



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

(21) **PI0617181-8 A2**



\* B R P I 0 6 1 7 1 8 1 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 09/11/2006  
(43) Data da Publicação: 12/07/2011  
(RPI 2114)

(51) *Int.CI.:*  
C07D 451/06 2006.01  
A61K 31/46 2006.01  
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, COMPOSTO QUÍMICO, E, USO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 11/11/2005 DK PA 2005 01565

(73) Titular(es): NEUROSEARCH A/S

(72) Inventor(es): Birgitte L. Eriksen, Dan Peters, Elsebet  
Ostergaard Nielsen, Gunnar M. Olsen, John Paul Redrobe

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006068275 de 09/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/054531 de 18/05/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, COMPOSTO QUÍMICO, E, USO DO MESMO Esta invenção refere-se a derivados novos de 8-aza-biciclo[3.2.1]octano úteis como inibidores de reabsorção de neuro transmissor de monoamina. Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para a terapia e para composições farmacêuticas que compõem os compostos da invenção.

“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, COMPOSTO QUÍMICO, E, USO DO MESMO”

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se a derivados novos de 8-aza-biciclo[3.2.1] octano úteis como inibidores de reabsorção de neurotransmissor de monoamina.

Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para a terapia e para composições farmacêuticas que compõem os compostos da invenção.

10 ANTECEDENTES DA TÉCNICA

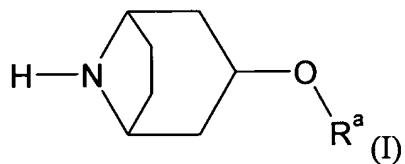
Os inibidores de reabsorção seletiva de serotonina (SSRIs) atualmente são eficazes no tratamento de vários distúrbios CNS, incluindo depressão e distúrbio do pânico. Os SSRIs geralmente são considerados por psiquiatras e médicos de atendimento de emergência como eficazes, bem tolerados e facilmente administrados. Todavia, eles são associados com uma quantidade de características indesejáveis.

Assim sendo, existe ainda uma forte necessidade por compostos com um perfil farmacológico otimizado em relação à atividade na reabsorção de neurotransmissores de monoamina de serotonina, dopamina e noradrenalina, como a relação entre a reabsorção de serotonina e a atividade de reabsorção de noradrenalina e dopamina.

A WO 2004/113334 (NeuroSearch A/S) apresenta derivados de 8-aza-biciclo[3.2.1]octano úteis como inibidores de reabsorção de neurotransmissor de monoamina.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Neste primeiro aspecto, a invenção apresenta um composto da fórmula I:



quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,  
onde R<sup>a</sup> é conforme definido abaixo.

No seu segundo aspecto, a invenção apresenta uma  
5 composição farmacêutica composta de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, juntamente com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

10 Em um outro aspecto, a invenção apresenta o uso de um composto da invenção, quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou de um distúrbio ou de uma condição de  
15 um mamífero, incluindo um ser humano, cuja doença, distúrbio ou condição responde à inibição da reabsorção de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central.

Ainda em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou  
20 uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, cujo distúrbio, doença ou condição responde à inibição da reabsorção de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central, cujo método é composto da etapa de administração a esse corpo de animal vivo necessitando do mesmo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos  
25 isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

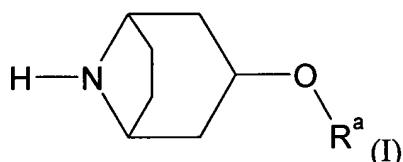
Outros objetivos da invenção ficarão aparentes para a pessoa

versada na técnica, a partir da descrição detalhada e dos exemplos que se seguem.

## APRESENTAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### Derivados de 8-aza-biciclo[3.2.1]octano

5 No seu primeiro aspecto, a invenção atual apresenta os compostos da fórmula I:



quaisquer dos isômeros dos mesmos ou qualquer mistura dos isômeros dos mesmos,

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

10 onde

$R^a$  representa um grupo naftila,

cujo grupo naftila é substituído com  $-O-R^b$ ;

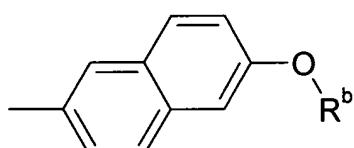
onde  $R^b$  representa hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila ou alquinila;

15 e cujo grupo naftila é opcionalmente ainda substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de:

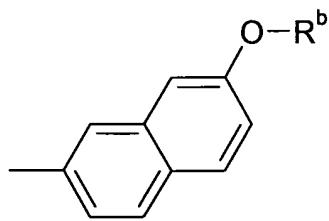
halo, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, oxo, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, 20 alquenila e alquinila.

Em uma realização,  $R^a$  representa um grupo naftila que é substituído com  $-O-R^b$ .

Em uma outra realização,  $R^a$  representa



25 ainda em uma outra realização,  $R^a$  representa



Ainda em uma outra realização, R<sup>b</sup> representa hidrogênio.

Ainda em uma outra realização, R<sup>b</sup> representa alquila, como metila, etila ou isopropila.

Em uma realização especial, o composto químico da invenção

5 é

exo-3-(6-metóxi-naftalen-3-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

exo-6-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-naftalen-2-ol;

exo-3-(6-etóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

exo-3-(6-isopropóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-

10 biciclo[3.2.1]octano;

exo-3-(7-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;

qualsquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Qualquer combinação de duas ou mais das realizações  
15 conforme descrito acima é considerada dentro do escopo da invenção atual.

