantemente na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção, por exemplo, incluem, sem limitação, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl e ^{18}F . De interesse particular são compostos de fórmula I enriquecidos em trítio ou carbono-14 que podem ser usados, por exemplo, em estudos de distribuição em tecido; compostos de fórmula I enriquecidos em deutério, especialmente em um local de metabolismo, resultando, por exemplo, em compostos que possuem estabilidade metabólica maior; e compostos de fórmula I enriquecidos em um isótopo emissor de pósitron, por exemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , que podem ser usados, por exemplo, em estudos de topografia por emissão de pósitron (PET).

[0037] Foi verificado que os compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina. Entre outras propriedades, espera-se que esses compostos sejam úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de dor crônica, por exemplo, dor neuropática. Por combinação de atividade dupla em um composto única, pode ser obtida a terapia dupla, ou seja, atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina, usando um único componente ativo. Na medida em que composições farmacêuticas que contêm um componente ativo são tipicamente mais fáceis de formular do que

composições que contêm dois componentes ativos, essas composições de componente único fornecem uma vantagem significativa em relação às composições que contêm dois componentes ativos.

[0038] Muitos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina combinados (SNRIs) são mais seletivos para SERT do que para NET. Por exemplo, milnaciprano, duloxetina e venlafaxina exibem seletividade 2,5 vezes, 10 vezes e 100 vezes (medida como pK_i) por SERT em relação a NET, respectivamente. Alguns, no entanto, são menos seletivos, por exemplo, bicifadina, que possui uma pK_i em SERT de 7,0 e uma pK_i em NET de 6,7. Como pode ser desejável evitar compostos seletivos, em uma modalidade da invenção, os compostos possuem uma atividade de SERT e NET mais equilibrada, ou seja, possuem o mesmo valor de pK_i tanto em SERT quanto em NET $\pm 0,5$.

[0039] Os compostos aqui descritos tipicamente foram denominados com o uso do recurso AutoNom do software disponível comercialmente MDL® ISIS/Draw (Symyx, Santa Clara, Califórnia). Tipicamente, os compostos da invenção foram denominados como 4-[2-(2-fluorfenoximetil)fenil]piperidinas. A numeração parcial dos compostos aqui descritos é a seguinte:

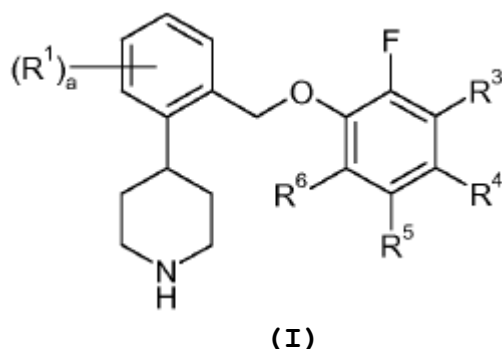


MODALIDADES REPRESENTATIVAS

[0040] Os substituintes e valores seguintes visam

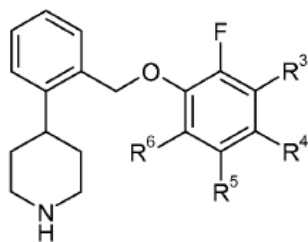
fornecer exemplos representativos de vários aspectos e modalidades da invenção. Esses valores representativos visam definir e ilustrar ainda mais tais aspectos e modalidades e não têm a intenção de excluir outras modalidades ou limitar o escopo da invenção. A esse respeito, a representação de que um valor ou substituinte em particular é preferido não visa de modo algum excluir outros valores ou substituintes da invenção, a menos que especificamente indicado.

[0041] Em um aspecto, esta invenção está relacionada aos compostos de fórmula I:



[0042] Em compostos de fórmula I, o número inteiro a pode ser 0, 1, 2, 3 ou 4. Cada R^1 é independentemente halo ou trifluormetil. R^3 é hidrogênio, halo ou $-C_{1-6}$ alquil. R^4 , R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou halo. Grupos halo exemplarem incluem flúor, cloro, bromo e iodo. Grupos $-C_{1-6}$ alquil exemplares incluem $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ e $-CH(CH_3)_2$. Em uma modalidade, R^3 é hidrogênio, flúor, cloro ou metil. Em uma modalidade, R^4 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo. Em uma modalidade, R^5 é hidrogênio ou flúor. Em uma modalidade, R^6 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo.

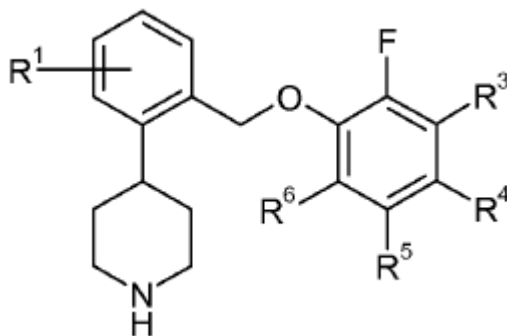
[0043] Em uma modalidade de compostos de fórmula I, a é 0. Isso pode ser representado como fórmula Ia:



(Ia)

[0044] Em uma modalidade de compostos de fórmula Ia, R³ é hidrogênio, flúor, cloro ou metil; R⁴ é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo; R⁵ é hidrogênio ou flúor; e R⁶ é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo.

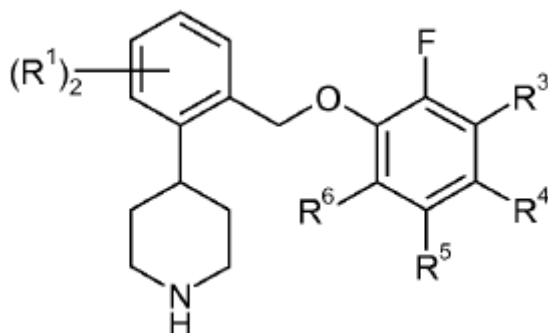
[0045] Em outra modalidade de compostos de fórmula I, a é 1. Isso pode ser representado como fórmula Ib:



(Ib)

[0046] Em uma modalidade de compostos de fórmula Ib, R¹ é 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor. Em outra modalidade de compostos de fórmula Ib, R³ é hidrogênio ou flúor; R⁴ é hidrogênio ou flúor; R⁵ é hidrogênio ou flúor; e R⁶ é hidrogênio, flúor ou cloro.

[0047] Ainda em outra modalidade de compostos de fórmula I, a é 2. Isso pode ser representado como fórmula Ic:

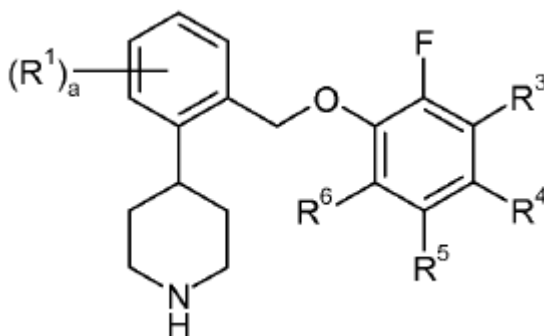


(Ic)

[0048] Em uma modalidade de compostos de fórmula Ic, R^1 é 4,5-difluór, 4,6-difluór ou 5,6-difluór. Em outra modalidade de compostos de fórmula Ib, R^3 é hidrogênio ou flúor; R^4 é hidrogênio ou flúor; R^5 é hidrogênio ou flúor; e R^6 é hidrogênio, flúor ou cloro.

[0049] Em um aspecto particular da invenção, os compostos de fórmula I exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i deNET ≥ 8 .

[0050] Em outro aspecto, esta invenção está relacionada aos compostos de fórmula II:

**(II)**

em que:

(a) R^3 e R^5 são hidrogênio e:

- (i) R^4 é flúor, R^6 é flúor e a é 0;
- (ii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;
- (iii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-difluór, 4,6-difluór ou 5,6-difluór;
- (iv) R^4 é flúor, R^6 é cloro e a é 0;
- (v) R^4 é cloro, R^6 é flúor e a é 0; ou
- (vi) R^4 é bromo, R^6 é cloro e a é 0; ou

(b) R^3 e R^4 são hidrogênio, R^5 é flúor, R^6 é cloro, e:

(i) a é 0;

(ii) a é 1 e R¹ é 5-flúor ou 6-flúor; ou

(iii) a é 2 e R¹ é 4,6-diflúor; ou

(c) R⁴ e R⁵ são hidrogênio, R⁶ é flúor e;

(i) R³ é flúor e a é 0;

(ii) R³ é flúor, a é 1 e R¹ é 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;

(iii) R³ é flúor, a é 2 e R¹ é 4,6-diflúor; ou

(iv) R³ é cloro ou metil, e a é 0; ou

(d) R³, R⁴ e R⁵ são hidrogênio e:

(i) R⁶ é H e a é 0;

(ii) R⁶ é H, a é 1 e R¹ é 5-flúor ou 6-flúor;

(iii) R⁶ é flúor e a é 0;

(iv) R⁶ é flúor, a é 1 e R¹ é 4-flúor, 5-flúor ou 6-flúor;

(v) R⁶ é flúor, a é 2 e R¹ é 4,5-diflúor ou 4,6-diflúor;

(vi) R⁶ é cloro e a é 0;

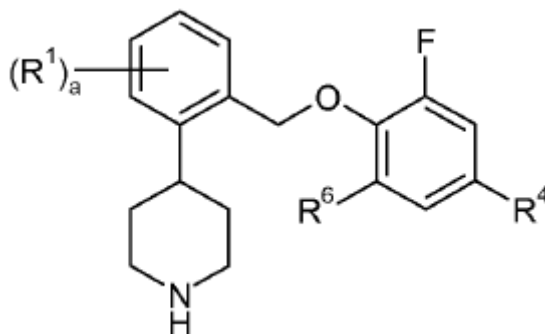
(vii) R⁶ é cloro, a é 1 e R¹ é 4-flúor, 6-flúor ou 5-trifluormetil;

(viii) R⁶ é cloro, a é 2 e R¹ é 4,5-diflúor; ou

(ix) R⁶ é bromo e a é 0;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

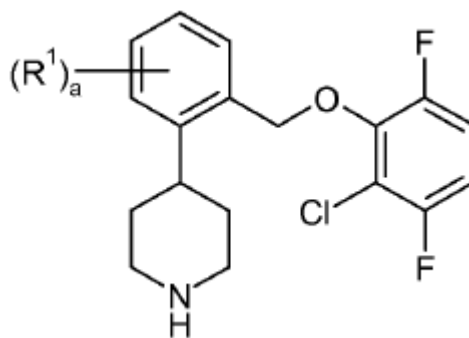
Em uma modalidade de compostos de fórmula II, R³ e R⁵ são hidrogênio. Isso pode ser representado como fórmula IIa:



(IIa)

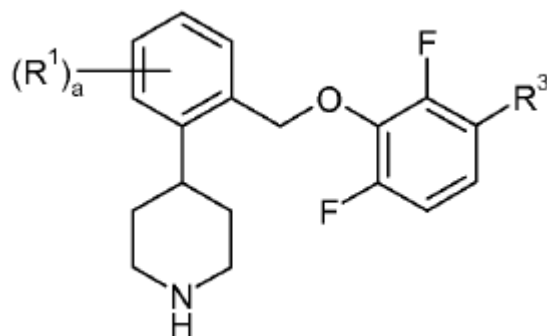
[0051] Em uma modalidade de compostos de fórmula IIa, R^4 é flúor, R^6 é flúor e a é 0. Em outra modalidade, R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor. Em outra modalidade, R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ou 5,6-diflúor. Em uma modalidade, R^4 é flúor, R^6 é cloro e a é 0. Em outra modalidade, R^4 é cloro, R^6 é flúor e a é 0. Em outra modalidade, R^4 é bromo, R^6 é cloro e a é 0. Ainda em outra modalidade, esses compostos de fórmula IIa exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET ≥ 8 .

[0052] Em outra modalidade de compostos de fórmula II, R^3 e R^4 são hidrogênio, R^5 é flúor e R^6 é cloro. Isso pode ser representado como fórmula IIb:

**(IIb)**

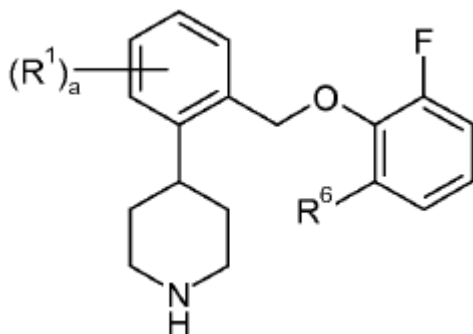
[0053] Em uma modalidade de compostos de fórmula IIb, a é 0. Em outra modalidade, a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor. Em outra modalidade, a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor. Ainda em outra modalidade, esses compostos de fórmula IIb exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET ≥ 8 .

[0054] Ainda em outra modalidade de compostos de fórmula II, R^4 e R^5 são hidrogênio e R^6 é flúor. Isso pode ser representado como fórmula IIc:

**(IIc)**

[0055] Em uma modalidade de compostos de fórmula IIc, R^3 é flúor e a é 0. Em outra modalidade, R^3 é flúor, a é 1 e R^1 é 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor. Em outra modalidade, R^3 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor. Em outra modalidade, R^3 é cloro ou metil, e a é 0. Ainda em outra modalidade, esses compostos de fórmula IIc exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET ≥ 8 .

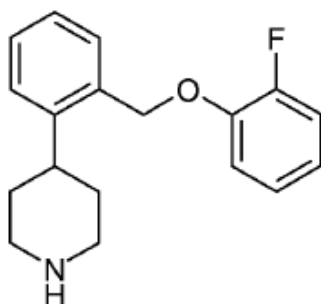
[0056] Ainda em outra modalidade de compostos de fórmula II, R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênio. Isso pode ser representado como fórmula IIId:

**(IIId)**

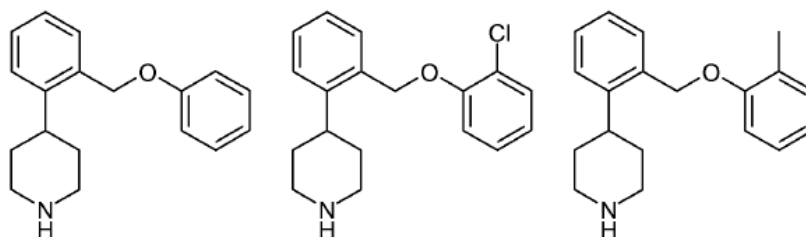
[0057] Em uma modalidade de compostos de fórmula IIId, R^6 é H e a é 0. Em outra modalidade, R^6 é H, a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor. Em outra modalidade, R^6 é flúor ou cloro e a é 0. Ainda em outra modalidade, R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor ou 6-flúor. Ainda em outra modalidade, R^6 é cloro, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 6-flúor ou 5-trifluormetil. Em uma modalidade, R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é

4,5-diflúor ou 4,6-diflúor. Em uma modalidade, R^6 é cloro, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor. Em outra modalidade, R^6 é bromo e a é 0. Ainda em outra modalidade, esses compostos de fórmula IIId exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET ≥ 8 .

[0058] Em uma modalidade, os compostos da invenção possuem afinidade elevada por NET e possuem uma afinidade relativamente equilibrada por SERT em relação ao NET e, em uma modalidade, afinidade maior por NET em relação ao SERT. Em uma modalidade particular, os compostos da invenção exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET ≥ 8 . Surpreendentemente, esse equilíbrio da atividade de SERT e NET não é encontrado em alguns compostos estruturalmente similares. Por exemplo, o seguinte composto da invenção:



Exibe uma pK_i de SERT de 7,9 e uma pK_i de NET pK_i de 8,3, como determinado no Ensaio 1. Avaliados no mesmo ensaio, os seguintes compostos exibem ligação baixa em ambos os alvos (não substituídos) ou ligação maior a SERT do que a NET (2-cloro e 2-metil):



Composto	pK_i de SERT	pK_i de NET
Não substituído	7,5	7,4
2-cloro	8,4	7,5
2-metil	8,8	7,5

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

[0059] Os compostos da invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os seguintes métodos gerais, os procedimentos apresentados nos Exemplos, ou por utilização de outros métodos, reagentes e materiais de partida que são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Embora os procedimentos seguintes possam ilustrar uma modalidade particular da invenção, entende-se que outras modalidades da invenção podem ser preparadas similarmente usando os mesmos métodos ou métodos similares ou por utilização de outros métodos, reagentes e materiais de partida conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Também será observado que, quando são dadas condições de processo típicas ou preferidas (ou seja, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões etc.), outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que estabelecido de forma diferente. Embora condições de reação ótimas tipicamente variem dependendo de vários parâmetros de reação como, por exemplo, os reagentes específicos, solventes e quantidades usadas, aqueles habilitados na técnica podem facilmente determinar condições de reação adequadas usando procedimentos de otimização rotineiros.

