



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

(21) PI0707853-6 A2



(22) Data de Depósito: 13/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)

(51) Int.CI.:
C07D 451/06
A61K 31/135
A61K 31/46

(54) Título: COMPOSTO, QUAISQUER DE SEUS ISÔMEROS OU QUALQUER MISTURA DE SEUS ISÔMEROS OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 21/02/2006 US 60/774,669, 17/02/2006 DK PA 2006 00233, 17/02/2006 DK PA 2006 00233, 21/02/2006 US 60/774,669

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

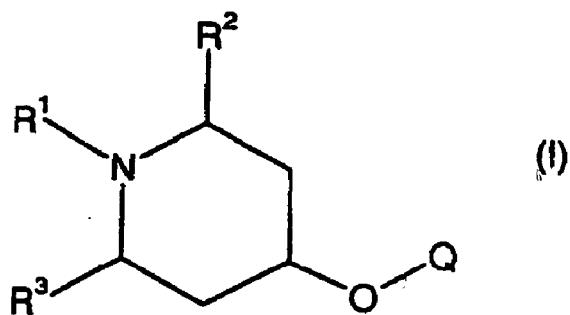
(72) Inventor(es): Dan Peters, Elsebet Ostergaard Nielsen, John Paul Redrobe

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007051401 de 13/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/093604 de 23/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, QUAISQUER DE SEUS ISÔMEROS OU QUALQUER MISTURA DE SEUS ISÔMEROS OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Esta invenção refere-se a derivados novos de cromen-2-ona de fórmula (I), úteis como inibidores da reabsorção de neurotransmissor de monoamina. Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para terapia e composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção. A Fórmula (I), em que Q representa um grupo cromen-2-ona; grupo cromen-2-ona este sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de: halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; R¹ representa hidrogênio ou alquila; cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de: halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; e R² e R³ juntos formam -(CH₂)-(CH₂)- ou -(CH)=(CH)-.





PI0707853-6

1

“COMPOSTO, QUAISQUER DE SEUS ISÔMEROS OU QUALQUER MISTURA DE SEUS ISÔMEROS OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se a derivados novos de cromen-2-ona utilizados como inibidores da reabsorção do neurotransmissor da monoamina.

Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para terapia e para composições farmacêuticas 10 compreendendo os compostos da invenção.

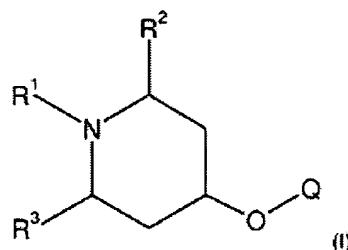
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os Inibidores da Reabsorção Seletiva da Serotonina (SSRIs) atualmente fornecem eficácia no tratamento de diversos distúrbios do CNS, incluindo depressão e distúrbio do pânico. Os SSRIs são geralmente 15 percebidos por psiquiatras e médicos de cuidados primários como eficazes, bem tolerados e facilmente administrados. Entretanto, eles estão associados com um número de características indesejáveis.

Assim, ainda há uma forte necessidade de compostos com um perfil farmacológico otimizado com referência à atividade de reabsorção dos 20 neurotransmissores da monoamina serotonina, dopamina e noradrenalina, tal como a relação da reabsorção de serotonina versus a atividade de reabsorção de noradrenalina e dopamina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em seu primeiro aspecto, a invenção fornece um composto de 25 Fórmula (I):



qualquer um de seus isômeros ou qualquer mistura de seus

isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

em que R¹, R², R³ e Q são como definidos abaixo.

Em seu segundo aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, qualquer um de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da invenção, qualquer um de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a manufatura de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um humano, cuja doença, distúrbio ou condição é responsável pela inibição da reabsorção do neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central.