#### Definição de substituintes

No contexto desta invenção, halogênio representa flúor, cloro, bromo ou iodo.

No contexto desta invenção, um grupo alquila designa uma cadeia de hidrocarbonetos lineares ou ramificados, univalentes saturados. A cadeia de hidrocarbonetos, de preferência, contém de 1 a 6 átomos de carbono (alquila C<sub>1-6</sub>), incluindo pentila, isopentila, neopentila, pentila terciária, hexila e isoexila. Em uma realização preferida, alquila representa um grupo alquila C<sub>1-4</sub>, incluindo butila, isobutila, butila secundária, e butila terciária. Em outra realização preferida desta invenção, alquila representa um grupo alquila C<sub>1-3</sub>, o qual poderá ser especialmente metila, etila, propila ou isopropila.

No contexto desta invenção, um grupo alquenila designa uma cadeia de carbonos contendo uma ou mais duplas ligações, incluindo dienos, trienos e polienos. Em uma realização preferida, o grupo alquenila da invenção é composto de 2 a 6 átomos de carbono (alquenila C<sub>2-6</sub>), incluindo pelo menos uma dupla ligação. Em uma realização mais preferida, o grupo alquenila da invenção é etenila; 1- ou 2-propenila; 1-, 2- ou 3- butenila, ou 1,3-butadienila 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-hexenila, ou 1,3-hexdienila, ou 1,3,5-hextrienila.

No contexto desta invenção, um grupo alquinila designa uma cadeia de carbonos contendo uma ou mais ligações triplas, incluindo di-inos, tri-inos e poli-inos. Em uma realização preferida, o grupo alquinila da invenção é composto de 2 a 6 átomos de carbono (alquinila C<sub>2-6</sub>), incluindo pelo menos uma ligação tripla. Na sua realização mais preferida, o grupo alquinila da invenção é etinila; 1-, ou 2-propinila; 1-, 2-, ou 3-butinila, ou 1,3-butdinila; 1-, 2-, 3-, 4-pentinila, ou 1,3-pentdinila; 1-, 2-, 3-, 4-, ou 5-hexinila, ou 1,3-hexdinila ou 1,3,5-hextrinila.

No contexto desta invenção, um grupo cicloalquila designa um grupo alquila cíclico, de preferência, contendo 3 a 7 átomos de carbono (cicloalquila C<sub>3-7</sub>), incluindo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e ciclo-heptila.

Alcóxi é O-alquila, onde alquila é conforme definido acima.

Cicloalcóxi significa O-cicloalquila, onde cicloalquila é conforme definido acima.

Cicloalquilalquila significa cicloalquila conforme acima e alquila conforme acima, significando, por exemplo, ciclo- propilmetila.

Amino é NH<sub>2</sub> ou NH-alquila ou N-(alquila)<sub>2</sub>, onde alquila é conforme definido acima.

#### Sais farmaceuticamente aceitáveis

O composto químico da invenção poderá ser produzido por

qualquer forma adequada para a administração pretendida. As formas adequadas incluem sais farmaceuticamente (i.e. fisiologicamente) aceitáveis, e formas pré- ou pró-fármacos do composto químico da invenção.

Exemplos de saís de adição farmaceuticamente aceitáveis 5 incluem, sem limitação, os sais de adição de ácido inorgânico e orgânico não tóxico, tais como o cloridreto, o brometo, o nitrato, o perclorato, o fosfato, o sulfato, o formiato, o acetato, o aconato, o ascorbato, o benzeno- sulfonato, o benzoato, o cinamato, o citrato, o embonato, o enantato, o fumarato, o glutamato, o glicolato, o lactato, o maleato, o malonato, o mandelato, o 10 metano-sulfonato, o naftaleno-2-sulfonato, o ftalato, o salicilato, o sorbato, o estearato, o succinato, o tartarato, o tolueno-p-sulfonato, e semelhantes. Tais sais poderão ser formados através de procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

Outros ácidos, tais como o ácido oxálico, que poderão não ser 15 considerados farmaceuticamente aceitáveis, poderão ser úteis na preparação de sais úteis como intermediários na obtenção de um composto químico da invenção e o seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

Exemplos de sais catiônicos farmaceuticamente aceitáveis de 20 um composto químico da invenção incluem, sem limitação, o sal de sódio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, alumínio, lítio, colina, lisínio, e de amônio, e semelhantes, de um composto da invenção contendo um grupo aniónico. Tais sais catiônicos poderão ser formados através de procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

No contexto desta invenção, os "saís de ônio" de compostos 25 contendo N são também considerados como sais farmaceuticamente aceitáveis. Os "saís de ônio" preferidos incluem os sais de alquil-ônio, os sais de cicloalquil-ônio, e os sais de cicloalquilalquila-ônio.

Exemplos de formas de pré- ou pró-fármacos do composto químico da invenção, incluem exemplos de pró-drogas adequadas das

substâncias de acordo com a invenção, incluem compostos modificados em um ou mais grupos derivatizáveis ou reativos do composto principal. De interesse especial são os compostos modificados em um grupo carbóxi, um grupo hidróxi, ou um grupo amino. Exemplos de derivados adequados são 5 ésteres ou amidas.