[0060] Adicionalmente, como ficará evidente para

aqueles habilitados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários ou desejados para evitar que certos grupos funcionais passem por reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular, bem como condições e reagentes adequados para proteção e desproteção desses grupos funcionais, são bem conhecidos na técnica. Grupos de proteção diferentes daqueles ilustrados nos procedimentos aqui descritos podem ser usados, se desejado. Por exemplo, vários grupos de proteção, e sua introdução e remoção, são descritos em T. W. Greene e G. M. Wuts, "*Protecting Groups in Organic Synthesis*", Terceira Edição, Wiley, Nova York, 1999, e referências nele citadas.

[0061] Mais particularmente, nos esquemas abaixo, P representa um "grupo de proteção de amino", um termo aqui usado para significar um grupo de proteção adequado para evitar reações indesejadas em um grupo amino. Grupos de proteção de amino representativos incluem, sem limitação, *t*-butoxicarbonil (Boc), tritil (Tr), benziloxicarbonil (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), formil, benzil, e semelhantes. Técnicas e reagentes de desproteção padronizados como, por exemplo, TFA em DCM ou HCl em 1,4-dioxano, metanol ou etanol, são usados para remover grupos de proteção, quando presentes. Por exemplo, um grupo Boc pode ser removido usando um reagente ácido como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoracético, e semelhantes; enquanto um grupo Cbz pode ser removido pelo emprego de condições de hidrogenação catalítica como, por exemplo, H² (1atm), Pd/C 10% em um solvente alcoólico. Os esquemas são ilustrados com Boc como o grupo de proteção.

[0062] Nos esquemas abaixo, L representa um "grupo abandonador", um termo aqui usado para significar um grupo funcional ou átomo que pode ser deslocado por outro grupo funcional ou átomo em uma reação de substituição, por exemplo, uma reação de substituição nucleofílica. Apenas como exemplo, grupos abandonadores representativos incluem grupos cloro, bromo e iodo; grupos de éster sulfônico, por exemplo, mesilato, tosilato, brosilato, nosilato, e semelhantes; e grupos acilóxi, por exemplo, acetóxi, trifluoracetoxi, e semelhantes.

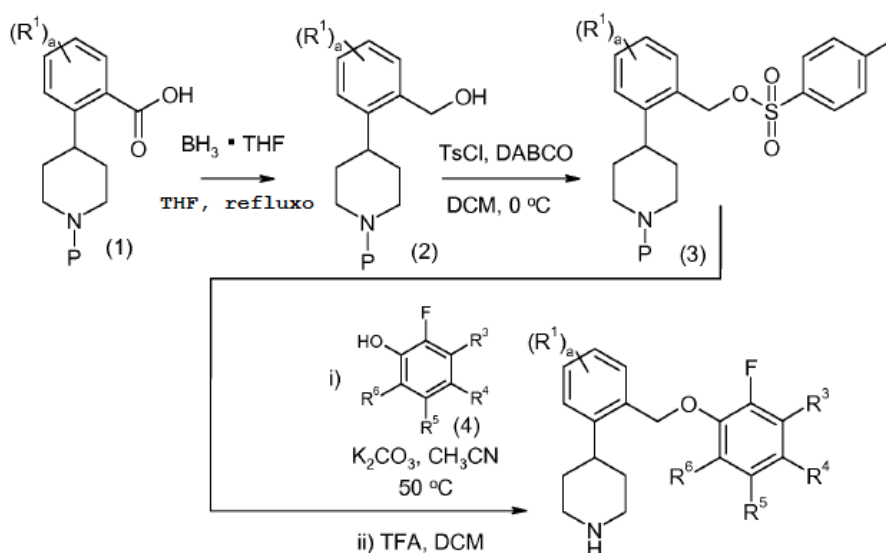
[0063] Diluentes ou solventes inertes adequados para uso nesses esquemas incluem, como forma de ilustração e não limitação, tetrahidrofurano (THF), acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM), clorofórmio (CHCl_3), e semelhantes.

[0064] Todas as reações são tipicamente realizadas em uma temperatura dentro da faixa de cerca de -78°C a cerca de 110°C , por exemplo, em temperatura ambiente. As reações podem ser monitoradas com o uso de cromatografia de camada delgada (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e/ou LCMS até o término. As reações podem estar completas em minutos, podem levar horas, tipicamente de 1-2 horas e até 48 horas, ou dias, por exemplo, até 3-4 dias. Com o término, a mistura ou o produto de reação resultante pode ser ainda tratado a fim de obter o produto desejado. Por exemplo, a mistura ou o produto de reação resultante pode ser submetido a um ou mais dos seguintes procedimentos: diluição (por exemplo, com NaHCO_3 saturado); extração (por exemplo, com acetato de etila, CHCl_3 , DCM, HCl aquoso); lavagem (por exemplo, com DCM, NaCl aquoso)

saturado ou NaHCO_3 aquoso saturado); secagem (por exemplo, sobre MgSO_4 ou Na_2SO_4 , ou *in vacuo*); filtração; ser concentrado (por exemplo, *in vacuo*); ser redissolvido (por exemplo, em uma solução 1:1 de ácido acético: H_2O); e/ou purificação (por exemplo, por HPLC preparativa, HPLC preparativa de fase reversa ou cristalização).

[0065] Apenas como ilustração, compostos da invenção podem ser preparados por um ou mais dos seguintes esquemas, que são detalhados nos exemplos.

Esquema A

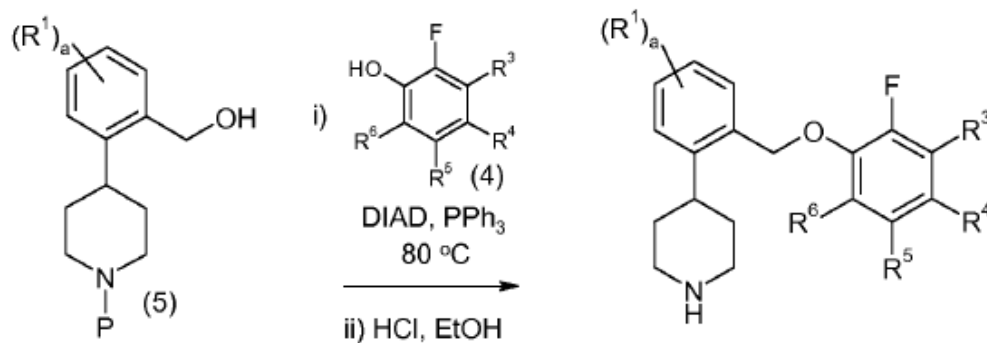


[0066] O material de partida 1, por exemplo, éster *t*-butílico de ácido 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxílico ($\text{P}=\text{Boc}$), é disponível comercialmente, e passa por uma redução de borano para formar o composto 2. Reagentes de redução adequados incluem complexo de sulfeto de dimetila-borano, 9-borabíciclo[3.3.1]nonano, complexo de borano 1,2-*bis*(*t*-butiltio)etano, complexo de borano *t*-butilamina, complexo de borano di(*t*-butil)fosfina, complexo de borano-tetrahidrofurano, e assim por diante. A etapa seguinte envolve a conversão do grupo hidroxil do composto

2 em um grupo abandonador. Por exemplo, o Composto 2 pode passar por tosilção com um reagente apropriado, por exemplo, cloreto de *p*-toluenossulfonila (TsCl) em uma base adequada, por exemplo, trietilenodiamina, para formar o éster de tosilato, composto 3. Veja, por exemplo, Hartung e cols. (1997) *Synthesis* 12: 1.433-1,438. Alternativamente, o composto 2 pode ser combinado com anidrido metanossulfônico em *N,N*-diisopropiletilamina.

[0067] O composto 4 2-fluorfenol é acoplado com o composto 3 por deslocamento nucleofílico. A amina protegida é então desprotegida para gerar um composto da invenção. O Composto 4 é disponível comercialmente, ou é facilmente sintetizado por metodologias que são bem conhecidas na técnica.

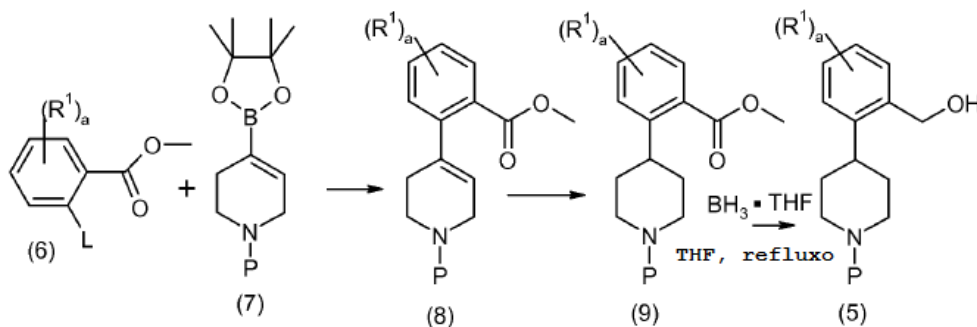
Esquema B



[0068] Compostos da invenção também podem ser preparados usando a reação de acoplamento de Mitsunobu (Mitsunobu e Yamada (1967) *M. Bull. Chem. Soc. JPN.* 40: 2.380-2,382), seguida por desproteção da amina. Essa reação é realizada tipicamente usando condições padronizadas de acoplamento de Mitsunobu, usando um sistema redox contendo um azodicarboxilato como, por exemplo, dietil azodicarboxilato (DEAD) ou diisopropil azodicarboxilato (DIAD), e um catalisador de fosfina como, por exemplo,

trifenilfosfina (PPh_3).

[0069] O material de partida, composto 5, pode ser sintetizado da seguinte forma:



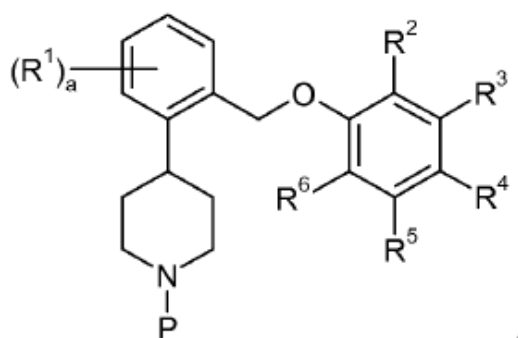
[0070] O Composto 6 e o composto 7 são acoplados usando condições de reação de acoplamento de Suzuki para formar o composto 8. Catalisadores representativos incluem catalisadores de paládio e níquel, por exemplo, *bis*(trifenilfosfina)paládio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), *bis*[1,2-bis(difenilfosfino)propano]paládio(0), acetato de paládio(II), $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloroníquel(II), e semelhantes. Opcionalmente, uma base é empregada nessa reação, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, fosfato de potássio, trietilamina, e semelhantes. O Composto 8 é hidrogenado, tipicamente usando catalisador de Pearlman ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ úmido) para formar o composto 9, que então passa por uma redução de borano para formar o composto 5.

[0071] Os materiais de partida 6 e 7 são disponíveis comercialmente, ou são facilmente sintetizados por metodologias que são bem conhecidas na técnica. Grupos abandonadores (L) preferidos incluem halogênios e triflato, e exemplos do composto 6 incluem metil 2-bromo-5-fluorbenzoato. Exemplos de composto 7 incluem éster *t*-

butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico.

[0072] Se desejado, sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I ou II podem ser preparados por contato da forma de ácido ou base livre de um composto de fórmula I ou II, respectivamente, com uma base ou ácido farmaceuticamente aceitável.

[0073] Acredita-se que alguns dos intermediários aqui descritos sejam inéditos e, conseqüentemente, esses compostos são fornecidos como aspectos adicionais da invenção, incluindo, por exemplo, compostos de fórmula III:



(III)

ou um sal deste, em que P representa um grupo de proteção de amino, particularmente *t*-butoxicarbonil (Boc), em que a, R¹ e R³⁻⁶ são como definidos para as fórmulas I ou II. Em uma modalidade da invenção, compostos da invenção podem ser preparados por desproteção dos compostos de fórmula III para fornecer compostos de fórmula I ou II, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[0074] Detalhes adicionais em relação a condições de reação específicas e outros procedimentos para a preparação de compostos da invenção representativos ou intermediários destes são descritos nos Exemplos apresentados abaixo.

UTILIDADE

[0075] Os compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e de norepinefrina. Dessa forma, espera-se que esses compostos tenham utilidade terapêutica como inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina combinados (SNRIs). Em uma modalidade, os compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de serotonina e atividade inibidora da recaptação de norepinefrina iguais ou aproximadamente iguais.

[0076] A constante de inibição (K_i) de um composto é a concentração de ligante de competição em um ensaio de competição que ocuparia 50% dos transportadores se não houvesse radioligante presente. Os valores de K_i podem ser determinados por estudos de ligação por competição de radioligante com 3H-nisoxetina (para o transportador de norepinefrina, NET) e 3H-citalopram (para o transportador de serotonina, SERT), como descrito no Ensaio 1. Esses valores de K_i são derivados de valores de IC_{50} no ensaio de ligação usando a equação de Cheng-Prusoff e a K_d do radioligante (Cheng&Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23): 3.099-3.108). Os valores funcionais de IC_{50} podem ser determinados na inibição funcional de ensaios de captação descritos no Ensaio 2. Esses valores de IC_{50} podem ser convertidos em valores de K_i usando a equação de Cheng-Prusoff e a K_m do transmissor para o transportador. Observa-se, no entanto, que as condições do ensaio de captação descritas no Ensaio 2 são tais que os valores de IC_{50} são muito próximos aos valores de K_i , caso seja desejada uma conversão matemática, na medida em que a concentração de neurotransmissor (5-HT ou NE) usada no

ensaio está bem abaixo de sua K_m para o respectivo transportador.

[0077] Uma medida da afinidade de um composto para SERT ou NET é a constante inibidora (pK_i) para ligação ao transportador. O valor de pK_i é o logaritmo negativo para base 10 de K_i . Compostos da invenção de interesse particular são aqueles que possuem uma pK_i em SERT maior ou igual a cerca de 7,5 e, em uma modalidade particular, maior ou igual a cerca de 7,9. Compostos da invenção de interesse particular também incluem aqueles que possuem uma pK_i em NET maior ou igual a cerca de 7,5 e, em uma modalidade particular, maior ou igual a cerca de 8,0. Em outra modalidade, compostos de interesse possuem uma pK_i em NET dentro da faixa de 8,0 a 9,0. Em outra modalidade, compostos de interesse possuem uma pK_i em SERT maior ou igual a cerca de 7,9 e uma pK_i em NET maior ou igual a cerca de 8,0. Em outra modalidade, compostos de interesse possuem uma pK_i em SERT e em NET maior ou igual a cerca de 8,0. Esses valores podem ser determinados por metodologias que são bem conhecidas na técnica, bem como nos ensaios aqui descritos.

[0078] Em uma modalidade, compostos da invenção exibem uma pK_i de NET ≥ 8 e uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,1 a 100; uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,3 a 100; uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,3 a 10; ou uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,1 a 30. Em outra modalidade, compostos da invenção exibem uma pK_i de NET ≥ 9 e uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,1 a 100; uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,3 a 100; uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de 0,3 a 10; ou uma K_i de SERT/ K_i de NET na faixa de

0,1 a 30.