Em ainda outro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um humano, cujo distúrbio, doença ou condição é responsivo à inibição da reabsorção do neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central, cujo método compreende a etapa de administrar a tal corpo de animal vivo em necessidade do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, qualquer um de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

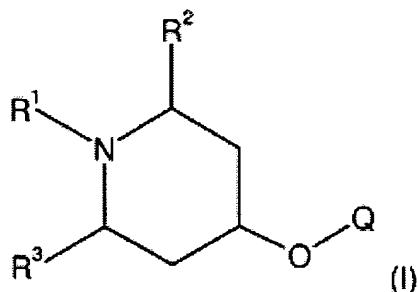
Outros objetivos da invenção serão evidentes à pessoa hábil na técnica pela seguinte descrição detalhada e exemplos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Derivados de cromen-2-onas

Em seu primeiro aspecto a presente invenção fornece

compostos de Fórmula (I):



quaisquer de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que

5 Q representa um grupo cromen-2-ona;

grupo cromen-2-ona este sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de:

10 halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila;

R¹ representa hidrogênio ou alquila;

cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de:

15 halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; e

R² e R³ juntos formam -(CH₂)-(CH₂)- ou -(CH)=(CH)-.

Em uma forma de realização do composto de Fórmula (I), R² e 20 R³ juntos formam -(CH₂)-(CH₂)-; e R¹ é como definido acima. Em uma forma de realização especial, R¹ representa alquila, alquenila ou alcoxialquila. Em uma outra forma de realização, R¹ representa C₂₋₆-alquila, alquenila ou alcoxialquila. Em ainda outra forma de realização, R¹ representa C₂₋₆-alquila, tal como etila ou propila, particularmente isopropila. Em uma outra forma de

realização, R¹ representa alquenila, tal como alila. Em ainda outra forma de realização, R¹ representa alcoxialquila, tal como alcoxietila, particularmente metoxietila. Em uma outra forma de realização, R¹ representa hidrogênio. Em ainda outra forma de realização, R¹ representa alquila, tal como metila.

5 Em uma outra forma de realização do composto de Fórmula (I), R² e R³ juntos formam -(CH)=(CH)-; e R¹ é como definido na reivindicação 1. Em uma forma de realização especial, R¹ representa hidrogênio ou alquila. Em uma outra forma de realização, R¹ representa hidrogênio. Em ainda outra forma de realização, R¹ representa alquila, tal
10 como metila.

Em uma outra forma de realização do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-ila. Em uma forma de realização especial do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-7-ila. Em uma forma de realização especial do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-
15 6-ila.

Em ainda outra forma de realização do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-ila substituída, tal como cromen-2-ona-ila substituída com halo, ciano ou alquila. Em uma forma de realização especial do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-7-ila substituída, tal
20 como cromen-2-ona-7-ila substituída com halo, ciano ou alquila. Em uma forma de realização especial do composto de Fórmula (I), Q representa cromen-2-ona-6-ila substituída, tal como cromen-2-ona-6-ila substituída com halo, ciano ou alquila.

Em uma outra forma de realização, Q representa cromen-2-
25 ona-ila; cujo grupo cromen-2-ona-ila é substituído na posição-3 por um substituinte selecionado do grupo consistindo de: halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalaquila, alquenila e alquinila.

Em ainda outra forma de realização especial, Q representa 3-

halo-cromen-2-ona-ila, tal como 3-halo-cromen-2-ona-6-ila ou 3-halo-cromen-2-ona-7-ila. Em uma forma de realização especial, Q representa 3-bromo-cromen-2-ona-6-ila, 3-bromo-cromen-2-ona-7-ila, 3-cloro-cromen-2-ona-6-ila ou 3-cloro-cromen-2-ona-7-ila.

5 Em uma outra forma de realização especial, Q representa 3-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como 3-ciano-cromen-2-ona-6-ila ou 3-ciano-cromen-2-ona-7-ila.

10 Em uma outra forma de realização especial, Q representa alquil-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como metil-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-ila. Em uma forma de realização especial, Q representa 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-6-ila ou 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-7-ila.