O composto químico da invenção poderá ser produzido nas formas dissolvíveis ou não dissolvíveis, juntamente com um solvente farmaceuticamente aceitável como água, etanol, e semelhantes. As formas dissolvíveis poderão também incluir formas hidratadas, tais como monoidrato, 10 diidrato, hemiidrato, triidrato, tetraidrato, e semelhantes. Em geral, as formas dissolvíveis são consideradas equivalentes às formas não dissolvíveis para fins desta invenção.

#### Isômeros estéricos

Será visto por aqueles versados na técnica que os compostos 15 da invenção atual poderão existir em formas estereo- isoméricas diferentes - incluindo enanciômeros, diastereômeros e isômeros cis-trans.

A invenção inclui todos esses isômeros e quaisquer misturas dos mesmos, incluindo as misturas racêmicas.

Além disso, o substituinte -O-R<sup>b</sup> na posição 3 do esqueleto 8-20 aza-biciclo[3.2.1]octano da fórmula I poderá estar especialmente na configuração exo ou endo. Em uma realização da invenção, o substituinte na posição 3 está na configuração exo. Em outra realização da invenção o substituinte na posição 3 está na configuração endo.

A invenção inclui tais isômeros e quaisquer misturas dos 25 mesmos, incluindo as misturas racêmicas.

As formas racêmicas podem ser dissolvidas nas antípodas óticas por métodos e técnicas conhecidos. Uma forma de separação dos sais isoméricos é através do uso de um ácido oticamente ativo, e liberando o composto de amina oticamente ativo pelo tratamento com uma base. Outro

5 método para recolocar em solução os racematos nas antípodas óticas é baseado em cromatografia sobre uma matriz ótica ativa. Os compostos racêmicos da invenção atual podem portanto ser redissolvidos nas suas antípodas óticas, como por exemplo, através de cristalização fracionada, por exemplo, dos sais d- ou L- (tartaratos, mandelatos, ou canfor-sulfonato).

10 Os compostos químicos da invenção atual poderão também ser recolocados em solução pela formação de amidas diastereoméricas, pela reação dos compostos químicos da invenção atual com um ácido carboxílico ativado oticamente ativo, como aqueles derivados de (+) ou (-) fenilalanina, (+) ou (-) fenilglicina, (+) ou (-) ácido canfânico ou através da formação de carbamatos diastereoméricos através da reação do composto químico da invenção atual com um cloroformiato oticamente ativo ou semelhante.

Métodos adicionais para a recolocação em solução dos isômeros óticos são conhecidos na técnica.

15 Tais métodos incluem aqueles descritos por Jaques J, Collet A, & Wilen S em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Os compostos ativos óticos também podem ser preparados a partir de materiais iniciais ou intermediários ativos óticos.

20 Compostos marcados

25 Os compostos da invenção poderão ser utilizados na sua forma marcada ou não marcada. No contexto desta invenção, o composto marcado tem um ou mais átomos substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. A marcação permitirá a detecção quantitativa fácil do referido composto.

Os compostos marcados da invenção poderão ser úteis como ferramentas de diagnóstico, radio-traçantes, ou agentes de monitoração, em vários métodos de diagnóstico, e para a formação de imagens do receptor in

vivo.

O isômero marcado da invenção, de preferência, contém pelo menos um radionuclídeo como um marcador. Os radionuclídeos de emissão de positrons são todos candidatos para utilização. No contexto desta invenção, 5 o radionuclídeo, de preferência, é selecionado de  $^2\text{H}$  (deutério),  $^3\text{H}$  (trítio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ , e  $^{18}\text{F}$ .

O método físico para a detecção do isômero marcado da invenção atual poderá ser selecionado entre tomografia de emissão de positrons (PET), tomografia computadorizada de formação de imagem única de fóton (SPECT), espectroscopia de ressonância magnética (MRS), formação 10 de imagem de ressonância magnética (MRI), e tomografia computadorizada de raios X parcial (CAT), ou combinações das mesmas.

### **Métodos de preparação**

Os compostos químicos da invenção poderão ser preparados 15 através de métodos convencionais para sínteses químicas, por exemplo, aqueles descritos nos exemplos de trabalho. Os materiais iniciais para os processos descritos na solicitação atual são conhecidos ou poderão ser rapidamente preparados através de métodos convencionais a partir de produtos químicos disponíveis comercialmente.

20 Um composto da invenção também pode ser convertido em outro composto da invenção utilizando-se métodos convencionais.

Os produtos finais das reações descritos aqui poderão ser isolados através de técnicas convencionais, por exemplo, através de extração, cristalização, destilação, cromatografia, etc.

### **25 Atividade biológica**

Os compostos da invenção poderão ser testados em relação a sua habilidade de inibir a reabsorção de dopamina, noradrenalina e serotonina de monoaminas, em sinaptosomas, por exemplo, conforme descrito na WO 97/30997. Baseados na atividade equilibrada observada nestes testes, o

composto da invenção é considerado útil para tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou de um distúrbio ou de uma condição de um mamífero, incluindo um ser humano, cuja doença, distúrbio ou condição responde à inibição da reabsorção do neurotransmissor de monoamina no sistema 5 nervoso central.