[0079] Outra medida da inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina é o valor de pIC_{50} . Em uma modalidade, compostos de interesse possuem um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de serotonina maior ou igual a cerca de 7,0 e um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de norepinefrina maior ou igual a cerca de 7,0; e, em outra modalidade, compostos de interesse possuem um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de serotonina maior ou igual a cerca de 7,5 e um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de norepinefrina maior ou igual a cerca de 7,5. Em uma modalidade particular, os compostos possuem um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de serotonina maior ou igual a cerca de 8,0 e um valor de pIC_{50} da inibição da recaptação de norepinefrina maior ou igual a cerca de 8,0. Em uma modalidade particular, os compostos da invenção possuem valores de pIC_{50} equilibrados, ou seja, possuem o mesmo valor de pIC_{50} tanto em SERT quanto em NET $\pm 0,6$.

[0080] Em outra modalidade, compostos da invenção são seletivos para inibição de SERT e NET em relação ao transportador de dopamina (DAT). Por exemplo, nessa modalidade, compostos de interesse particular são aqueles que exibem uma afinidade de ligação por SERT e NET que é pelo menos 5 vezes maior do que a afinidade de ligação por DAT, ou que é pelo menos 10 vezes maior do que por DAT, ou pelo menos 20 ou 30 vezes maior do que por DAT. Em outra modalidade, os compostos não exibem inibição de DAT significativa. Ainda em outra modalidade, os compostos exibem menos de 50% de inibição de atividade de DAT quando

medida em uma concentração de 794 nM. Sob as condições de ensaio usadas, um composto que exibe $\leq 50\%$ de inibição teria um valor de pK_i estimado em DAT de $\leq 6,1$.

[0081] Ainda em outra modalidade, compostos da invenção possuem atividade inibidora da recaptação de dopamina, além de atividade de SERT e NET. Por exemplo, nessa modalidade, compostos de interesse particular são aqueles que exibem uma pK_i em SERT e NET maior ou igual a cerca de 7,5, e uma pK_i em DAT maior ou igual a cerca de 7,0.

[0082] Observa-se que, em alguns casos, os compostos da invenção podem possuir atividade inibidora da recaptação de serotonina fraca ou atividade inibidora da recaptação de norepinefrina fraca. Nesses casos, aqueles habilitados na técnica reconhecerão que esses compostos ainda terão utilidade como primariamente um inibidor de NET ou um inibidor de SERT, respectivamente, ou terão utilidade como ferramentas de pesquisa.

[0083] Ensaios exemplares para determinar a atividade de inibição da recaptação de serotonina e/ou de norepinefrina de compostos da invenção incluem, como forma de ilustração e não limitação, ensaios que medem a ligação de SERT e NET, por exemplo, como descrito no Ensaio 1. Além disso, é útil compreender o nível de ligação e captação de DAT em um ensaio como, por exemplo, aquele descrito no Ensaio 1. Ensaios secundários úteis incluem ensaios de captação de neurotransmissor para medir a inibição competitiva da captação de serotonina e norepinefrina em células que expressam o respectivo transportador recombinante humano ou de rato (hSERT, hNET ou hDAT) como

descrito no Ensaio 2, e ensaios *ex vivo* de ligação de radioligante e de captação de neurotransmissor que são usados para determinar a ocupação *in vivo* de SERT, NET e DAT em tecido, como descrito no Ensaio 3. Outros ensaios que são úteis para avaliar propriedades farmacológicas de compostos de teste incluem aqueles listados no Ensaio 4. Ensaaios *in vivo* exemplares incluem o teste da pata de formalina descrito no Ensaio 5, que é um previsor confiável de eficácia clínica para o tratamento de dor neuropática, e o modelo de ligação do nervo espinhal descrito no Ensaio 6. Os ensaios mencionados anteriormente são úteis na determinação da utilidade terapêutica, por exemplo, da atividade de alívio da dor neuropática, de compostos da invenção. Outras propriedades e utilidades de compostos da invenção podem ser demonstradas com o uso de vários ensaios *in vitro* e *in vivo* bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

[0084] Espera-se que os compostos da invenção sejam úteis para o tratamento e/ou prevenção de condições médicas nas quais a regulação da função do transportador de monoamina está implicada, em particular aquelas condições mediadas por ou que respondem à inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina. Dessa forma, espera-se que pacientes que sofrem de uma doença ou distúrbio que é tratado pela inibição do transportador de serotonina e/ou de norepinefrina possam ser tratados por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina da invenção. Essas condições médicas incluem, apenas como exemplo: distúrbios dolorosos como, por exemplo, dor neuropática, fibromialgia

e dor crônica; distúrbios depressivos como, por exemplo, depressão maior; distúrbios afetivos como, por exemplo, um distúrbio de ansiedade; distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade; distúrbios cognitivos como, por exemplo, demência; incontinência urinária de estresse; dor lombar crônica; e osteoartrite.

[0085] A quantidade de agente ativo administrada por dose ou a quantidade total administrada por dia pode ser predeterminada ou pode ser determinada em termos individuais para um paciente levando-se em conta diversos fatores, incluindo a natureza e a gravidade da condição do paciente, a condição sendo tratada, a idade, peso e saúde geral do paciente, a tolerância do paciente ao agente ativo, a via de administração, considerações farmacológicas como, por exemplo, a atividade, eficácia, perfis farmacocinéticos e de toxicologia do agente ativo e quaisquer agentes secundários que estão sendo administrados, e semelhantes. O tratamento de um paciente que sofre de uma doença ou condição médica (por exemplo, dor neuropática) pode começar com uma dosagem predeterminada ou uma dosagem determinada pelo médico assistente, e continuará por um período de tempo necessário para evitar, melhorar, suprimir ou aliviar os sintomas da doença ou condição médica. Os pacientes submetidos a esse tratamento tipicamente serão monitorados rotineiramente para determinar a eficácia da terapia. Por exemplo, no tratamento de dor neuropática, uma medida da eficácia do tratamento pode envolver a avaliação da qualidade de vida do paciente, por exemplo, melhoras nos padrões de sono do paciente, atenção no trabalho, habilidade para exercícios e

andar etc. Escalas de dor, que operam por pontos, também podem ser usadas para ajudar a avaliar o nível de dor do paciente. Indicadores para as outras doenças e condições aqui descritas são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e estão facilmente disponíveis ao médico assistente. O monitoramento contínuo pelo médico irá assegurar que a quantidade ótima de agente ativo será administrada em qualquer momento, bem como facilitará a determinação da duração do tratamento. Isso é particularmente importante quando também estiverem sendo administrados agentes secundários, na medida em que sua seleção, dosagem e duração de terapia também podem necessitar de ajustes. Dessa forma, o regime de tratamento e a posologia de dosagem podem ser ajustados ao longo do período de terapia, de tal forma que a menor quantidade de agente ativo que exibe a eficácia desejada seja administrada e, além disso, que a administração seja continuada apenas se for necessário para tratar com sucesso a doença ou condição médica.

Distúrbios dolorosos

[0086] Foi demonstrado que SNRIs possuem um efeito benéfico sobre dor como, por exemplo, neuropatia diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein e cols. (2005) *Pain* 116: 109-118; venlafaxina, Rowbotham cols. (2004) *Pain* 110: 697-706), fibromialgia (duloxetina, Russell e cols. (2008) *Pain* 136(3): 432-444; milnaciprano, Vittone cols. (2004) *Human Psychopharmacology* 19: S27-S35) e enxaqueca (venlafaxina, Ozyalcine cols. (2005) *Headache* 45(2): 144-152). Dessa forma, uma modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de um distúrbio

doloroso, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tipicamente, a quantidade terapeuticamente eficaz será a quantidade que é suficiente para aliviar a dor. Distúrbios dolorosos exemplares incluem, apenas como ilustração, dor aguda, dor persistente, dor crônica, dor inflamatória e dor neuropática. Mais especificamente, estes incluem dor associada ou causada por: artrite; dor lombar, incluindo dor lombar crônica; câncer, incluindo dor relacionada a tumores (por exemplo, dor óssea, dor de cabeça, dor facial ou dor visceral) e dor associada à terapia para câncer (por exemplo, síndrome pós-quimioterapia, síndrome de dor crônica pós-cirúrgica e síndrome pós-radiação); síndrome do túnel do carpo; fibromialgia; dores de cabeça, incluindo dores de cabeça por tensão crônica; inflamação associada à polimialgia, artrite reumatóide e osteoartrite; enxaqueca; dor neuropática, incluindo síndrome de dor de complexo regional; dor global; dor pós-operatória; dor no ombro; síndromes de dor central, incluindo dor pós-acidente vascular cerebral, e dor associada às lesões da medula espinhal e da esclerose múltipla; dor de membro fantasma; dor associada à doença de Parkinson; e dor visceral (por exemplo, síndrome do cólon irritável). De interesse particular é o tratamento de dor neuropática, que inclui neuropatia diabética periférica (DPN), neuropatia relacionada ao HIV, neuralgia pós-herpética (PHN) e neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Quando usados para tratar distúrbios dolorosos como, por exemplo, dor neuropática, os compostos da invenção podem ser

administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo anticonvulsivantes, antidepressivos, relaxantes musculares, NSAIDs, agonistas opióides, antagonistas opióides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueadores do canal de sódio e simpaticolíticos. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

Distúrbios depressivos

[0087] Outra modalidade da invenção está relacionada a um método de tratamento de um distúrbio depressivo, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Tipicamente, a quantidade terapeuticamente eficaz será a quantidade que é suficiente para aliviar depressão e fornecer uma sensação de bem-estar geral. Distúrbios depressivos exemplares incluem, como forma de ilustração e não limitação: depressão associada à doença de Alzheimer, distúrbio bipolar, câncer, abuso infantil, infertilidade, doença de Parkinson, infarto pós-miocárdico e psicose; distímia; síndrome do idoso nervoso ou irritável; depressão induzida; depressão maior; depressão pediátrica; depressão pós-menopausa; depressão pós-parto; depressão recorrente; depressão de episódio único; e depressão sintomática subsindrômica. De interesse particular é o tratamento de depressão maior. Quando usados para tratar distúrbios depressivos, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo antidepressivos e inibidores duplos da recaptação de serotonina-norepinefrina. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

Distúrbios afetivos

[0088] Outra modalidade da invenção está relacionada a um método de tratamento de um distúrbio afetivo, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Distúrbios afetivos exemplares incluem, como forma de ilustração e não limitação: distúrbios de ansiedade como, por exemplo, distúrbio de ansiedade geral; distúrbio de personalidade esquiva; distúrbios da alimentação como, por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa e obesidade; distúrbio obsessivo-compulsivo; distúrbio do pânico; distúrbios da personalidade como, por exemplo, distúrbio de personalidade esquiva e distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade (ADHD); síndrome de estresse pós-traumático; fobias como, por exemplo, agorafobia, além de fobias simples e outras fobias específicas, e fobia social; síndrome pré-menstrual; distúrbios psicóticos, por exemplo, esquizofrenia e mania; distúrbio afetivo sazonal; disfunção sexual, incluindo ejaculação prematura, impotência masculina e disfunção sexual feminina como, por exemplo, distúrbio de estímulo sexual feminino; distúrbio de ansiedade social; e distúrbios de uso abusivo de substâncias, incluindo dependências químicas como, por exemplo, ao álcool, benzodiazepinas, cocaína, heroína, nicotina e fenobarbital, além de síndromes de abstinência que podem surgir em decorrência dessas dependências. Quando usados para tratar distúrbios afetivos, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo antidepressivos. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

[0089] Atomoxetina, que é seletiva para NET 10 vezes, é aprovada para distúrbio de terapia do déficit de atenção-hiperatividade (ADHD), e estudos clínicos demonstraram que o SNRI, venlafaxina, também pode ter um efeito benéfico no tratamento de ADHD (Mukaddese cols. (2002) *Eur. Neuropsychopharm.* 12 (Supl. 3): 421). Dessa forma, espera-se também que os compostos da invenção sejam úteis em métodos para o tratamento de distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade por administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Quando usados para tratar depressão, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo antidepressivos. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

Distúrbios cognitivos

[0090] Outra modalidade da invenção está relacionada a um método de tratamento de um distúrbio cognitivo, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Distúrbios cognitivos exemplares incluem, como forma de ilustração e não limitação: demência, que inclui demência degenerativa (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Huntington, doença de Parkinson, doença de Pick e demência senil), demência vascular (por exemplo, demência multi-infarto) e demência associada às lesões que ocupam o espaço intracraniano, trauma, infecções e condições relacionadas (incluindo infecção por HIV), metabolismo, toxinas, anóxia e deficiência vitamínica; e déficit cognitivo leve associado

ao envelhecimento, por exemplo, déficit de memória associado à idade, distúrbio amnésico e declínio cognitivo relacionado à idade. Quando usados para tratar distúrbios cognitivos, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo agentes anti-doença de Alzheimer e agentes anti-doença de Parkinson. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

Outros distúrbios

[0091] SNRIs também demonstraram ser eficazes para o tratamento de incontinência urinária de estresse (Dmochowski (2003) *Journal of Urology* 170(4): 1,259-1,263). Dessa forma, outra modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de incontinência urinária de estresse, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Quando usados para tratar incontinência urinária de estresse, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo anticonvulsivantes. Compostos exemplares dentro dessas classes são aqui descritos.

[0092] Duloxetina, um SNRI, está sendo submetida a experimentos clínicos para avaliar sua eficácia no tratamento de síndrome da fadiga crônica, e demonstrou recentemente ser eficaz no tratamento de fibromialgia (Russell e cols. (2008) *Pain* 136(3): 432-444). Espera-se também que os compostos da invenção, em função de sua habilidade para inibir SERT e NET, possuam essa utilidade, e outra modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de síndrome da fadiga crônica, que

compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0093] Sibutramina, um inibidor da recaptação de norepinefrina e de dopamina, demonstrou ser útil no tratamento de obesidade (Wirth e cols. (2001) *JAMA* 286(11): 1.331-1,339). Espera-se também que os compostos da invenção, em função de sua habilidade para inibir NET, possuam essa utilidade, e outra modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de obesidade, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

[0094] Desvenlafaxina, um SNRI, demonstrou que alivia os sintomas vasomotores associados à menopausa (Deechere cols. (2007) *Endocrinology* 148(3): 1.376-1,383). Espera-se também que os compostos da invenção, em função de sua habilidade para inibir SERT e NET, possuam essa utilidade, e outra modalidade da invenção está relacionada a um método para o tratamento de sintomas vasomotores associados à menopausa, que compreende a administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

Ferramentas de pesquisa

[0095] Na medida em que os compostos da invenção possuem tanto atividade de inibição da recaptação de serotonina quanto atividade de inibição da recaptação de norepinefrina, esses compostos também são úteis como ferramentas de pesquisa para investigar ou estudar sistemas ou amostras biológicas que possuem transportadores de serotonina ou de norepinefrina. Qualquer sistema ou amostra biológica adequada que possua transportadores de serotonina

e/ou norepinefrina pode ser empregado nesses estudos, que podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*. Sistemas ou amostras biológicas representativas adequadas a esses estudos incluem, sem limitação, células, extratos celulares, membranas plasmáticas, amostras de tecido, órgãos isolados, mamíferos (por exemplo, camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, coelhos, cães, porcos, humanos, e assim por diante), e semelhantes, com mamíferos sendo de interesse particular. Em uma modalidade particular da invenção, a recaptação de serotonina em um mamífero é inibida por administração de uma quantidade inibidora da recaptação de serotonina de um composto da invenção. Em outra modalidade particular, a recaptação de norepinefrina em um mamífero é inibida por administração de uma quantidade inibidora da recaptação de norepinefrina de um composto da invenção. Os compostos da invenção também podem ser usados como ferramentas de pesquisa por realização de ensaios biológicos com a utilização desses compostos.