Em uma forma de realização especial o composto químico da invenção é

15 exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

20 exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-bromo-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

25 exo-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-[8-(2-Metóxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi]-cromen-2-ona; exo-7-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)óxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

5 exo-3-Cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Qualquer combinação de duas ou mais das formas de realização como descritas acima é considerada dentro do escopo da presente
10 invenção.

Definição de Substituintes

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

No contexto desta invenção um grupo alquila designa uma cadeia de hidrocarboneto univalente saturada, reta ou ramificada. A cadeia de hidrocarboneto preferivelmente contém de um a seis átomos de carbono (C_{1-6} -alquila), incluindo pentila, isopentila, neopentila, pentila terciária, hexila e isoexila. Em uma forma de realização preferida alquila representa um grupo C_{1-4} -alquila, incluindo butila, isobutila, butila secundária e butila terciária. Em
15 outra forma de realização preferida desta invenção, alquila representa um grupo C_{1-3} -alquila, que pode particularmente ser metila, etila, propila ou isopropila.

No contexto desta invenção um grupo alquenila designa uma cadeia de carbono contendo uma ou mais ligações duplas, incluindo di-enos, tri-enos e poli-enos. Em uma forma de realização preferida, o grupo alquenila da invenção compreende de dois a seis átomos de carbono (C_{2-6} -alquenila), incluindo pelo menos uma ligação dupla. Em uma mais preferida forma de realização, 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-

hexadienila, ou 1,3,5-hexatrienila.

No contexto desta invenção um grupo alquinila designa uma cadeia de carbono contendo uma ou mais ligações triplas, incluindo di-inas, tri-inas e poli-inas. Em uma forma de realização preferida, o grupo alquinila da invenção comprehende de dois a seis átomos de carbono (C_{2-6} -alquinila), incluindo pelo menos uma ligação tripla. Em sua mais preferida forma de realização o grupo alquinila da invenção é etinila; 1-, ou 2-propinila; 1-, 2-, ou 3-butinila ou 1,3-butadiinila; 1-, 2-, 3-, 4-pentinila, ou 1,3-pentadiinila; 1-, 2-, 3-, 4-, ou 5-hexinila, ou 1,3-hexadiinila ou 1,3,5-hexatriinila.

No contexto desta invenção um grupo cicloalquila designa um grupo alquila cíclico, contendo preferivelmente de três a sete átomos de carbono (C_{3-7} -cicloalquila), incluindo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloptila.

Alcóxi é O-alquila, em que alquila é como definido acima.

Cicloalcóxi significa O-cicloalquila, em que cicloalquila é como definido acima.

Cicloalquilalquila significa cicloalquila como acima e alquila como acima, significando, por exemplo, ciclopropilmetila.

Amino é NH_2 ou NH-alquila ou N-(alquil)₂, em que alquila é como definido acima.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

O composto químico da invenção pode ser fornecido em qualquer forma adequada para a administração pretendida. As formas adequadas incluem sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, fisiologicamente), e formas pré- ou pró-drogas do composto químico da invenção.

Os exemplos de sais de adição farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, os sais de adição não-tóxicos inorgânicos e orgânicos, tais como o cloridreto, o bromidreto, o nitrato, o perclorato, o

fosfato, o sulfato, o formiato, o acetato, o aconato, o ascorbato, o benzenossulfonato, o benzoato, o cinamato, o citrato, o embonato, o enantato, o fumarato, o glutamato, o glicolato, o maleato, o mandelato, o metanossulfato, o naftaleno-2-sulfonato, o ftalato, o salicilato, o sorbato, o 5 estearato, o succinato, o tartarato, o tolueno-p-sulfonato, e similares. Tais sais podem ser formados por procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

Outros ácidos, tais como o ácido oxálico, que não pode ser considerado farmaceuticamente aceitável, pode ser utilizado na preparação de 10 sais utilizados como intermediários na obtenção de um composto químico da invenção e seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

Os exemplos de sais catiônicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto químico da invenção incluem, sem limitação, o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio, o zinco, o alumínio, o lítio, a colina, o lisínio e 15 o sal de amônio, e similares, de um composto químico da invenção contendo um grupo aniónico. Tais sais catiônicos podem ser formados por procedimentos bem conhecidos e descritos na técnica.