Em uma realização especial, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de: distúrbios de temperamento, depressão, depressão atípica, depressão secundária à dor, distúrbio depressivo grande, distúrbio distímico, distúrbio bipolar, distúrbio 10 bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio de temperamento devido à uma condição médica geral, distúrbio de temperamento induzido por substância, pseudo demência, síndrome de Ganser, distúrbio compulsivo obsessivo, distúrbio do pânico, distúrbio do 15 pânico sem agorafobia, distúrbio do pânico com agorafobia, distúrbio do pânico sem história de agorafobia, ataque de pânico, falha de memória, perda de memória, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, obesidade, ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de alimentação, mal de Parkinson, parkinsonismo, demência, demência do envelhecimento, demência senil, mal de Alzheimer, complexo de demência da síndrome da 20 imunodeficiência adquirida, disfunção da memória no envelhecimento, fobia específica, fobia social, distúrbio de ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, vício de fármacos, abuso de fármacos, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de tabaco, vício de álcool, alcoolismo, cleptomania, dor, dor crônica, dor inflamatória, dor 25 neuropática, dor de enxaqueca, dor de cabeça do tipo de tensão, dor de cabeça do tipo de tensão crônica, dor associada com depressão, fibromialgia, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, dor de câncer, dor do intestino grosso irritável, dor pós-operatória, síndrome da dor pós-mastectomia (PMPS), dor pós-AVC, neuropatia induzida por fármaco, neuropatia

diabética, dor mantida simpateticamente, neuralgia trigeminal, dor de dentes, dor miofacial, dor do limbo-fantasma, bulimia, síndrome pré-menstrual, distúrbio disfórico pré-menstrual, síndrome da fase luteal tardia, síndrome pós-traumática, síndrome da fadiga crônica, incontinência urinária, 5 incontinência de estresse, incontinência de ansiedade, incontinência noturna, disfunção sexual, ejaculação precoce, dificuldade de ereção, disfunção de ereção, orgasmo precoce feminino, síndrome das pernas inquietas, distúrbio do movimento periódico do limbo, distúrbios de alimentação, anorexia nervosa, distúrbios do sono, distúrbios de desenvolvimento pervasivo, 10 autismo, distúrbio de Asperger, distúrbio de Rett, distúrbio desintegrativo de criança, incapacidade de aprendizado, distúrbios de incapacidade motora, mutismo, tricotilomania, narcolepsia, depressão pós-AVC, danos no cérebro induzidos por AVC, danos neuronais induzidos por AVC, doença de Gilles de la Tourette, tinitus, distúrbios de tiques, distúrbios dismórficos do corpo, 15 distúrbio defiante oposicional ou incapacidade pós-AVCs. Em uma realização preferida, os compostos são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de depressão.

Atualmente é considerado que uma dosagem útil do 20 ingrediente farmacêutico ativo (API) está dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1.000 mg API por dia, mais de preferência, cerca de 10 a cerca de 500 mg API por dia, mais de preferência, cerca de 30 a cerca de 100 mg API por dia, dependendo, no entanto, do modo exato de administração, da forma na qual é administrado, da indicação considerada, do indivíduo e especialmente do peso do corpo do indivíduo 25 envolvido, e além disso, a preferência e experiência do médico ou veterinário encarregado.

Os compostos preferidos da invenção mostram uma atividade biológica na faixa submicromolar e na micromolar, i.e., de menos de 1 a cerca de 100  $\mu$ M.

## Composições farmacêuticas

Em outro aspecto, a invenção apresenta composições farmacêuticas novas, compostas de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto químico da invenção.

5 Embora um composto químico da invenção para uso em terapia possa ser administrado na forma de composto químico sozinho, é preferível introduzir-se o ingrediente ativo, opcionalmente na forma de um sal fisiologicamente aceitável, em uma composição farmacêutica, juntamente com um ou mais auxiliares, excipientes, carreadores, soluções tampão, 10 diluentes e/ou outros auxiliares farmacêuticos costumeiros.

Em uma realização preferida, a invenção apresenta composições farmacêuticas compostas do composto químico da invenção, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou derivado do mesmo, juntamente com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, e opcionalmente, 15 outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos conhecidos e utilizados na técnica. O carreador deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudiciais ao receptor dos mesmos.

As composições farmacêuticas da invenção poderão ser aquelas adequadas para administração oral, retal, bronquial, nasal, pulmonar, 20 tópica (incluindo bucal e sublingual), transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo cutânea, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, intra-cerebral, injeção ou infusão intra-ocular) ou aquelas em uma forma adequada para a administração através de inalação ou insuflação, incluindo a administração de pós e aerossol líquido, ou através de sistemas de 25 liberação prolongados. Exemplos adequados de sistemas de liberação prolongados incluem matrizes semi-permeáveis de polímeros hidrófobos contendo o composto da invenção, cujas matrizes poderão estar na forma de artigos formatados, por exemplo, filmes ou micro-cápsulas.

O composto químico da invenção, juntamente com um auxiliar

convencional, carreador, ou diluente, poderá portanto ser colocado na forma de composições farmacêuticas e em dosagens unitárias dos mesmos. Tais formas incluem sólidos, especialmente tabletes, cápsulas cheias, formas de pó em grânulos, e líquidos, especialmente soluções aquosas ou não aquosas, 5 suspensões, emulsões, elixires, e cápsulas cheias com os mesmos, todos para uso oral, supositórios para a administração no reto, e soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Tais composições farmacêuticas e formas unitárias de dosagem das mesmas poderão ser compostas de ingredientes convencionais nas proporções convencionais, com ou sem compostos ou 10 princípios ativos adicionais, e tais formas de dosagem unitária poderão conter qualquer quantidade eficaz do ingrediente ativo adequada, como a faixa pretendida de dosagem diária a ser utilizada.