[0096] Quando usados como uma ferramenta de pesquisa, um sistema ou amostra biológica que compreende um transportador de serotonina e/ou um transportador de norepinefrina é tipicamente colocado em contato com uma quantidade inibidora da recaptação de serotonina ou inibidora da recaptação de norepinefrina de um composto da invenção. Após o sistema ou amostra biológica ser exposto ao composto, os efeitos da inibição da recaptação de serotonina e/ou da recaptação de norepinefrina são determinados com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais. "Exposição" engloba o contato de células ou tecido com o composto, administração do composto a um

mamífero, por exemplo, por administração i.p. ou i.v., e assim por diante. Essa etapa de determinação pode compreender a medida de uma resposta, ou seja, uma análise quantitativa, ou pode compreender uma observação, ou seja, uma análise qualitativa. A medida de uma resposta envolve, por exemplo, a determinação dos efeitos do composto sobre o sistema ou amostra biológica com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais, por exemplo, ensaios de recaptção de serotonina e de norepinefrina. Os resultados do ensaio podem ser usados para determinar o nível de atividade, bem como a quantidade de composto necessária para obter o resultado desejado, ou seja, uma quantidade inibidora da recaptção de serotonina e uma quantidade inibidora da recaptção de norepinefrina.

[0097] Adicionalmente, os compostos da invenção podem ser usados como ferramentas de pesquisa para avaliar outros compostos químicos e, dessa forma, também são úteis em ensaios de triagem para descobrir, por exemplo, novos compostos que possuem tanto atividade inibidora da recaptção de serotonina quanto atividade inibidora da recaptção de norepinefrina. Dessa forma, os compostos da invenção são usados como padrões em um ensaio para permitir a comparação dos resultados obtidos com um composto de teste e com compostos da invenção para identificar aqueles compostos de teste que possuem atividade inibidora de recaptção aproximadamente igual ou superior, se houver. Por exemplo, os dados de recaptção para um composto de teste ou um grupo de compostos de teste são comparados com os dados de recaptção para um composto da invenção para identificar aqueles compostos de teste que possuem as

propriedades desejadas, por exemplo, compostos de teste que possuem atividade inibidora de recaptação aproximadamente igual ou superior a um composto da invenção, se houver. Esse aspecto da invenção inclui, como modalidades separadas, tanto a geração de dados de comparação (usando os ensaios apropriados) quanto a análise dos dados de teste para identificar compostos de teste de interesse. Dessa forma, um composto de teste pode ser avaliado em um ensaio biológico, por um método que compreende as etapas de: (a) realização de um ensaio biológico com um composto de teste para fornecer um primeiro valor de ensaio; (b) realização do ensaio biológico com um composto da invenção para fornecer um segundo valor de ensaio; em que a etapa (a) é realizada antes, depois ou concomitantemente com a etapa (b); e (c) comparação do primeiro valor de ensaio da etapa (a) com o segundo valor de ensaio da etapa (b). Ensaios biológicos exemplares incluem ensaios de recaptação de serotonina e de norepinefrina.

COMPOSIÇÕES E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

[0098] Os compostos da invenção são tipicamente administrados a um paciente na forma de uma composição ou formulação farmacêutica. Essas composições farmacêuticas podem ser administradas ao paciente por qualquer via de administração aceitável, que inclui, sem limitação, o modo de administração oral, retal, vaginal, nasal, inalada, tópica (incluindo transdérmica) e parenteral. Além disso, os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, oralmente, em múltiplas doses por dia (por exemplo, duas vezes, três vezes ou quatro vezes ao dia), em uma dose diária única, em uma dose duas vezes ao dia, em

uma dose única semanal, e assim por diante. Será subentendido que qualquer forma dos compostos da invenção (ou seja, base livre, sal farmaceuticamente aceitável, solvato etc.) que seja adequada para o modo de administração particular pode ser usada nas composições farmacêuticas aqui discutidas.

[0099] Conseqüentemente, em uma modalidade, a invenção está relacionada a uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção. As composições podem conter outros agentes terapêuticos e/ou de formulação, se desejado. Na discussão das composições, o "composto da invenção" pode ser aqui denominado "agente ativo", para distingui-lo de outros componentes da formulação, por exemplo, o veículo. Dessa forma, entende-se que o termo "agente ativo" inclui compostos de fórmula I, além de sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos daquele composto.

[0100] As composições farmacêuticas da invenção tipicamente contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão, no entanto, que uma composição farmacêutica pode conter mais de uma quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, composições a granel, ou menos de uma quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, doses unitárias individuais projetadas para administração múltipla para obter uma quantidade terapeuticamente eficaz. Tipicamente, a composição conterá de cerca de 0,01-95% por peso de agente ativo, incluindo de cerca de 0,01-30% por peso, por exemplo, de cerca de 0,01-10% por peso, com a quantidade real dependendo da própria formulação, da via de

administração, da frequência de dosagem, e assim por diante. Em uma modalidade, uma composição adequada a uma forma de dosagem oral, por exemplo, pode conter cerca de 5-70% por peso, ou cerca de 10-60% por peso de agente ativo. Em uma modalidade exemplar, uma composição farmacêutica contém de cerca de 1 a 20 mg de agente ativo, incluindo de cerca de 1 a 15 mg de agente ativo e de cerca de 1 a 10 mg de agente ativo. Em outra modalidade exemplar, uma composição farmacêutica contém de cerca de 5 a 20 mg de agente ativo, incluindo de cerca de 7,5 a 15 mg de agente ativo. Por exemplo, o agente ativo pode ser formulado em doses unitárias de 1 mg e 10 mg.

[0101] Qualquer veículo ou excipiente convencional pode ser usado nas composições farmacêuticas da invenção. A escolha de um veículo ou excipiente em particular, ou combinações de veículos ou excipientes, dependerá do modo de administração usado para tratar um paciente ou tipo de condição médica ou estado de doença em particular. A esse respeito, a preparação de uma composição adequada para um modo de administração em particular está dentro do escopo daqueles habilitados na técnica farmacêutica. Adicionalmente, veículos ou excipientes usados nessas composições são disponíveis comercialmente. Apenas como ilustração adicional, técnicas convencionais de formulação são descritas em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); e H.C. Ansel cols., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7^a Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

[0102] Exemplos representativos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, os seguintes: açúcares, por exemplo, lactose, glicose e sacarose; amidos, por exemplo, amido de milho e amido de batata; celulose, por exemplo, celulose microcristalina, e seus derivados, por exemplo, carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, por exemplo, manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, por exemplo, propileno glicol; polióis, por exemplo, glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, por exemplo, oleato de etila e etil laurato; ágar; agentes de tamponamento, por exemplo, hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água sem pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico; soluções-tampão de fosfato; gases propelentes comprimidos, por exemplo, clorofluorcarbonos e hidrofluorcarbonos; e outras substâncias atóxicas compatíveis empregadas em composições farmacêuticas.

[0103] As composições farmacêuticas são tipicamente preparadas misturando-se cuidadosa e intimamente o agente ativo com um veículo farmacêuticamente aceitável e um ou mais ingredientes opcionais. A mistura uniformemente mesclada resultante pode então ser modelada ou carregada em comprimidos, cápsulas, pílulas, latas, cartuchos, dispensadores, e semelhantes, com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais.

[0104] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas são adequadas à administração oral. Um regime de dosagem exemplar seria uma forma de dosagem oral administrada uma ou duas vezes ao dia. Composições adequadas à administração oral podem estar na forma de cápsulas, comprimidos, pílulas, losangos, sinetes, drágeas, pós, grânulos; soluções ou suspensões em um líquido aquoso ou não aquoso; emulsões líquidas óleo-em-água ou água-em-óleo; elixires ou xaropes; e semelhantes; cada um contendo uma quantidade predeterminada do agente ativo.

[0105] Quando destinada à administração oral em uma forma de dosagem sólida (ou seja, como cápsulas, comprimidos, pílulas, e semelhantes), a composição tipicamente compreenderá o agente ativo e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, citrato de sódio ou fosfato dicálcico. As formas de dosagem sólidas também podem compreender: enchimentos ou extensores, por exemplo, amidos, celulose microcristalina, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; aglutinantes, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; umectantes, por exemplo, glicerol; agentes de desintegração, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, alguns silicatos e/ou carbonato de sódio; agentes de retardo de solução, por exemplo, parafina; aceleradores da absorção, por exemplo, compostos de amônio quaternário; agentes umidificantes, por exemplo, álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; absorventes, por exemplo, caulim e/ou argila de bentonita; lubrificantes, por exemplo,

talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e/ou misturas destes; agentes corantes; e agentes de tamponamento.

[0106] Agentes de liberação, agentes umidificantes, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes nas composições farmacêuticas. Agentes de revestimento exemplares para comprimidos, cápsulas, pílulas, e semelhantes, incluem aqueles usados para revestimentos entéricos, por exemplo, acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, carboximetil etil celulose, acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, e semelhantes. Exemplos de antioxidantes farmacêuticamente aceitáveis incluem: antioxidantes hidrossolúveis, por exemplo, ácido ascórbico, cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio, e semelhantes; antioxidantes solúveis em óleo, por exemplo, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, e semelhantes; e agentes quelantes de metal, por exemplo, ácido cítrico, ácido etilenodiamina tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, e semelhantes.

[0107] Composições também podem ser formuladas para fornecer liberação lenta ou controlada do agente ativo, usando, apenas como exemplo, hidroxipropil metil celulose em proporções variáveis ou outras matrizes de polímero,

lipossomos e/ou microesferas. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção podem conter agentes de opacificação e podem ser formuladas de modo a liberar apenas o agente ativo ou, preferencialmente, em certa porção do trato gastrintestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições combinadas que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O agente ativo também pode estar em forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes descritos acima.

[0108] Formas líquidas de dosagem adequadas para administração oral incluem, apenas como ilustração, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Formas líquidas de dosagem tipicamente compreendem o agente ativo e um diluente inerte como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, por exemplo, álcool etílico, álcool isopropílico, etil carbonato, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (por exemplo, óleo de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germe, azeite de oliva, óleo de rícino e de gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurfúrico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes. Suspensões podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e misturas destes.

[0109] Quando destinadas à administração oral, as

composições farmacêuticas da invenção podem ser embaladas em uma forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a uma unidade fisicamente distinta adequada à dosagem de um paciente, ou seja, cada unidade que contém uma quantidade predeterminada do agente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, isoladamente ou em combinação com uma ou mais unidades adicionais. Por exemplo, essas formas de dosagem unitária podem ser cápsulas, comprimidos, pílulas, e semelhantes.

[0110] Em outra modalidade, as composições da invenção são adequadas à administração inalada, e tipicamente estarão na forma de um aerossol ou um pó. Essas composições são geralmente administradas com o uso de dispositivos de liberação bem conhecidos, por exemplo, um nebulizador, pó seco ou inalador de dose metrificada. Dispositivos nebulizadores produzem um jato de ar em alta velocidade que faz com que a composição se pulverize como uma névoa que é introduzida no trato respiratório de um paciente. Uma formulação para nebulizador exemplar compreende o agente ativo dissolvido em um veículo para formar uma solução, ou micronizado e combinado com um veículo para formar uma suspensão de partículas micronizadas de tamanho respirável. Inaladores de pó seco administram o agente ativo como um pó que flui livremente que é disperso em um jato de ar de um paciente durante inspiração. Uma formulação de pó seco exemplar compreende o agente ativo misturado a seco com um excipiente como, por exemplo, lactose, amido, manitol, dextrose, ácido polilático, polilactida-co-glicolida, e combinações destes. Inaladores de dose metrificada descarregam uma quantidade medida do agente ativo usando um

gás comprimido propelente. Uma formulação de dose metrificada exemplar compreende uma solução ou suspensão do agente ativo em um propelente liquefeito, por exemplo, um clorofluorcarbono ou hidrofluoralcano. Componentes opcionais dessas formulações incluem co-solventes, por exemplo, etanol ou pentano, e tensoativos, por exemplo, trioleato de sorbitano, ácido oléico, lecitina e glicerina. Essas composições são tipicamente preparadas por adição de hidrofluoralcano resfriado ou pressurizado e um recipiente adequado que contém o agente ativo, etanol (se presente) e o tensoativo (se presente). Para preparar uma suspensão, o agente ativo é micronizado e depois combinado com o propelente. Alternativamente, uma formulação em suspensão pode ser preparada por atomização de um revestimento de tensoativo em partículas micronizadas do agente ativo. A formulação é então carregada em uma lata de aerossol, que forma uma porção do inalador.

[0111] Os compostos da invenção também podem ser administrados parenteralmente (por exemplo, por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal). Para essa administração, o agente ativo é fornecido em uma solução, suspensão ou emulsão estéril. Solventes exemplares para a preparação dessas formulações incluem água, solução salina, álcoois de baixo peso molecular, por exemplo, propileno glicol, polietileno glicol, óleos, gelatina, ésteres de ácido graxo como, por exemplo, oleato de etila, e semelhantes. Uma formulação parenteral típica é uma solução aquosa estéril de pH 4-7 do agente ativo. As formulações parenterais também podem conter um ou mais solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes

umidificantes, emulsificantes e agentes dispersantes. Essas formulações podem ser esterilizadas por uso de um meio injetável estéril, um agente de esterilização, filtração, irradiação ou aquecimento.

[0112] Os compostos da invenção também podem ser administrados por via transdérmica com o uso de sistemas de liberação e excipientes transdérmicos conhecidos. Por exemplo, o composto pode ser misturado com intensificadores da permeação, por exemplo, propileno glicol, monolaurato de polietileno glicol, azacicloalcan-2-onas, e semelhantes, e incorporado em um emplastro ou sistema de liberação similar. Excipientes adicionais, que incluem agentes de gelificação, emulsificantes e tampões, podem ser usados nessas composições transdérmicas, se desejado.

[0113] Se desejado, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Dessa forma, em uma modalidade, as composições da invenção podem opcionalmente conter outros fármacos que são co-administrados com um composto da invenção. Por exemplo, a composição pode ainda compreender um ou mais fármacos (também denominados "agentes secundários") selecionados do grupo de agentes anti-doença de Alzheimer, anticonvulsivantes (antiepiléticos), antidepressivos, agentes anti-doença de Parkinson, inibidores duplos da recaptação de serotonina e de norepinefrina (SNRIs), agentes antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), inibidores da recaptação de norepinefrina, agonistas opióides (analgésicos opióides), antagonistas opióides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, bloqueadores do canal de sódio,

simpaticolíticos, e combinações destes. Vários exemplos desses agentes terapêuticos são bem conhecidos na técnica, e são aqui descritos exemplos. Por combinação de um composto da invenção com um agente secundário, pode ser obtida terapia tripla, ou seja, atividade inibidora da recaptação de serotonina, atividade inibidora da recaptação de norepinefrina e atividade associada ao agente secundário (por exemplo, atividade antidepressiva), usando somente dois componentes ativos. Na medida em que composições farmacêuticas que contêm dois componentes ativos são tipicamente mais fáceis de formular do que composições que contêm três componentes ativos, essas composições de dois componentes fornecem uma vantagem significativa em relação às composições que contêm três componentes ativos. Conseqüentemente, ainda em outro aspecto da invenção, uma composição farmacêutica compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmaceuticamente aceitável. Terceiros, quartos etc. agentes ativos também podem ser incluídos na composição. Na terapia combinada, a quantidade de composto da invenção que é administrada, bem como a quantidade de agentes secundários, pode ser menor do que a quantidade tipicamente administrada na monoterapia.

[0114] Um composto da invenção pode ser fisicamente misturado com o segundo agente ativo para formar uma composição contendo ambos os agentes; ou cada agente pode estar presente em composições separadas e distintas que são administradas ao paciente simultânea ou seqüencialmente. Por exemplo, um composto da invenção pode ser combinado com um segundo agente ativo com o uso de procedimentos e equipamentos convencionais para formar uma combinação de

agentes ativos que compreende um composto da invenção e um segundo agente ativo. Adicionalmente, os agentes ativos podem ser combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, um segundo agente ativo e um veículo farmacêuticamente aceitável. Nessa modalidade, os componentes da composição são tipicamente misturados ou mesclados para criar uma mistura física. A mistura física é então administrada em uma quantidade terapeuticamente eficaz com o uso de qualquer uma das vias aqui descritas.