No contexto desta invenção os “saís de ônio” dos compostos contendo N são também considerados como saís farmaceuticamente aceitáveis. Os “saís de ônio” preferidos incluem os saís de alquil-ônio, os saís 20 de cicloalquil-ônio, e os saís de cicloalquilalquil-ônio.

Os exemplos das formas de pré- ou pró-drogas do composto químico da invenção incluem exemplos de pró-drogas adequados das substâncias de acordo com a invenção, incluindo os compostos modificados 25 em um ou mais grupos reativos ou deriváveis do composto precursor. De particular interesse são os compostos modificados em um grupo carboxila, um grupo hidroxila ou um grupo amino. Os exemplos de derivados adequados são ésteres ou amidas.

O composto químico da invenção pode ser fornecido nas

formas dissolúveis ou indissolúveis, junto com um solvente farmaceuticamente aceitável, tal como água, etanol, e similares. As formas dissolúveis podem também incluir as formas hidratadas, tais como o monoidrato, o diidrato, o hemiidrato, o triidrato, o tetraidrato, e similares. Em 5 geral, as formas dissolúveis são consideradas equivalentes às formas indissolúveis para fins desta invenção.

Isômeros Estéricos

Será observado por aqueles hábeis na técnica que os compostos da presente invenção podem existir em diferentes formas 10 estereoisoméricas – incluindo enantiômeros, diastereômeros e cis-trans-isômeros.

Por exemplo, o grupo -O-Q de Fórmula I pode particularmente ser na configuração exo ou endo relativa ao anel azabicíclico.

A invenção inclui todos tais isômeros e quaisquer misturas 15 deles, incluindo as misturas racêmicas.

As formas racêmicas podem ser decompostas nos antípodas ópticos por métodos e técnicas conhecidas. Um meio de separar os sais isoméricos é pelo uso de um ácido opticamente ativo e liberando-se o composto de amina opticamente ativo pelo tratamento com uma base. Outro 20 método para decompor racematos nos antípodas ópticos é baseado na cromatografia de uma matriz óptica ativa. Os compostos racêmicos da presente invenção podem, assim, ser decompostos em seus antípodas ópticos, por exemplo, por cristalização fracional de sais d- ou l- (tartaratos, mandelatos ou canforsulfonato), por exemplo.

Os compostos químicos da presente invenção podem também 25 ser decompostos pela formação de amidas diastereoméricas da reação dos compostos químicos da presente invenção com um ácido carboxílico opticamente ativo ativado, tal como aquele derivado de (+) ou (-) fenilalanina, (+) ou (-) fenilglicina, (+) ou (-) ácido canfânico ou pela formação de

carbamatos diastereoméricos da reação do composto químico da presente invenção com um cloroformiato opticamente ativo ou similares.

Os métodos adicionais para a decomposição de isômeros ópticos são conhecidos na técnica. Tais métodos incluem aqueles descritos 5 por Jaques J, Collet A, & Wilen S em "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley e Sons, Nova Iorque (1981).

Os compostos ópticos ativos podem também ser preparados de materiais de partida ou intermediários.

Compostos Rotulados

10 Os compostos da invenção podem ser usados em suas formas rotuladas ou não rotuladas. No contexto desta invenção o composto rotulado 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 encontrado geralmente na natureza. O rotulamento permitirá fácil detecção 15 quantitativa do dito composto.

Os compostos rotulados da invenção podem ser úteis como ferramentas diagnósticas, traçadores radioativos ou agentes de monitoração de vários métodos diagnósticos e para formação de imagem de receptor in vivo.

O isômero rotulado da invenção preferivelmente contém pelo 20 menos um radio-nuclídeo como um rótulo. Os radionuclídeos emitindo pósitron são todos candidatos para uso. No contexto desta invenção o radionuclídeo é preferivelmente selecionado de ^2H (deutério), ^3H (trítio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I , e ^{18}F .