O composto químico da invenção atual pode ser administrado em uma larga variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Ficará óbvio 15 para aqueles versados na técnica que as seguintes formas de dosagem poderão ser compostas, como o componente ativo de um composto químico da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto químico da invenção.

Para a preparação das composições farmacêuticas a partir de 20 um composto químico da invenção atual, os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, tabletes, pílulas, cápsulas, supositórios e grânulos dispersáveis. Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias que poderão agir como diluentes, agentes de sabor, solubilizantes, lubrificantes, agentes de 25 colocação em suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegração de tablete, ou um material de encapsulamento.

Em pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o componente ativo finamente dividido.

Em tabletes, o componente ativo é misturado com o carreador

tendo a capacidade de aglutinação necessária em proporções adequadas e compactado no formato e no tamanho desejado.

Os pós e tabletes, de preferência, contêm 5 ou 10 a cerca de 70% do composto ativo. Carreadores adequados são carbonato de magnésio, 5 estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e semelhantes. O termo "preparação" se destina a incluir formulação do composto ativo com material de encapsulamento como o carreador e o fornecimento de uma cápsula na 10 qual o componente ativo, com ou sem carreador, é cercado por um carreador, o qual está portanto associado com o mesmo. Da mesma forma, são incluídas cápsulas e losangos. Os tabletes, pós, pílulas, cápsulas e losangos, podem ser utilizados como formas sólidas adequadas para a administração oral.

Para a preparação de supositórios, uma cera de baixo ponto de 15 fusão, como uma mistura de glicerídeo de ácido graxo ou manteiga de cacau, é primeiramente fundida e o componente ativo é dispersado homogeneousamente na mesma, como por exemplo, através de agitação. A mistura homogênea fundida é então derramada em moldes com tamanho conveniente, deixada resfriando-se, e portanto solidificando-se.

20 As composições adequadas para a administração vaginal poderão ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou aspersões contendo, alem do ingrediente ativo, tais carreadores, conforme é conhecido na técnica como sendo apropriados.

As preparações líquidas incluem soluções, suspensões, 25 emulsões, por exemplo, água ou soluções de água-propileno glicol. Por exemplo, as preparações líquidas de injeção parenteral podem ser formuladas como soluções em solução aquosa de polietileno glicol.

O composto químico de acordo com a invenção atual poderá portanto ser formulado para administração parenteral (por exemplo, através de

injeção, por exemplo, injeção de cápsula grande ou infusão contínua) e poderá ser apresentado na forma de dosagem unitária em ampolas, seringas previamente cheias, infusão em volume pequeno ou recipientes com doses múltiplas e com a adição de um preservativo. As composições poderão tomar 5 formas, tais como suspensões, soluções ou emulsões em carreadores oleosos ou aquosos, e poderão conter agentes de formulação, tais como agentes de colocação em suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo poderá estar na forma de pó, obtido através de isolamento acético de sólido estéril ou através de liofilização a partir de solução, para a 10 constituição de um carreador adequado, por exemplo, estéril, água isenta de pirogênio, antes do uso.

As soluções aquosas adequadas para uso oral podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se 15 corantes, sabores, agentes estabilizantes e espessantes adequados, conforme seja desejado.

As suspensões aquosas adequadas para uso oral podem ser feitas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, ou outros agentes de colocação em suspensão 20 bem conhecidos.

Também são incluídas as preparações na forma sólida, que se destinam à conversão imediatamente antes do uso em preparações na forma líquida para administração oral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Além do componente ativo, tais preparações poderão 25 ser compostas de corantes, sabores, estabilizantes, soluções tampão, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e semelhantes.

Para a administração tópica na epiderme, o composto químico da invenção poderá ser formulado como ungüentos, cremes ou loções, ou

como um emplastro transdérmico. Os ungüentos e cremes poderão, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes de espessamento e/ou de geleificação adequados. As loções poderão ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também conterão 5 um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de colocação em suspensão, agentes espessantes, ou agentes corantes.

As composições adequadas para administração tópica na boca incluem losangos compostos do agente ativo em uma base com sabor, 10 usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compostas do ingrediente ativo em uma base inerte, como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e substâncias de lavagem da boca, compostas do ingrediente ativo em um carreador líquido adequado.

As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente na 15 cavidade nasal através de meios convencionais, por exemplo, com um contagotas, pipeta ou por aspersão. As composições poderão ser fornecidas na forma de dose única ou em doses múltiplas.

A administração para o trato respiratório poderá também ser feita por intermédio de uma formulação de aerossol na qual o ingrediente 20 ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propelente adequado como clorofluoro-carbono (CFC), por exemplo, diclorodifluormetano, tricloro-fluorometano, ou diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. O aerossol poderá convenientemente também conter um tensoativo, como lecitina. A dose de 25 fármaco poderá ser controlada através de uma válvula de controle de admissão.

Alternativamente, os ingredientes ativos poderão ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em uma base adequada de pó como lactose, amido, derivados de

amido, como hidroxipropil metil celulose e polivinilpirrolidona (PVP). De forma conveniente, o carreador do pó formará um gel na cavidade nasal. A composição de pó poderá ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou estojos, por exemplo, de gelatina, ou em embalagens de blister, das quais o pó poderá ser administrado por intermédio de um inalador.

5 Nas composições que se destinam à administração para o trato respiratório, incluindo as composições intra-nasais, o composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de 5 microns 10 ou menos. Tal tamanho de partícula poderá ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, através de micronização.