[0115] Alternativamente, os agentes ativos podem permanecer separados e distintos antes da administração ao paciente. Nessa modalidade, os agentes não são fisicamente misturados juntos antes da administração, mas são administrados simultaneamente ou em momentos separados como composições separadas. Essas composições podem ser embaladas separadamente ou podem ser embaladas juntas em um kit. Quando administrado em momentos separados, o agente secundário tipicamente será administrado menos de 24 horas após a administração do composto da invenção, variando desde concomitantemente com a administração do composto da invenção até cerca de 24 horas pós-dose. Esse tipo de administração também é denominado administração sequencial. Dessa forma, um composto da invenção pode ser administrado oralmente simultânea ou sequencialmente com outro agente ativo com o uso de dois comprimidos, com um comprimido para cada agente ativo, em que o termo "sequencial" pode significar administrado imediatamente após administração do composto da invenção ou em algum momento mais tarde predeterminado (por exemplo, uma hora mais tarde ou três

horas mais tarde). Alternativamente, a combinação pode ser administrada por vias de administração diferentes, ou seja, um oralmente e o outro por inalação.

[0116] Em uma modalidade, o kit compreende uma primeira forma de dosagem que compreende um composto da invenção e pelo menos uma forma de dosagem adicional que compreende um ou mais dos agentes secundários aqui apresentados, em quantidades suficientes para realizar os métodos da invenção. A primeira forma de dosagem e a segunda (ou terceira etc.) forma de dosagem juntas compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de agentes ativos para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição médica em um paciente.

[0117] Agentes secundários, quando incluídos, estão presentes em uma quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, são tipicamente administrados em uma quantidade que produz um efeito terapeuticamente benéfico quando co-administrados com um composto da invenção. O agente secundário pode estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, estereoisômero opticamente puro, e assim por diante. Dessa forma, os agentes secundários listados abaixo visam incluir todas essas formas, e são disponíveis comercialmente ou podem ser preparados com o uso de procedimentos e reagentes convencionais.

[0118] Agentes anti-doença de Alzheimer representativos incluem, sem limitação: donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, selegilina, tacrina, e combinações destes.

[0119] Anticonvulsivantes (antiepiléticos) representativos incluem, sem limitação: acetazolamida,

albutoin, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, beclamida, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, diazepam, dimetadiona, eterobarb, etadiona, etossuximida, etotoína, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, lorazepam, brometo de magnésio, sulfato de magnésio, mefenitoína, mefobarbital, metossuximida, midazolam, nitrazepam, oxazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, feneturida, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, valproato de sódio, sultiame, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o anticonvulsivante é selecionado de carbamazepina, gabapentina, pregabalina, e combinações destes.

[0120] Antidepressivos representativos incluem, sem limitação: adinazolam, amitriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina (por exemplo, cloridrato de dotiepina), doxepina, imipramina, lofepramina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, venlafaxina, zimelidina, e combinações destes.

[0121] Agentes anti-doença de Parkinson representativos incluem, sem limitação: amantadina, apomorfina, benzotropina, bromocriptina, carbidopa, difenidramina, entacapona, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, triexifenidil, e combinações destes.

[0122] Inibidores duplos da recaptação de serotonina-norepinefrina (SNRIs) representativos incluem, sem limitação: bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina,

milnaciprano, nefazodona, venlafaxina, e combinações destes.

[0123] Agentes antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) representativos incluem, sem limitação: acetmetacina, acetaminofeno, ácido acetil salicílico, alclofenac, alminoprofeno, anfenac, amiprilose, amoxiprina, anirolac, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, benzopiperilon, broperamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanac, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolac, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclórico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenâmico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetorolac, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, mesalamina, mioprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, oxpinac, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, tenoxicam, tiopinac, ácido tiaprofênico, tioxaprofeno, ácido tolfenâmico, tolmetin, triflumidato, zidometacina, zomepirac, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o NSAID é selecionado de etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meloxicam, naproxeno, oxaprozin, piroxicam, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o NSAID é selecionado de ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por exemplo, naproxeno sódico), e combinações destes.

[0124] Relaxantes musculares representativos incluem, sem limitação: carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, diflunisal, metaxalona, metocarbamol, e combinações destes.

[0125] Inibidores da recaptação de norepinefrina representativos incluem, sem limitação: atomoxetina, bupropiona e o metabólito de bupropiona hidroxibupropiona, maprotilina, reboxetina (por exemplo, (*S,S*)-reboxetina), viloxazina, e combinações destes. Em uma modalidade particular, o inibidor da recaptação de norepinefrina é selecionado de atomoxetina, reboxetina, e combinações destas.

[0126] Agonistas (analgésicos opióides) e antagonistas opióides representativos incluem, sem limitação: buprenorfina, butorfanol, codeína, diidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, e combinações destes. Em certas modalidades, o agonista opióide é selecionado de codeína, diidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, e combinações destas.

[0127] Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) representativos incluem, sem limitação: citalopram e o metabólito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por exemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina e o metabólito de fluoxetina desmetil norfluoxetina, fluvoxamina (por exemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina e o metabólito de sertralina demetilsertralina, e combinações destes. Em

certas modalidades, o SSRI é selecionado de citalopram, paroxetina, sertralina, e combinações destes.

[0128] Bloqueadores do canal de sódio representativos incluem, sem limitação: carbamazepina, fosfenitoína, lamotrignina, lidocaína, mexiletina, oxcarbazepina, fenitoína, e combinações destes.

[0129] Simpaticolíticos representativos incluem, sem limitação: atenolol, clonidina, doxazosina, guanetidina, guanfacina, modafinil, fentolamina, prazosina, reserpina, tolazolina (por exemplo, cloridrato de tolazolina), tansulosina, e combinações destes.

[0130] As formulações seguintes ilustram composições farmacêuticas representativas da presente invenção:

Cápsulas de gelatina dura exemplares para administração oral

[0131] Um composto da invenção (50 g), lactose atomizada (440 g) e estearato de magnésio (10 g) são misturados cuidadosamente. A composição resultante é então carregada em cápsulas de gelatina dura (500 mg de composição por cápsula).

[0132] Alternativamente, um composto da invenção (20 mg) é cuidadosamente misturado com amido (89 mg), celulose microcristalina (89 mg) e estearato de magnésio (2 mg). A mistura é então passada através de uma peneira U.S. de trama N° 45 e carregada em uma cápsula de gelatina dura (200 mg de composição por cápsula).

Formulação de cápsula de gelatina exemplar para administração oral

[0133] Um composto da invenção (100 mg) é cuidadosamente misturado com polioxietileno monooleato de

sorbitano (50 mg) e pó de amido (250 mg). A mistura é então carregada em uma cápsula de gelatina (400 mg de composição por cápsula).

[0134] Alternativamente, um composto da invenção (40 mg) é cuidadosamente misturado com celulose microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) e estearato de magnésio (0,8 mg). A mistura é então carregada em uma cápsula de gelatina (Tamanho #1, Branca, Opaca) (300 mg de composição por cápsula).

Formulação de comprimido exemplar para administração oral

[0135] Um composto da invenção (10 mg), amido (45 mg) e celulose microcristalina (35 mg) são passados através de uma peneira U.S. de trama N° 20 e misturados cuidadosamente. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e passados através de uma peneira U.S. de trama N° 16. Uma solução de polivinilpirrolidona (4 mg como uma solução 10% em água estéril) é misturada com carboximetil amido sódico (4,5 mg), estearato de magnésio (0,5 mg) e talco (1 mg), e essa mistura é então passada através de uma peneira U.S. de trama N° 16. O carboximetil amido sódico, estearato de magnésio e talco são então adicionados aos grânulos. Após mistura, a mistura é comprimida em uma máquina de comprimidos para gerar um comprimido pesando 100 mg.

[0136] Alternativamente, um composto da invenção (250 mg) é cuidadosamente misturado com celulose microcristalina (400 mg), dióxido de silício vaporizado (10 mg) e ácido esteárico (5 mg). A mistura é então comprimida para formar comprimidos (665 mg de composição por comprimido).

[0137] Alternativamente, um composto da invenção (400

mg) é cuidadosamente misturado com amido de milho (50 mg), croscarmelose sódica (25 mg), lactose (120 mg) e estearato de magnésio (5 mg). A mistura é então comprimida para formar um comprimido com sulco único (600 mg de composições por comprimido).

Formulação de suspensão exemplar para administração oral

[0138] Os ingredientes seguintes são misturados para formar uma suspensão contendo 100 mg de agente ativo por 10 ml de suspensão:

Ingredientes	Quantidade
Composto da invenção	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução 70%)	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnésio alumínio)	1,0 g
Flavorizante	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. até 100 ml

**Formulação injetável exemplar para administração por
injeção**

[0139] Um composto da invenção (0,2 g) é misturado com 0,4 M de solução de tampão de acetato de sódio (2,0 ml). O pH da solução resultante é ajustado até o pH 4 usando 0,5 N ácido clorídrico aquoso ou 0,5 N hidróxido de sódio aquoso, como necessário, e depois água para injeção suficiente é adicionada para fornecer um volume total de 20 ml. A

mistura é então filtrada através de um filtro estéril (0,22 micron) para fornecer uma solução estéril adequada à administração por injeção.

Composições exemplares para administração por inalação

[0140] Um composto da invenção (0,2 mg) é micronizado e depois misturado com lactose (25 mg). Essa mistura mesclada é então carregada em um cartucho de inalação de gelatina. O conteúdo do cartucho é administrado usando um inalador de pó seco, por exemplo.

[0141] Alternativamente, um composto da invenção micronizado (10 g) é disperso em uma solução preparada por dissolução de lecitina (0,2 g) em água desmineralizada (200 ml). A suspensão resultante é atomizada e depois micronizada para formar uma composição micronizada que compreende partículas que possuem um diâmetro médio menor do que cerca de 1,5µm. A composição micronizada é então carregada em cartuchos de um inalador de dose metrificada contendo 1,1,1,2-tetrafluoretano pressurizado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 10 µg a cerca de 500 µg do composto da invenção por dose quando administrado pelo inalador.

[0142] Alternativamente, um composto da invenção (25 mg) é dissolvido em solução salina isotônica tamponada com citrato (pH 5) (125 ml). A mistura é agitada e sonificada até que o composto esteja dissolvido. O pH da solução é verificado e ajustado, se necessário, até o pH 5 por adição lenta de hidróxido de sódio aquoso 1 N. A solução é administrada com o uso de um dispositivo nebulizador que fornece cerca de 10 µg a cerca de 500 µg do composto da invenção por dose.

EXEMPLOS

[0143] As preparações e os exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar modalidades específicas da invenção. Essas modalidades específicas, no entanto, não visam limitar o escopo da invenção de forma alguma, a menos que especificamente indicado.

[0144] As abreviações seguintes possuem os significados seguintes, a menos que indicado de forma diferente e quaisquer outras abreviações aqui usadas e não definidas possuem seu significado-padrão.

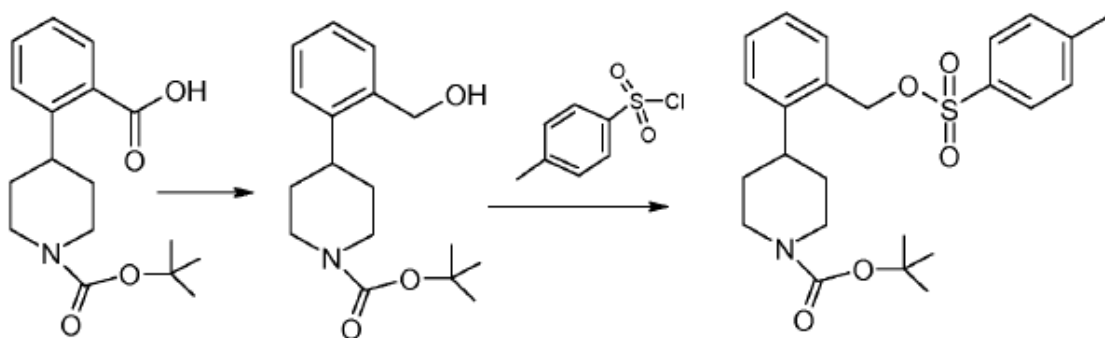
AcOH	acético ácido
Boc	t-butoxicarbonil
BSA	albumina sérica bovina
DCM	diclorometano (ou seja, cloreto de metileno)
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMEM	meio de Eagle modificado por Dulbecco
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilenodiaminatetraacético
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
FBS	soro bovino fetal
hDAT	transportador humano de dopamina
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina- etanossulfônico
hNET	transportador humano de norepinefrina
hSERT	transportador humano de serotonina
5-HT	5-hidroxitriptamina
IPA	álcool isopropílico
IPAc	acetato de isopropila

MeCN	acetonitrila (CH_3CN)
MeOH	metanol
NA	noradrenalina
PBS	solução salina tamponada com fosfato
PPh_3	trifenilfosfina
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TsCl	cloreto de <i>p</i> -toluenossulfonila ou cloreto de 4-metilbenzenossulfonila

[0145] Quaisquer outras abreviações aqui usadas, mas não definidas, possuem seu significado-padrão geralmente aceito, a menos que observado de forma diferente, e todos os materiais, por exemplo, reagentes, materiais de partida e solventes, foram adquiridos de fornecedores comerciais (por exemplo, Sigma-Aldrich, FlukaRiedel-de Haën, e semelhantes) e foram usados sem purificação adicional.

Preparação 1

Éster *t*-butílico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico



[0146] Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-carboxifenil)piperidina-1-carboxílico (5,0 g, 16 mmol, 1,0 eq) e THF (130 ml, 1,7 mol) foram combinados em temperatura ambiente sob nitrogênio. Complexo de sulfeto de dimetila de borano (2,9 ml, 33 mmol, 2,0 eq) foi adicionado gota a gota e a

mistura foi agitada por 5 minutos, depois aquecida no refluxo por 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e a reação foi extinta gota a gota com MeOH (40 ml), e depois concentrada por evaporação rotatória. O material foi azeotropado com MeOH (2 x 40 ml). A mistura foi então diluída com EtOAc (100 ml), e lavada com 1 M de HCl (2 x 50 ml), e depois NaHCO₃ (2 x 50 ml), depois NaCl aquoso saturado (1 x 50 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfenil) piperidina-1-carboxílico (4,8 g) como um óleo amarelo claro transparente que se solidificou mediante agitação.

[0147] ¹H-RNM (CDCl₃) δ (ppm) 7,34-7,22 (m, 3H); 7,19 (dt, *J* = 1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32-4,14 (m, 2H); 3,00 (tt, *J* = 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H); 1,78-1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

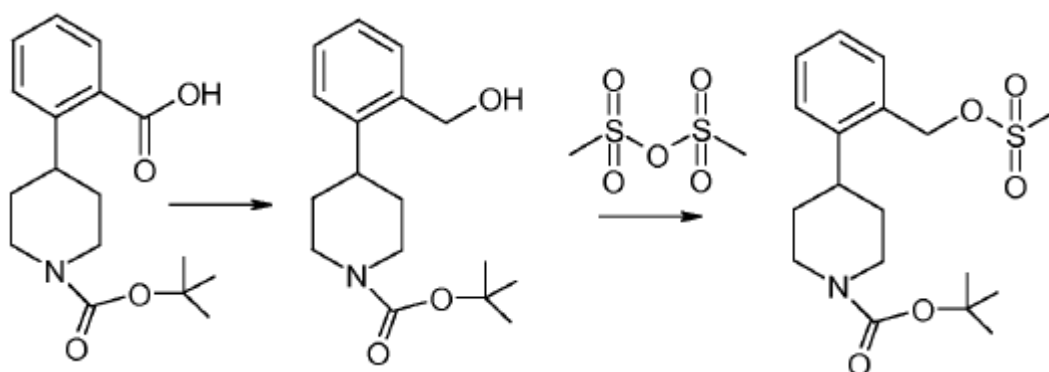
[0148] Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 eq) e trietilenodiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq) foram dissolvidos em DCM (11 ml, 170 mmol). A mistura foi resfriada a 0°C sob nitrogênio, TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 eq) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0°C por mais 60 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (50 ml) e lavada com água (2x25 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada por evaporação rotatória para gerar o composto do título (500 mg), que foi usado sem purificação adicional.

[0149] ¹H-RNM (CDCl₃) δ(ppm) 7,81 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,37-7,32 (m, 4H); 7,25-7,21 (m,

1H); 7,21-7,13 (m, 1H), 5,12 (s, 2H); 4,34-4,12 (m, 2H); 2,81-2,61 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,70-1,52 (m, 4H); 1,48 (s, 9H).