Quando for desejado, poderão ser utilizadas as composições adaptadas para produzirem uma liberação prolongada do ingrediente ativo.

15 As preparações farmacêuticas, de preferência, estão nas formas de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo um quantidades distinta de preparação, tais como tabletes embalados, cápsulas, e pós em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também 20 pode ser uma cápsula, tablete, ou o próprio losango, ou ela pode ser a quantidade apropriada de qualquer destas formas de embalagens.

Os tabletes ou cápsulas para administração oral e líquidos para administração intravenosa e infusão contínua são as composições preferidas.

25 Outros detalhes sobre as técnicas para a formulação e a administração poderão ser encontrados na última edição do Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade de ingrediente ativo que melhora os sintomas ou a condição. Eficácia terapêutica e toxidez, por exemplo, ED<sub>50</sub> e LD<sub>50</sub>, poderão ser determinados

através de procedimentos farmacológicos em culturas de células ou animais de experiência. A relação entre as doses terapêuticas e os efeitos tóxicos ou o índice terapêutico poderá ser expresso pela relação LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. As composições farmacêuticas que apresentam grandes índices terapêuticos são 5 as preferidas.

A dose administrada, é claro, deve ser cuidadosamente ajustada para a idade, peso e condição do indivíduo que está sendo tratado, assim como a rota de administração, a forma e regime de dosagem, e o resultado desejado, e a dosagem exata, é claro, devem ser determinados por 10 intermédio do prático.

A dosagem atual depende da natureza e da severidade da doença que está sendo tratada, e está dentro do discernimento do médico, e poderá ser variada através de titulação da dosagem para as circunstâncias específicas desta invenção para produzir o efeito terapêutico desejado. No 15 entanto, atualmente, é considerado que as composições farmacêuticas contendo cerca de 0,1 a cerca de 500 mg de ingrediente ativo por dose individual, de preferência, cerca de 1 a cerca de 100 mg, mais de preferência, cerca de 1 a cerca de 10 mg, são adequadas para tratamentos terapêuticos.

O ingrediente ativo poderá ser administrado em uma ou em 20 várias doses por dia. Um resultado satisfatório pode, em certas circunstâncias, ser obtido com uma dosagem tão pequena quanto 0,1 g/kg i.v. e 1 µg/kg p.o. O limite superior da faixa de dosagem atualmente é considerado como sendo em torno de 10 mg/kg i.v. e 100 mg/kg p.o. As faixas preferidas são de cerca de 0,1 µg/kg a cerca de 10 mg/kg/dia i.v., e de cerca de 1 µg/kg a cerca de 100 mg/kg/dia p.o.

### **Métodos de terapia**

Em outro aspecto, a invenção apresenta um método para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou de um distúrbio ou de uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um ser humano, cuja doença,

distúrbio ou condição responde à inibição de reabsorção de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central, e cujo método é composto da administração a esse corpo de animal vivo, incluindo um ser humano necessitando do mesmo, de uma quantidade eficaz de um composto químico 5 da invenção.

Atualmente considera-se que a dosagem adequada varia de 0,1 a 1.000 mg diariamente, 10 - 500 mg diariamente, e especialmente, 30 -100 mg diariamente, dependendo normalmente do modo exato de administração, da forma na qual é administrado, da indicação para quem a administração é 10 direcionada, do indivíduo envolvido e do peso do corpo do indivíduo envolvido, e além disso, a preferência e experiência do médico ou do veterinário encarregado. Quando administrado em combinação com compostos conhecidos na técnica para o tratamento das doenças, o regime de dosagem poderá ser reduzido.

## 15 EXEMPLOS

A invenção é melhor ilustrada com referência ao seguintes exemplos, que não se destinam a ser de forma alguma limitantes do escopo da invenção conforme é reivindicada.

**Geral:** Todas as reações envolvendo reagentes ou 20 intermediários sensíveis ao ar foram executadas em atmosfera de nitrogênio e em solventes anidros. Foi utilizado o sulfato de magnésio como o agente de secagem nos procedimentos de trabalho e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida.

### **Éster 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ila do ácido endo benzóico**

25 Cloreto de benzoila (84,3 g, 600 mmoles) foi adicionado durante 30 minutos a < 30°C em uma mistura de tropina (70,6 g, 500 mmoles), terc-butóxido de potássio (67,3 g, 600 mmoles) em THF (500 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h. Foi adicionada água (1 L) seguido por extração com dietil éter (2 x 500 ml). A fase orgânica

foi lavada duas vezes com água (2 x 200 ml) seguido por uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada (200 ml). A fase de éter foi secada e foi adicionado ácido clorídrico em etanol (170 ml, 3M). O cloreto precipitado foi filtrado e lavado com dietil éter. A base livre foi obtida adicionando-se um excesso de amônia aquosa seguido por extração com uma mistura de etil acetato e dietil éter. Rendimento de 66,8 g (54%).

#### 5 **Éster 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ila do ácido endo-benzóico**

2,2,2-tricloroetilcloroformiato (75,0 ml, 544 mmoles) foi adicionado gota a gota a uma mistura de éster 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-10 3-ila do ácido endo-benzóico (66,8 g, 272 mmoles) e tolueno seco (500 ml). A mistura foi deixada sob agitação durante 1 hora na temperatura ambiente, seguido por 15 h a 100°C. Foi adicionada água (250 ml) seguido por agitação durante 1 hora. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água (2 x 200 ml). A mistura do intermediário triclorometil éster 15 do ácido 3-benzoilóxi-8-aza-biciclo[3.2.]octano-8-carboxílico foi secada e evaporada. Foi adicionado ácido acético (350 ml) seguido pela adição de zinco (53,4 g, 817 mmoles) durante um período de tempo de 3 h. Foi adicionada água (100 ml), foi resfriado pela adição de gelo e alcalinizado pela adição de amônia aquosa concentrada (cerca de 400 ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (2 x 300 ml). Rendimento 44,5 g (61%).

#### 20 **Terc-butil éster do ácido endo-benzoilóxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

25 Di-terc-butil-dicarbonato (39,9 g, 183 mmoles) foram dissolvidos em THF (100 ml) e foram adicionados a uma mistura de 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3- il éster do ácido endo-benzóico (44,5 g, 166,4 mmoles), trietilamina (67,4 g, 666 mmoles) e THF (250 ml) durante 0,5 horas na temperatura ambiente, seguido por agitação durante 1 hora. Foi adicionada água (1 L) e a mistura foi extraída com dietil éter (2 x 300 ml). A fase de éter recolhida foi lavada duas vezes com água (2 x 200 ml), secada e evaporada. Rendimento 60,1 g (100%).

**Terc-butil éster do ácido endo-3-hidróxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Uma mistura de terc-butil éster do ácido endo-3-benzoilóxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (55,0 g, 166 mmoles), hidróxido de potássio (11,2 g, 199 mmoles) e etanol (a 99%, 400 ml) foi agitada durante três dias na temperatura ambiente. O benzoato de potássio foi separado por filtragem e o filtrado foi evaporado. Foi adicionado dietil éter (200 ml) e o benzoato de potássio restante foi separado por filtragem e o filtrado foi evaporado. O produto foi triturado com petróleo. Rendimento 30,0 g (80%).

PF 139,5 - 140,8°C.

**Terc-butil éster do ácido exo-3-(6-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico**

Trifenilfosfina (13,8 g, 52,8 mmoles) foi dissolvida em dioxano (100 ml) e resfriada a 8°C. Dietilazodicarboxilato (9,2 g, 52,8 mmoles) foi adicionado na mistura abaixo de 15°C, seguido por agitação durante 15 minutos. Terc-butil éster do ácido endo-3-hidróxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (10,0 g, 44,0 mmoles) e 6-metóxi-2-naftol (8,4 g, 48,4 mmoles) foram adicionados na mistura. A temperatura foi elevada para 32°C devido a uma reação exotérmica. A mistura foi deixada sob agitação durante 15 h na temperatura ambiente. Foi adicionado ácido clorídrico (300 ml, 1M) seguido por extração com dietil éter (2 x 200 ml). A mistura foi secada e evaporada. Cromatografia sobre sílica gel com diclorometano e 5% de metanol como solvente. O produto bruto foi dissolvido em dietil éter (500 ml) e foi lavado com hidróxido de sódio aquoso (3 x 200 ml, 1M). O produto foi secado e evaporado.

Rendimento 11,0 g (65%).

**Método A**

**Sal do ácido exo-3-(6-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano clorídrico**

Uma mistura de terc-butil éster do ácido exo-3-(6-metóxi-

naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (11,0 g, 24,7 mmoles) e ácido clorídrico (60 ml, 1M) em ácido acético foi agitada durante 3 h na temperatura ambiente. Foi adicionado dietil éter (200 ml), o produto foi separado por filtragem. Rendimento de 7,2 g (91%). PF 237  
 5 - 239°C.

**Sal do ácido exo-6-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-naftalen-2-ol clorídrico**

Foi preparado de acordo com o método A, PF 293,5 - 293,9°C.

**Sal do ácido exo-3-(6-etóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano clorídrico**

10 Foi preparado de acordo com o método A. PF 211 - 219°C

**Sal do ácido exo-3-(6-isopropóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano clorídrico**

Foi preparado de acordo com o método A. PF 235 - 239°C.

**Sal do ácido exo-3-(7-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-**

15 **biciclo[3.2.1]octano clorídrico**

Foi preparado a partir do terc-butil éster do ácido 3-(7-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico de acordo com o método A. PF 225°C.

**Exemplo de teste**

20 **Atividade de inibição in vitro**

Vários compostos foram testados em relação a sua habilidade de inibir a reabsorção dos neurotransmissores de monoaminas dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) em sinaptosomas, conforme descrito na WO 97/16451.

25 Os valores do teste são apresentados como IC<sub>50</sub> (a concentração (μM) da substância de teste que inibe a ligação específica de <sup>3</sup>H-DA, <sup>3</sup>H-NA, ou <sup>3</sup>H-5-HT em 50%).

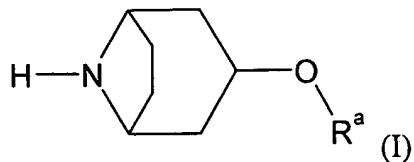
Os resultados de teste obtidos testando os compostos selecionados da invenção atual aparecem na tabela abaixo.