Preparação 2

Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metanossulfoniloximetilfenil)piperidina-1-carboxílico



[0150] Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-Carboxifenil)piperidina-1-carboxílico (5,0 g, 160 mmol, 1,0 eq) e THF (100 ml, 1,0 mol) foram combinados em temperatura ambiente sob nitrogênio. Um M de complexo borano-THF em THF (32,7 ml, 32,7 mmol, 2,0 eq) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 minutos (exotermia de 5°C, evolução de gás). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos, e depois aquecida a 50°C por 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e a reação foi extinta lentamente com MeOH (30 ml) (exotermia leve, evolução significativa de gás), e depois concentrada por evaporação rotatória. O material foi azeotropado com MeOH (2 x 50 ml). O produto bruto foi dissolvido em EtOAc (100 ml, 1 mol), lavado com NaHCO₃ (50 ml), e depois NaCl aquoso saturado (50 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada *in vacuo* para gerar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-

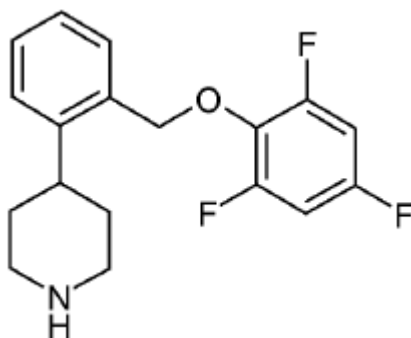
carboxílico (4,4 g) como um óleo amarelo claro transparente que se solidificou mediante agitação.

[0151] Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (50,0 g, 172 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em DCM (500 ml, 8.000 mmol). A mistura foi resfriada a 0°C sob nitrogênio e anidrido metanossulfônico (44,8 g, 257 mmol, 1,5 eq) foi adicionado em uma porção. DIPEA (47,8 ml, 274 mmol, 1,6 eq) foi adicionado gota a gota ao longo de 5 minutos, e a mistura foi agitada a 0°C por 90 minutos. Água (400 ml, 20 mol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 5 minutos. As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (300 ml), seca sobre Na₂SO₄, e o solvente removido para gerar o composto do título (70 g) como um óleo espesso, que foi usado sem purificação adicional.

[0152] ¹H-RNM (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 7,37-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

EXEMPLO 1

4[2-(2,4,6-Trifluorfenoximetil)fenil]piperidina



Éster *t*-butílico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (2,1 g, 4,7

mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em MeCN (46 ml, 890 mmol) e adicionado a K₂CO₃ (1,9 g, 14 mmol, 3,0 eq) e 2,4,6-trifluorfenol (1,0 g, 7,0 mmol, 1,5 eq). Amistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro, e depois resfriada até a temperatura ambiente. O sobrenadante foi separado do K₂CO₃ e de outros sólidos. TFA (7 ml, 90 mmol, 20,0 eq) foi adicionado ao sobrenadante e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A solução foi então concentrada para gerar um resíduo bruto. O resíduo foi dissolvido em 5,0 ml de 1:1 AcOH/H₂O, e depois em mais 2,0 ml de AcOH, filtrado e purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sal de TFA (1,3 g, 97,5% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₁₈F₃NO, 322,13; encontrado 322,2.

[0153] ¹H-RNM (CDCl₃) δ(ppm) 9,83 (br.s, 1H); 9,32 (br.s, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,26-7,21 (m, 1H); 6,76-6,66 (m, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,69-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H); 3,20-3,02 (m, 2H); 2,19 (q, *J* = 12,8 Hz, 2H); 2,12-2,01 (m, 2H).

Síntese de 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)fenil]piperidina como um sal de HCl cristalino

[0154] Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metanossulfoniloximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (27,0 g, 60,6 mmol, 1,0 eq) foi dissolvido em MeCN (540 ml) e adicionado a K₂CO₃ (25 g, 180 mmol, 3,0 eq) e 2,4,6-trifluorfenol (13,5 g, 90,9 mmol, 1,5 eq). Amistura foi agitada vigorosamente a 50°C por 6 horas, removida do calor e agitada de um dia para o outro. Amistura foi resfriada em temperatura ambiente, e diluída com EtOAc (700 ml) e água (700 ml). As fases foram separadas, e a camada orgânica foi

lavada duas vezes com 1,0 M de NaOH em água (2 x 400 ml) e NaCl aquoso saturado (1 x 400 ml), e depois secas sobre Na₂SO₄, e o solvente removido para gerar éster *t*-butilico de ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)-fenil]piperidina-1-carboxílico bruto (25,0 g). O produto bruto foi combinado com rodadas em escala menor por um total de 30 g, e purificado por cromatografia (EtOAc 0-10% em hexanos) para gerar éster *t*-butilico de ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (22,0 g).

[0155] O éster *t*-butilico (22,0 g, 31,3 mmol, 1,0 eq) foi combinado com 1,25M de HCl em EtOH (250 ml, 310 mmol, 10,0 eq). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 8 horas, e depois armazenada a -10°C ao longo de aproximadamente 48 horas. A maior parte do solvente foi removida por evaporação rotatória. Ao caldo espesso resultante foi adicionado EtOAc (80 ml), seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 horas. O primeiro lote foi isolado por filtração, e o bolo do filtro foi lavado com EtOAc (20 ml) e seco para gerar o composto do título como um sólido branco do sal de cloridrato (8,5 g, >99% de pureza). HPLC do filtrado mostra aproximadamente 25% de área de produto. Para o segundo lote, o solvente foi removido por evaporação rotatória e o sólido resultante (aproximadamente 10 g) foi misturado em EtOAc (40 ml), primeiro em temperatura ambiente, e depois a 60°C, e novamente em temperatura ambiente para gerar o composto do título como um sal de cloridrato (1,7 g, >99% de pureza).

[0156] Dois lotes do sal de cloridrato (18,5 g, 51,7 mmol) foram combinados com EtOAc (75 ml, 770 mmol). O caldo

espessores resultante, mas que flui livremente, foi aquecido a 65°C por minutos, resfriado até a temperatura ambiente e filtrado. O frasco e o bolo do filtro foram lavados com EtOAc (20 ml), e os sólidos secos sob alto vácuo em temperatura ambiente de um dia para o outro para gerar o sal de cloridrato cristalino (18,2 g, 99,3% de pureza).

[0157] Foi observada boa cristalinidade por XRPD. LC-MS (2 mg em 2 ml de 1:1 de MeCN:1 M de HCl aquoso; Sistema de LC/MS API 150EX) foi considerada consistente com a estrutura. RNM (DMSO-d₆, Varian VnmrJ 400) foi considerada consistente com a estrutura e a forma do sal.

Síntese alternativa de 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)fenil]piperidina como um sal de HCl cristalino

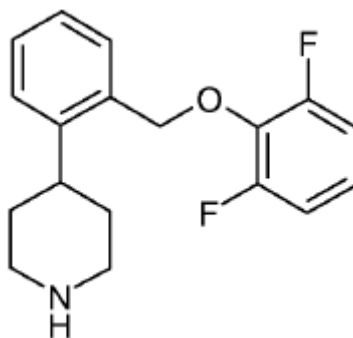
[0158] Cloreto de acetila (83,5 ml, 1170 mmol) foi adicionado lentamente a EtOH (140 ml, 2,4 mol). Éster *t*-butilico de ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (55,0 g, 117 mmol) dissolvido em EtOH (100 ml, 2,0 mol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A maior parte do solvente foi removida por evaporação rotatória. Ao caldo espesso resultante, foi adicionado EtOAc (300 ml), seguido por remoção parcial do solvente até aproximadamente 100 ml. EtOAc (200 ml) fresco foi adicionado e o caldo resultante foi agitado por 1 hora, filtrado e seco para gerar um sal de cloridrato (28,0 g, aproximadamente 99% de pureza). O filtrado foi concentrado até uma pasta espessa, e IPAc (100 ml) foi adicionado, agitado por 1 hora, filtrado e seco para gerar mais 5,0 g do sal de cloridrato (aproximadamente 99% de pureza).

[0159] Dois lotes do sal de cloridrato (83,0 g, 230 mmol, aproximadamente 99% de pureza) foram combinados com EtOAc (250 ml, 2,6 mol). O caldo resultante foi aquecido a 70°C e depois lentamente resfriado até a temperatura ambiente, seguido por agitação de um dia para o outro. O caldo que fluiu livremente resultante foi filtrado e o bolo do filtro foi lavado com EtOAc (50 ml) e depois seco sob alto vácuo por aproximadamente 48 horas para gerar um sal de cloridrato cristalino (81,0 g, >99% de pureza). ¹H-RNM (DMSO-d₆, 400 Hz) foi considerado como consistente com a estrutura e a forma de sal do Exemplo 1.

[0160] O sal de cloridrato cristalino (50,0 g, 1,40 mol, >99% de pureza) foi dissolvido em IPA (250 ml, 3,3 mol), e o caldo resultante foi aquecido até 75°C. Água (25 ml, 1,4 mol) foi adicionada. A dissolução completa foi observada em 5 minutos, e a temperatura interna da solução era de 65°C. A solução foi lentamente resfriada até a temperatura ambiente e depois agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Os sólidos resultantes foram filtrados e secos sob ar por 2 horas para gerar um produto semi-seco. Os sólidos foram então secos sob alto vácuo em temperatura ambiente por aproximadamente 48 horas para gerar o sal de cloridrato cristalino do título (44,1 g, 99,5% de pureza). O material exibiu boa cristalinidade por XRPD e DSC. O sal de cloridrato cristalino do título (151,1 g, 99,5% de pureza) também foi preparado de forma similar usando 175,0 g do sal de cloridrato e 10 volumes de água 5% em IPA (total de 90 ml de água e 1,8 l de IPA).

EXEMPLO 2

4-[2-(2,6-Difluorfenoximetil)fenil]piperidina



[0161] Éster *t*-butílico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (225 mg, 505 μ mol, 1,0 eq) foi dissolvido em MeCN (5,0 ml, 97 mmol) e adicionado a K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq) e 2,6-difluorfenol (98 mg, 760 μ mol, 1,5 eq). A mistura foi agitada a 50°C de um dia para o outro, e depois resfriada até a temperatura ambiente. O sobrenadante foi separado do K_2CO_3 e de outros sólidos.

[0162] TFA (800 μ l, 10 mmol, 20,0 eq) foi adicionado ao sobrenadante, e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A solução foi então concentrada para gerar um resíduo bruto. O resíduo foi dissolvido em 1,5 ml de 1:1 AcOH/ H_2O , depois em mais 0,3 ml de AcOH, filtrado e purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sal de TFA (115 mg, 95% de pureza). MS m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{19}F_2NO$, 304,14; encontrado 304,2.

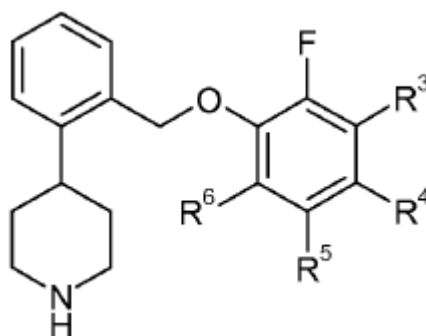
[0163] Os dados de RNM seguintes foram obtidos para um lote separado de material que foi preparado de uma forma similar àquela descrita acima:

[0164] 1H -RNM ($CDCl_3$) δ (ppm) 9,60 (br.s, 1H); 9,25 (br.s, 1H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,03-6,86 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 3,64-3,50 (m, 2H); 3,38 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H); 3,16-3,00 (m, 2H);

2,18 (q, $J = 12,4$ Hz, 2H); 2,10-2,01 (m, 2H).

EXEMPLO 3

[0165] Seguindo os procedimentos descritos nos exemplos acima, e substituindo os materiais de partida e reagentes apropriados, os compostos 3-1 a 3-10, que possuem a fórmula Ia, também foram preparados:

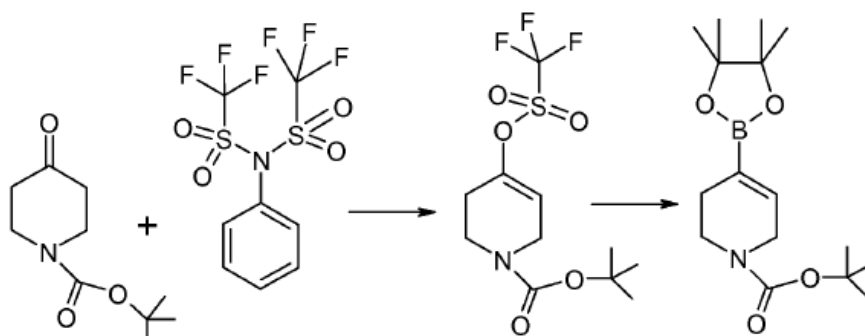


(Ia)

Comp.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
						Calc.	Enc.
3-1	H	H	H	H	C ₁₈ H ₂₀ FNO	286,15	286,2
3-2	H	Cl	H	F	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-3	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,2
3-4	Cl	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-5	-CH ₃	H	H	F	C ₁₉ H ₂₁ F ₂ NO	318,16	318,2
3-6	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
3-7	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₉ ClFNO	320,11	320,0
3-8	H	H	H	Br	C ₁₈ H ₁₉ BrFNO	364,06	364,0
3-9	H	Br	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ BrClFNO	398,02	398,0
3-10	H	F	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0

Preparação 3

Éster *t*-butilico de ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico



[0166] Boc-4-piperidona (1,99 g, 10 mmol) foi dissolvida em THF (10 ml, 0,2 mol) e resfriada a -20°C . Um M de bis(trimetilsilil)amidade sódio em THF (11,0 ml, 11 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a -30°C até -20°C por 30 minutos. *N*-fenil-bis(trifluormetanossulfonimida) (3,57 g, 10 mmol) foi adicionada em THF (7 ml). A mistura resultante foi agitada a -20°C até -10°C por 60 minutos, e depois 1,0 M de NaOH em água (9,4 ml, 9,4 mmol) foi adicionado. Foi permitido o aquecimento da mistura até a temperatura ambiente. EtOAc (60,0 ml) e heptano (30 ml) foram adicionados à mistura e agitados por 5 minutos. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 1N NaOH (5x25 ml), NaCl aquoso saturado (10,0 ml), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas, para gerar éster *t*-butílico de ácido 4-trifluormetanossulfoniloxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (3,1 g) como um óleo amarelado, que foi usado sem purificação adicional.

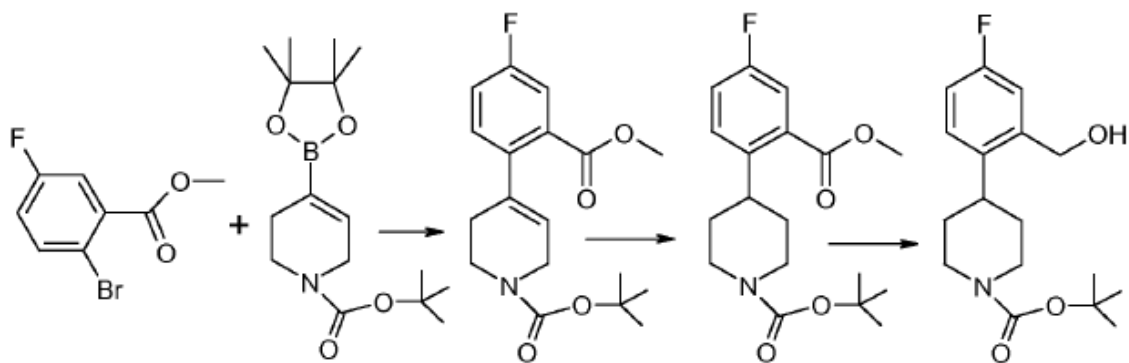
[0167] ^1H -RNM (CDCl_3) δ (ppm) 5,76 (m, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

[0168] Éster *t*-butílico de ácido 4-trifluormetanossulfoniloxi-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (990 mg, 3,0 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (9 ml, 100 mmol), e acetato de potássio (883,3 mg, 9,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (788 mg, 3,1 mmol),

complexo de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloreto-diclorometano (52 mg, 63 μ mol), e 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno (38 mg, 68 μ mol) foram adicionados. Amistura foi desgaseificada e purificada com nitrogênio (4x), seguido por aquecimento a 80°C por 17 horas. Foi permitido o aquecimento da mistura até a temperatura ambiente, e ela foi filtrada através de Celite® usando EtOAc (25 ml) para lavar o produto, gerando o composto do título (296 mg) como sólido branco-semiceroso.