**Tabela 1**

Composto de teste	Absorção de DA IC <sub>50</sub> (μM)	Absorção de NA IC <sub>50</sub> (μM)	Absorção de 5-HT IC <sub>50</sub> (μM)
Primeiro composto do exemplo A: <i>exo</i> -3-(6-Metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano	0,42	0,015	0,026
Último composto do exemplo A: <i>exo</i> -3-(7-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano	1,4	0,50	0,00042

### REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, quaisquer dos isômeros dos mesmos ou qualquer mistura dos isômeros dos mesmos, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, caracterizados pelo fato de serem da fórmula I:



5 em que

$R^a$  representar um grupo naftila e cujo grupo naftila é substituído com  $-O-R^b$ ;  
onde  $R^b$  apresenta hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila ou alquinila;

10 e cujo grupo naftila opcionalmente é ainda mais substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de:

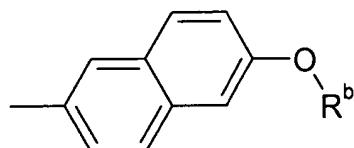
halo, trifluormetila, trifluormetóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, oxo, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, 15 alquenila e alquinila.

2. Composto químico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

$R^a$  representar um grupo naftila que é substituído com  $-O-R^b$ .

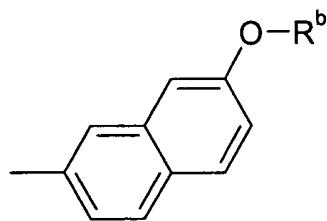
3. Composto químico de acordo com a reivindicação 1, 20 caracterizado pelo fato de

$R^a$  representar



4. Composto químico de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

$R^a$  representar



5. Composto químico de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de R<sup>b</sup> apresentar hidrogênio.
6. Composto químico de acordo com qualquer das 5 reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de R<sup>b</sup> apresentar alquila.
7. Composto químico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser:  
 exo-3-(6-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;  
 10 exo-6-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-naftalen-2-ol;  
 exo-3-(6-etóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano;  
 exo-3-(6-isopropóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano; e  
 exo-3-(7-metóxi-naftalen-2-ilóxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano.
8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de ser 15 composta de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer das reivindicações 1 a 7, quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em conjunto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.
- 20 9. Uso do composto químico, quaisquer dos isômeros do mesmo ou qualquer mistura dos isômeros do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de se destinar à fabricação de um medicamento.
- 25 10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de se destinar à fabricação de uma composição farmacêutica para o

tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um ser humano, cuja doença, distúrbio ou condição responde à reabsorção de neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central.

5                   11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato da doença, distúrbio ou condição ser distúrbio de temperamento, depressão, depressão atípica, depressão secundária à dor, distúrbio depressivo grande, distúrbio distímico, distúrbio bipolar, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio de temperamento devido à uma 10 condição médica geral, distúrbio de temperamento induzido por substância, pseudo demência, síndrome de Ganser, distúrbio compulsivo obsessivo, distúrbio do pânico, distúrbio do pânico sem agorafobia, distúrbio do pânico com agorafobia, distúrbio do pânico sem história de agorafobia, ataque de pânico, falha de memória, perda de memória, distúrbio de hiperatividade de 15 déficit de atenção, obesidade, ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de alimentação, mal de Parkinson, parkinsonismo, demência, demência do envelhecimento, demência senil, mal de Alzheimer, complexo de demência da síndrome da imunodeficiência adquirida, disfunção da memória no envelhecimento, fobia específica, fobia social, distúrbio de 20 ansiedade social, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, vício de fármacos, abuso de fármacos, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de tabaco, vício de álcool, alcoolismo, cleptomania, dor, dor crônica, dor inflamatória, dor neuropática, dor de enxaqueca, dor de cabeça 25 do tipo de tensão, dor de cabeça do tipo de tensão crônica, dor associada com depressão, fibromialgia, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, dor de câncer, dor do intestino grosso irritável, dor pós-operatória, síndrome da dor pós-mastectomia (PMPS), dor pós-AVC, neuropatia induzida por fármaco, neuropatia diabética, dor mantida simpateticamente, neuralgia trigeminal, dor de dentes, dor miofacial, dor do limbo-fantasma, bulimia,

síndrome pré-menstrual, distúrbio disfórico pré-menstrual, síndrome da fase luteal tardia, síndrome pós-traumática, síndrome da fadiga crônica, incontinência urinária, incontinência de estresse, incontinência de ansiedade, incontinência noturna, disfunção sexual, ejaculação precoce, dificuldade de 5 ereção, disfunção de ereção, orgasmo precoce feminino, síndrome das pernas inquietas, distúrbio do movimento periódico do limbo, distúrbios de alimentação, anorexia nervosa, distúrbios do sono, distúrbios de desenvolvimento pervasivo, autismo, distúrbio de Asperger, distúrbio de Rett, distúrbio desintegrativo de criança, incapacidade de aprendizado, distúrbios 10 de incapacidade motora, mutismo, tricotilomania, narcolepsia, depressão pós-AVC, danos no cérebro induzidos por AVC, danos neuronais induzidos por AVC, doença de Gilles de la Tourette, tinnitus, distúrbios de tiques, distúrbios dismórficos do corpo, distúrbio defiante oposicional ou incapacidade pós-AVCs.

RESUMO**“COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTO QUÍMICO, E, USO DO MESMO”**

Esta invenção refere-se a derivados novos de 8-aza-5 biciclo[3.2.1]octano úteis como inibidores de reabsorção de neurotransmissor de monoamina. Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para a terapia e para composições farmacêuticas que compõem os compostos da invenção.