Preparação 4

Éster *t*-butílico de ácido 4-(4-flúor-2-hidroximetilfenil) piperidina-1-carboxílico



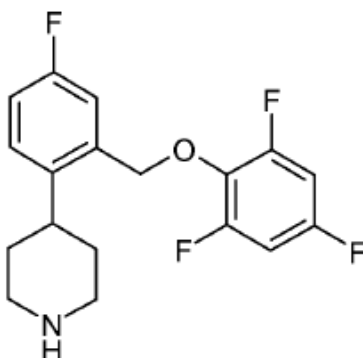
[0169] Metil 2-bromo-5-fluorbenzoato (1,8 g, 7,5 mmol), éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-diidro-2H-piridina-1-carboxílico (2,3 g, 7,5 mmol), THF (69 ml, 850 mmol) e 2 M de carbonato de sódio em água (15,0 ml, 30,0 mmol) foram combinados, e mistura foi desgaseificada e recebeu um jato de nitrogênio. *Bis*(trifenilfosfina)paládio(II) cloreto (158 mg, 225 μ mol) foi adicionado, e a mistura foi novamente desgaseificada e recebeu um jato de nitrogênio. Amistura foi aquecida a 80°C por 1 hora. Amistura foi então resfriada e as camadas separadas, diluídas com EtOAc (50

ml), lavadas com NaCl aquoso saturado (30 ml), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (EtOAc 0-50% em hexanos). Uma solução do material bruto e catalisador de Pearlman (0,1:0,4, hidróxido de paládio:negro-de-fumo, 1,1 g, 1,5 mmol) em MeOH (60,8 ml, 150 mmol) foi hidrogenada a 1 atmosfera em temperatura ambiente de um dia para o outro. Amistura foi então evacuada, depurada com nitrogênio, filtrada através de Celite® e concentrada, para gerar um óleo incolor. Esse óleo foi dissolvido em THF (30 ml, 400 mmol) e tratado com complexo de borano-sulfeto de dimetila (1,3 ml, 15,0 mmol) em temperatura ambiente. Amistura foi aquecida até o refluxo por 5 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, MeOH (20 ml) foi adicionado lentamente e removido por evaporação rotatória. Mais 20 ml de MeOH foram adicionados e removidos por evaporação rotatória. O resíduo foi então dissolvido em EtOAc (100 ml) e lavado com 1 N HCl e NaHCO₃ saturado, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O material foi então purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc 0-50% em hexanos) para gerar o composto do título (924 mg) como um sólido incolor pegajoso.

[0170] ¹H-RNM (CDCl₃) δ(ppm) 7,21 (br.s, 1H); 7,16 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 4,76 (br.s, 2H); 4,24 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

EXEMPLO 4

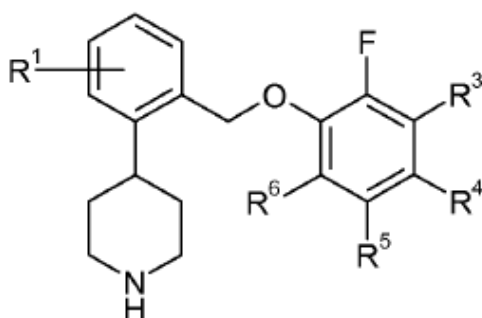
4-[4-flúor-2-(2,4,6-trifluorfenoximetil)fenil]piperidina



[0171] DIAD (23.6 μ L, 120 μ mol) foi adicionado a uma solução de PPh₃ (28,9 mg, 110 μ mol) em tolueno (533 μ L, 5 mmol). A mistura foi agitada brevemente, e éster *t*-butílico de ácido 4-(4-flúor-2-hidroximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (30,9 mg, 100 μ mol) foi adicionado. Essa mistura foi combinada com 2,4,6-trifluorfenol (14,8 mg), aquecida a 80°C por 4 horas, e depois concentrada. O material bruto foi desprotegido usando 1,25 M de HCl em EtOH (1 ml) de um dia para o outro em temperatura ambiente. O material foi então concentrado, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para gerar o composto do título como um sal de TFA (7,8 mg, 100% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺calculado para C₁₈H₁₇F₄NO, 340,12; encontrado 340,0.

EXEMPLO 5

[0172] Seguindo os procedimentos descritos nos exemplos acima, e substituindo os materiais de partida e reagentes apropriados, os compostos 5-1 a 5-17, que possuem a fórmula Ib, também foram preparados:

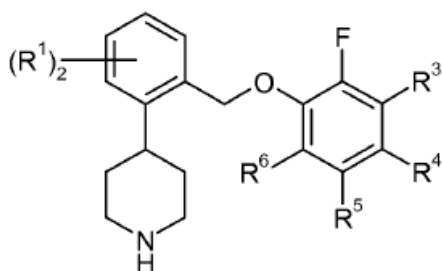


(Ib)

Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS m/z: [M+H] ⁺	
							Calc.	Enc.
5-1	5-flúor	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ NO	304,14	304,2
5-2	4-flúor	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,0
5-3	5-flúor	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,2
5-4	6-flúor	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-5	5-flúor	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-6	3-flúor	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-7	5-flúor	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-8	5-flúor	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0
5-9	4-flúor	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
5-10	6-flúor	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ NO	338,10	338,0
5-11	6-flúor	H	H	H	H	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ NO	304,14	304,2
5-12	6-flúor	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO	322,13	322,2
5-13	5-CF ₃	H	H	H	Cl	C ₁₉ H ₁₈ ClF ₄ NO	388,10	388,0
5-14	5-CF ₃	F	H	H	F	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO	390,12	390,0
5-15	6-flúor	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
5-16	5-CF ₃	H	F	H	F	C ₁₉ H ₁₇ F ₆ NO	390,12	390,0
5-17	6-flúor	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0

EXEMPLO 6

[0173] Seguindo os procedimentos descritos nos exemplos acima, e substituindo os materiais de partida e reagentes apropriados, os compostos 6-1 a 6-7, que possuem a fórmula II-3, também foram preparados:



(Ic)

Comp.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							Calc.	Enc.
6-1	4,5-diflúor	H	H	H	F	C ₁₈ F ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
6-2	4,5-diflúor	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-3	4,5-diflúor	H	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₃ NO	356,10	356,0
6-4	4,6-diflúor	H	H	H	F	C ₁₈ H ₁₇ F ₄ NO	340,12	340,0
6-5	4,6-diflúor	F	H	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,0
6-6	4,6-diflúor	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,3
6-7	5,6-diflúor	H	F	H	F	C ₁₈ H ₁₆ F ₅ NO	358,12	358,2
6-8	4,6-diflúor	H	H	F	Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₄ NO	374,09	374,0

ENSAIO 1

Ensaaios de ligação de hSERT, hNET e hDAT

[0174] Ensaaios de ligação de radioligante à membrana foram usados para medir a inibição competitiva da ligação de ligante marcado (³H-citalopram ou ³H-nisoxetina ou 3H-WIN35428) às membranas preparadas a partir de células que expressam o respectivo transportador humano recombinante (hSERT ou hNET ou hDAT) a fim de determinar os valores de pK_i de compostos de teste nos transportadores.

Preparação de membrana de células que expressam hSERT, hNET ou hDAT

[0175] Linhagens de células recombinantes humanas derivadas de rim embrionário (HEK-293) transfectadas estavelmente com hSERT ou hNET, respectivamente, foram desenvolvidas em meio DMEM suplementado com FBS 10% dialisado (para hSERT) ou FBS (para hNET), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 2 mM de L-glutamina e 250 µg/ml do antibiótico aminoglicosídeo G418, em uma

incubadora de CO₂ 5% umidificada a 37°C. Quando as culturas alcançavam 80% de confluência, as células eram lavadas cuidadosamente em PBS (sem Ca²⁺ e Mg²⁺) e levantadas com 5 mM de EDTA em PBS. As células foram peletizadas por centrifugação, ressuspensas em tampão de lise (10 mM de Tris-HCl, pH 7,5 contendo 1 mM de EDTA), homogeneizadas, peletizadas por centrifugação, e depois ressuspensas em 50 mM de Tris-HCl, pH 7,5 e sacarose 10% a 4°C. A concentração de proteína dasuspensão de membranafoi determinada usando um kit de ensaio de proteína Bio-Rad Bradford. As membranas foram congeladas subitamente e armazenadas a -80°C. Membranas de ovário de hamster chinês que expressam hDAT (CHO-DAT) foram adquiridas de Perkin-Elmer e armazenadas a -80°C.

Ensaio de ligação

[0176] Foram realizados ensaios de ligação em uma placa de ensaio de 96 poços em um volume total de 200 µl de tampão de ensaio (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4) com 0,5, 1 e 3 µg de proteína de membrana, para SERT, NET e DAT, respectivamente. Estudos de saturação de ligação, para determinar valores de K_d de radioligante para ³H-citalopram, ³H-nisoxetina ou ³H-WIN35428, respectivamente, foram realizados usando 12 concentrações de radioligante diferentes que variam de 0,005-10 nM (³H-citalopram); 0,01-20 nM (³H-nisoxetina) e 0,2-50 nM (³H-WIN35428). Foram feitos ensaios de deslocamento para determinação de valores de pK_i de compostos de teste com 1,0 nM de ³H-citalopram, 1,0 nM de ³H-nisoxetina ou 3,0 nM de ³H-WIN35428, em 11 concentrações diferentes de composto de teste que variam de 10 µM a 100

μM . Foram preparadas soluções de estoque (10 mM em DMSO) de composto de teste e foram feitas diluições seriadas usando tampão de diluição (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4, BSA 0,1%, 400 μM de ácido ascórbico). A ligação não específica de radioligante foi determinada na presença de 1 μM de duloxetina, desipramina ou 10 μM de GBR12909 (cada um em tampão de diluição) para os ensaios de hSERT, hNET ou hDAT, respectivamente.

[0177] Após uma incubação de 60 minutos a 22°C (ou um período suficiente para alcançar o equilíbrio), as membranas foram coletadas por filtração rápida sobre uma placa de 96 poços UniFilterGF/B, pré-tratada com polietilenoimina 0,3%, e lavadas 6 vezes com 300 μl de tampão de lavagem (50 mM de Tris-HCl, NaCl 0,9%, pH 7,5 a 4°C). As placas foram secas de um dia para o outro em temperatura ambiente, aproximadamente 45 μl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) foram adicionados, e a radioatividade ligada quantificada por meio de espectroscopia de cintilação líquida. As curvas de inibição competitiva e isothermas de saturação foram analisadas usando a suíte de programas GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Foram gerados valores de IC_{50} a partir das curvas de concentração-resposta usando o algoritmo "Sigmoidal Dose Response" (inclinação variável) em Prism GraphPad. Os valores de K_d e B_{max} para o radioligante foram gerados a partir de isothermas de saturação usando o algoritmo "Saturation Binding Global Fit" em Prism GraphPad. Valores de pK_i (logaritmo decádico negativo de K_i) para compostos de teste foram calculados a partir dos valores de $\text{IC}_{50 \text{ best-fit}}$, e o valor de

K_d do radioligante, usando a equação de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23):3.099-3.108): $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$, em que $[L]$ = concentração de radioligante.

[0178] Todos os compostos mencionados anteriormente foram testados no ensaio e foi constatado que exibem uma pK_i de SERT $\geq 7,9$ e uma pK_i de NET $\geq 8,0$.

Ensaio 2

Ensaaios de captação de neurotransmissor de hSERT, hNET e hDAT

[0179] Ensaaios de captação de neurotransmissor foram usados para medir a inibição competitiva da captação de 3H -serotonina (3H -5-HT), 3H -norepinefrina (3H -NE) e 3H -dopamina (3H -DA) em células que expressam o respectivo transportador (hSERT, hNET ou hDAT) a fim de determinar os valores de pIC_{50} de compostos de teste nos transportadores.

Ensaaios de captação de 3H -5-HT, 3H -NE e 3H -DA

[0180] Linhagens de células derivadas de HEK-293 transfectadas estávelmente com hSERT, hNET ou hDAT, respectivamente, foram desenvolvidas em meio DMEM suplementado com FBS 10% dialisado (para hSERT) ou FBS (para hNET e hDAT), 100 $\mu g/ml$ de penicilina, 100 $\mu g/ml$ de estreptomicina, 2 mM de L-glutamina e 250 $\mu g/ml$ do antibiótico aminoglicosídeo G418 (para hSERT e hNET) ou 800 $\mu g/ml$ (para hDAT), em uma incubadora de CO_2 5% umidificada a 37°C. Quando as culturas alcançavam 80% de confluência, as células eram lavadas cuidadosamente em PBS (sem Ca^{2+} e Mg^{2+}) e levantadas com 5 mM de EDTA em PBS. As células foram coletadas por centrifugação a 1.100 rpm por 5 minutos, lavadas uma vez por ressuspensão em PBS, e depois

centrifugadas. O sobrenadante foi descartado e o pélete de células ressuspensas, por trituração suave, em temperatura ambiente em tampão de bicarbonato Krebs-Ringer contendo HEPES (10 mM), CaCl_2 (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) e pargilina (200 μM), pH 7,4. A concentração final de células na suspensão de células foi de $7,5 \times 10^4$ células/ml, $1,25 \times 10^5$ células/ml e $5,0 \times 10^4$ células/ml para linhagens de células de SERT, NET e DAT, respectivamente.

[0181] Ensaio de captação de neurotransmissor foram realizados em uma placa de ensaio de 96 poços em um volume total de 400 μl , tampão de ensaio (tampão de bicarbonato Krebs-Ringer contendo HEPES (10 mM), CaCl_2 (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) e pargilina (200 μM), pH 7,4) com $1,5 \times 10^4$ e $2,5 \times 10^4$ células, para SERT e NET, respectivamente. Foram feitos ensaios de competição para determinação de valores de pIC_{50} de compostos de teste com 11 concentrações diferentes, variando de 10 μM a 100 μM . Soluções de estoque (10 mM em DMSO) de composto de teste foram preparadas e diluições seriadas foram feitas usando 50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4, BSA 0,1%, 400 μM de ácido ascórbico. Os compostos de teste foram incubados por 30 minutos a 37°C com as respectivas células, antes da adição de neurotransmissor radiomarcado, ^3H -5-HT (concentração final de 20 nM), ^3H -NE (concentração final de 50 nM) ou ^3H -DA (concentração final de 100 nM). A captação não específica de neurotransmissor foi determinada na presença de 2,5 μM de duloxetine ou 2,5 μM de desipramina (cada uma em tampão de diluição) para os ensaios de hSERT, hNET, ou hDAT, respectivamente.

[0182] Após uma incubação de 10 minutos, a 37°C , com

radioligante, as células foram coletadas por filtração rápida sobre uma placa de 96 poços UniFilterGF/B, pré-tratadas com BSA1%, e lavadas 6 vezes com 650 µl de tampão de lavagem (PBS gelado). As placas foram secas de um dia para o outro a 37°C, aproximadamente 45 µl de MicroScint™-20 (Perkin Elmer) foram adicionados, e a radioatividade incorporada quantificada por meio de espectroscopia de cintilação líquida. As curvas de inibição competitiva foram analisadas usando a suíte de programas GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Os valores de IC₅₀ foram gerados a partir das curvas de concentração-resposta usando o algoritmo "Sigmoidal Dose Response" (inclinação variável) em Prism GraphPad.

ENSAIO 3

Estudos ex vivo de ocupação do transportador de SERT e NET

[0183] Ensaios ex vivo de ligação de radioligante e de captação de neurotransmissor foram usados para determinar a ocupação *in vivo* de SERT e NET, em regiões selecionadas do cérebro, após administração *in vivo* (aguda ou crônica) de compostos de teste. Após administração de composto de teste (pela via intravenosa, intraperitoneal, oral, subcutânea ou por outra via) na dose apropriada (0,0001 a 100 mg/kg), os ratos ($\geq n=4$ por grupo) foram sacrificados em pontos do tempo específicos (10 minutos a 48 horas) por decapitação e os cérebros foram dissecados no gelo. Regiões cerebrais relevantes foram dissecadas, congeladas e armazenadas a -80°C até o uso.

Ensaios ex vivo de ligação de radioligante de SERT e NET

[0184] Para ensaios ex vivo de ligação de radioligante, as taxas iniciais de associação de

radioligantes seletivos para SERT (^3H -citalopram) e NET (^3H -nisoxetina) com homogeneizados brutos de cérebro de rato, preparados a partir de animais tratados com veículo e composto de teste, foram monitoradas (veja Hesse cols. (2004) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310(2):488-497). Os homogeneizados brutos de tecido cerebral foram preparados por homogeneização de pedaços de tecido congelado em 0,15 ml (por mg de peso líquido) de tampão de 50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, pH 7,4. Os ensaios de associação de radioligante foram realizados em uma placa de ensaio de 96 poços em um volume total de 200 μl de tampão de ensaio (50 mM de Tris-HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, BSA 0,025%, pH 7,4) com 650 μg de peso líquido de tecido (equivalentes a 25 μg de proteína). Os homogeneizados foram incubados por até 5 minutos com ^3H -citalopram (3 nM) e ^3H -nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes do término do ensaio por filtração rápida sobre uma placa de 96 poços UniFilterGF/B, pré-tratada com polietilenoimina 0,3%. Os filtros foram então lavados 6 vezes com 300 μl de tampão de lavagem (50 mM de Tris-HCl, 0,9% NaCl, pH 7,4 a 4°C). A ligação não específica de radioligante foi determinada na presença de 1 μM de duloxetina, ou 1 μM de desipiramina, para ^3H -citalopram ou ^3H -nisoxetina, respectivamente. As placas foram secas de um dia para o outro em temperatura ambiente, aproximadamente 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer) foram adicionados, e a radioatividade ligada foi quantificada por meio de espectroscopia de cintilação líquida. As taxas de associação iniciais de ^3H -citalopram e ^3H -nisoxetina foram determinadas por regressão linear usando a suíte de programas GraphPad Prism Software

(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). A taxa média de associação de radioligante aos homogeneizados de tecido cerebral de animais tratados com veículo foi determinada. O % de ocupação de compostos de teste foi então determinado usando a seguinte equação:

$$\% \text{ de ocupação} = 100 \times (1 - (\text{taxa de associação inicial para tecido tratado com composto de teste} / \text{taxa de média para tecido tratado com veículo}))$$

[0185] Os valores de ED₅₀ foram determinados por tabulação do log 10 da dose do composto de teste contra o % de ocupação. Os valores de ED₅₀ foram gerados a partir de curvas de concentração-resposta usando o algoritmo "Sigmoidal Dose Response" (inclinação variável) em GraphPad Prism.

Ensaaios ex vivo de captação de SERT e NET

[0186] Foram feitos ensaios ex vivo de captação de neurotransmissor, nos quais a captação de ³H-5-HT ou ³H-NE em homogeneizados brutos de cérebro de rato, preparados a partir de animais tratados com veículo e composto de teste, foram usados para medir a ocupação do transportador de SERT e NET in vivo (veja Wong e cols. (1993) *Neuropsychopharmacology* 8(1):23-33). Os homogeneizados brutos de tecido cerebral foram preparados por homogeneização de pedaços de tecido congelado em 0,5 ml (por mg de peso líquido) de 10 mM de tampão HEPES pH 7,4, contendo 0,32 de M sacarose, 200 µM de ácido ascórbico e 200 µM de pargilina, a 22°C. Os ensaios de captação de neurotransmissor foram realizados em uma placa de 96 poços Axygen em um volume total de 350 µl de tampão de ensaio (tampão de bicarbonato Krebs-Ringer com 10 mM de HEPES, 2,2

mM de CaCl_2 , 200 μM de ácido ascórbico e 200 μM de pargilina, pH 7,4) com 50 μg de proteína. Os homogeneizados foram incubados por 5 minutos a 37°C com 3H-5-HT (20 nM) e ^3H -NE (50 nM), respectivamente, antes do término do ensaio por filtração rápida sobre uma placa de 96 poços UniFilterGF/B, pré-tratada com BSA 1%. As placas foram lavadas 6 vezes com 650 μl de tampão de lavagem (PBS gelado) e secas de um dia para o outro a 37°C , antes da adição de aproximadamente 45 μl de MicroScintTM-20 (Perkin Elmer). A radioatividade incorporada foi quantificada por meio de espectroscopia de cintilação líquida. A captação não específica de neurotransmissor foi determinada em ensaios paralelos nos quais homogeneizados de tecido foram incubados com ^3H -5-HT (20 nM) ou ^3H -NE (50 nM) por 5 minutos a 4°C .

ENSAIO 4

Outros ensaios

[0187] Outros ensaios foram usados para avaliar as propriedades farmacológicas de compostos de teste, incluindo, sem limitação, ensaios da cinética de ligação de ligante gelado (Motulsky e Mahan (1984) *Molecular Pharmacol.* 25(1):1-9) com membranas preparadas a partir de células que expressam hSERT ou hNET; ensaios convencionais de ligação de radioligante à membrana usando composto de teste radiomarcado, por exemplo, tritiado; ensaios de ligação de radioligante usando tecido nativo de, por exemplo, cérebro de roedor ou humano; ensaios de captação de neurotransmissor usando plaquetas humanas ou de roedor; ensaios de captação de neurotransmissor usando preparações brutas ou puras de sinaptossomode cérebro de roedor.

ENSAIO 5

Teste de formalina na pata

[0188] Compostos são testados quanto à sua habilidade para inibir a resposta comportamental evocada por uma injeção de 50 µl de formalina (5%). Uma banda de metal é afixada na pata traseira esquerda de machos de ratos Sprague-Dawley (200-250 g) e cada rato é condicionado à banda por 60 minutos dentro de um cilindro plástico (15 cm de diâmetro). Os compostos são preparados em veículos farmacologicamente aceitáveis e administrados sistemicamente (i.p., p.o.) em momentos pré-designados, antes do ataque com formalina. Comportamentos nociceptivos espontâneos que consistem em hesitação da pata traseira injetada (com banda) são contados continuamente por 60 minutos usando um analisador de nocicepção automatizado (UCSDAnesthesiologyResearch, San Diego, CA). As propriedades antinociceptivas de artigos de testes são determinadas por comparação do número de hesitações nos ratos tratados com veículo e com composto (Yakshe cols., "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) *J. Appl. Physiol.* 90(6):2.386-2.402).

ENSAIO 6

Modelo de ligação de nervo espinhal

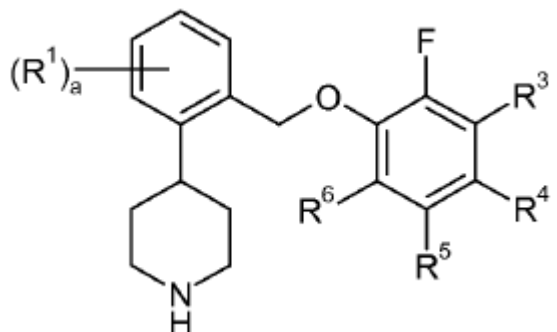
[0189] Compostos são avaliados quanto à sua habilidade para reverter alodiniatátil (sensibilidade aumentada a um estímulo mecânico inócuo) induzida por lesão nervosa. Machos de ratos Sprague-Dawley são preparados cirurgicamente como descrito em Kim e Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by

segmental spinalnerveligationin therat" (1992) *Pain* 50(3):355-363. A sensibilidade mecânica é determinada como a resposta de 50% de retirada a estímulos mecânicos inócuos (Chaplane cols., "Quantitative assessment of táctile allodynia in the rat paw" (1994) *J. Neurosci. Methods* 53(1):55-63), antes e depois de lesão nervosa. Uma a quatro semanas pós-cirurgia, os compostos são preparados em veículos farmacologicamente aceitáveis e administrados sistemicamente (i.p., p.o.). O grau de sensibilidade mecânica induzida por lesão nervosa, antes e depois do tratamento, serve como um índice das propriedades antinociceptivas dos compostos.

[0190] Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência aos seus aspectos ou modalidades específicas, será subentendido por aqueles habilitados na técnica que várias alterações podem ser feitas ou que equivalentes podem ser substituídos, sem se afastar do verdadeiro espírito e escopo da invenção. Adicionalmente, no grau permitido pelos estatutos e regulações de patente aplicáveis, todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados são aqui incorporados por referência em sua totalidade na mesma medida como se cada documento tivesse sido individualmente aqui incorporado por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado por ter a fórmula I:

**(I)**

em que: a é 0, 1, 2, 3 ou 4; cada R^1 é independentemente halo ou trifluormetil; R^3 é hidrogênio, halo ou $-C_{1-6}$ alquil; R^4 , R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio ou halo; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio, flúor, cloro ou metil.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^5 é hidrogênio ou flúor.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a é 0.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio, flúor,

cloro ou metil; R^4 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo; R^5 é hidrogênio ou flúor; e R^6 é hidrogênio, flúor, cloro ou bromo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a é 0, R^3 e R^5 são hidrogênio e R^4 e R^6 são flúor.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a é 1.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^1 é 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor.

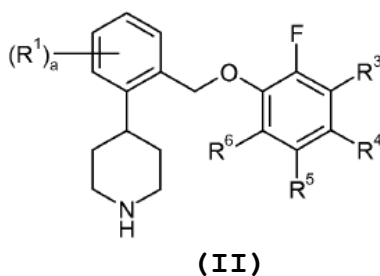
11. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou flúor; R^4 é hidrogênio ou flúor; R^5 é hidrogênio ou flúor; e R^6 é hidrogênio, flúor ou cloro.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a é 2.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^1 é 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ou 5,6-diflúor.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio ou flúor; R^4 é hidrogênio ou flúor; R^5 é hidrogênio ou flúor; e R^6 é hidrogênio, flúor ou cloro.

15. Composto caracterizado por ter a fórmula II:



em que:

(a) R^3 e R^5 são hidrogênio e:

- (i) R^4 é flúor, R^6 é flúor e a é 0;
- (ii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;
- (iii) R^4 é flúor, R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ou 5,6-diflúor;
- (iv) R^4 é flúor, R^6 é cloro e a é 0;
- (v) R^4 é cloro, R^6 é flúor e a é 0; ou
- (vi) R^4 é bromo, R^6 é cloro e a é 0; ou

(b) R^3 e R^4 são hidrogênio, R^5 é flúor, R^6 é cloro, e:

- (i) a é 0;
- (ii) a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor; ou
- (iii) a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor; ou

(c) R^4 e R^5 são hidrogênio, R^6 é flúor e:

- (i) R^3 é flúor e a é 0;
- (ii) R^3 é flúor, a é 1 e R^1 é 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;
- (iii) R^3 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,6-diflúor; ou
- (iv) R^3 é cloro ou metil, e a é 0; ou

(d) R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênio e:

- (i) R^6 é H, e a é 0;
- (ii) R^6 é H, a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor;
- (iii) R^6 é flúor e a é 0;
- (iv) R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor ou 6-flúor;
- (v) R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor ou 4,6-diflúor;
- (vi) R^6 é cloro e a é 0;
- (vii) R^6 é cloro, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 6-flúor ou 5-trifluormetil;
- (viii) R^6 é cloro, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor; ou

(ix) R⁶ é bromo e a é 0;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R³ e R⁵ são hidrogênio, e:

(i) R⁴ é flúor, R⁶ é flúor e a é 0;

(ii) R⁴ é flúor, R⁶ é flúor, a é 1 e R¹ é 4-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;

(iii) R⁴ é flúor, R⁶ é flúor, a é 2 e R¹ é 4,5-diflúor, 4,6-diflúor ou 5,6-diflúor;

(iv) R⁴ é flúor, R⁶ é cloro e a é 0;

(v) R⁴ é cloro, R⁶ é flúor e a é 0; ou

(vi) R⁴ é bromo, R⁶ é cloro e a é 0.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R⁴ é flúor, R⁶ é flúor e a é 0.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R³ e R⁴ são hidrogênio, R⁵ é flúor, R⁶ é cloro, e:

(i) a é 0;

(ii) a é 1 e R¹ é 5-flúor ou 6-flúor; ou (iii) a é 2 e R¹ é 4,6-diflúor.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R⁴ e R⁵ são hidrogênio, R⁶ é flúor, e;

(i) R³ é flúor e a é 0;

(ii) R³ é flúor, a é 1 e R¹ é 3-flúor, 5-flúor, 5-trifluormetil ou 6-flúor;

(iii) R³ é flúor, a é 2 e R¹ é 4,6-diflúor; ou

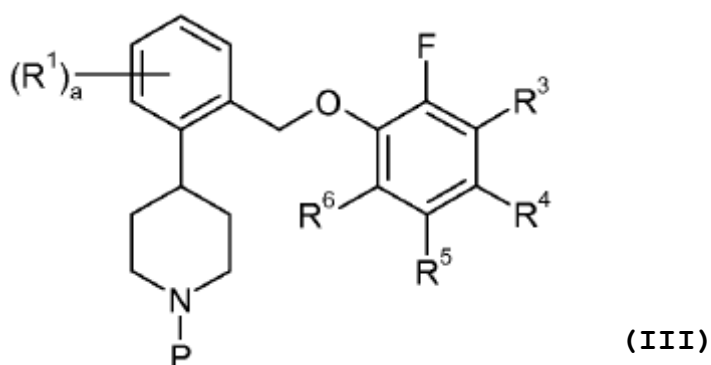
(iv) R³ é cloro ou metil, e a é 0.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 15,

caracterizado pelo fato de que R^3 , R^4 e R^5 são hidrogênio, e:

- (i) R^6 é H, e a é 0;
- (ii) R^6 é H, a é 1 e R^1 é 5-flúor ou 6-flúor;
- (iii) R^6 é flúor e a é 0;
- (iv) R^6 é flúor, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 5-flúor ou 6-flúor;
- (v) R^6 é flúor, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor ou 4,6-diflúor;
- (vi) R^6 é cloro e a é 0;
- (vii) R^6 é cloro, a é 1 e R^1 é 4-flúor, 6-flúor ou 5-trifluormetil;
- (viii) R^6 é cloro, a é 2 e R^1 é 4,5-diflúor; ou
- (ix) R^6 é bromo e a é 0.

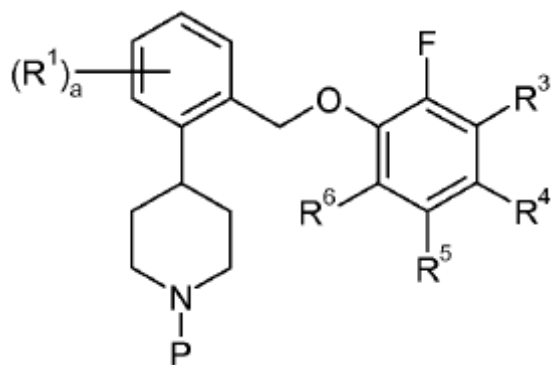
21. Composto caracterizado por ser de fórmula III, útil na síntese de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20:



em que P representa um grupo de proteção de amino selecionado a partir de *t*-butoxicarbonil (Boc), tritil (Tr), benziloxicarbonil (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), formil, benzil, ou um sal destes.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a é 0, R^3 e R^5 são hidrogênio e R^4 e R^6 são flúor.

23. Método de preparação de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por compreender reagir um composto de fórmula III:



(III)

ou um sal deste, em que P é *t*-butoxicarbonil, com ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético para fornecer um composto de fórmula II ou I.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a é 0, R^3 e R^5 são hidrogênio e R^4 e R^6 são flúor.

25. Composição, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, um excipiente farmacologicamente aceitável e ainda opcionalmente compreender um segundo agente terapêutico.

26. Uso do composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para tratar dor neuropática, fibromialgia, um distúrbio depressivo, um distúrbio afetivo, distúrbio de déficit de atenção-hiperatividade, um distúrbio cognitivo, dor lombar crônica e osteoartrite.