O método físico para detectar o isômero rotulado da presente 25 invenção pode ser selecionado pela Tomografia de Emissão de Posição (PET), Tomografia computadorizada de Formação de imagem Fotônica Simples (SPECT), Espectroscopia de Ressonância magnética (MRS), Formação de imagem de Ressonância magnética (MRI) e Tomografia computadorizada de raio-X axial (CAT) ou suas combinações.

Métodos de Preparação

Os compostos químicos da invenção podem ser preparados por métodos convencionais para síntese química, por exemplo, aqueles descritos nos exemplos do trabalho. Os materiais de partida para os processos descritos na presente aplicação são conhecidos ou podem prontamente ser preparados por métodos convencionais de produtos químicos comercialmente disponíveis.

Também um composto da invenção pode ser convertido a outro composto da invenção empregando-se métodos convencionais.

Os produtos finais das reações descritas aqui podem ser isolados por técnicas convencionais, por exemplo, por extração, cristalização, destilação, cromatografia, etc.

Atividade Biológica

Os compostos da invenção podem ser testados quanto a sua capacidade em inibir a reabsorção das monoaminas dopamina, noradrenalina e serotonina em sinaptossomas, por exemplo, tais como descritos na WO 97/30997 (NeuroSearch A/S). Com base na atividade equilibrada observada nestes testes, o composto da invenção é considerado útil para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um humano, cuja doença, distúrbio ou condição é responsável à inibição da reabsorção do neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central.

Em uma forma de realização especial, os compostos da invenção são considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio de: distúrbio do humor, depressão, depressão atípica, depressão secundária a dor, distúrbio depressivo maior, distúrbio distímico, distúrbio bipolar, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, pseudodemência, Síndrome de Ganser, distúrbio compulsivo

obsessivo, distúrbio do pânico, agorafobia sem distúrbio do pânico, agorafobia com distúrbio do pânico, agorafobia sem histórico de distúrbio do pânico, ataque do pânico, déficits de memória, perda de memória, distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção, obesidade, ansiedade, distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio da alimentação, mal de Parkinson, parkinsonismo, demência do envelhecimento, demência senil, mal de Alzheimer, complexo de demência de síndrome da imunodeficiência adquirida, disfunção da memória no envelhecimento, fobia específica, fobia social, distúrbio da ansiedade social, distúrbio do stress pós-traumático, 5 distúrbio do stress agudo, vício de droga, abuso de droga, 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 tipo-tensão, dor de cabeça tipo tensão crônica, dor associada com depressão, fibromialgia, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, 10 dor cancerígena, dor de intestino irritável, síndrome do intestino irritável, dor pós-operatória, síndrome da dor pós-mastectomia (PMPS), dor pós-accidente vascular cerebral, neuropatia induzida por droga, neuropatia diabética, dor simpaticamente mantida, neuralgia trigeminal, dor dental, dor miofacial, dor de membro fantasma, bulimia, síndrome pré-menstrual, distúrbio disfórico 15 pré-menstrual, síndrome da fase lútea tardia, síndrome pós-traumática, síndrome da fadiga crônica, incontinência urinária, incontinência ao stress, incontinência de urgência, incontinência noturna, disfunção sexual, ejaculação precoce, dificuldade de ereção, disfunção erétil, orgasmo feminino precoce, síndrome da perna inquieta, distúrbio do deslocamento periódico do membro, 20 distúrbios de alimentação, anorexia nervosa, distúrbios do sono, distúrbios de desenvolvimento penetrante, autismo, distúrbio de Asperger, distúrbio de Rett, distúrbio desintegrativo infantil, incapacidade de aprendizado, distúrbios das habilidades motoras, mutismo, tricotilomania, narcolepsia, depressão pós-accidente vascular cerebral, dano cerebral induzido por acidente vascular 25

cerebral, dano neuronal induzido por acidente vascular cerebral, doença de Gilles de la Tourettes, tinido, distúrbios do tique, distúrbios dismórficos do corpo, distúrbio desafiador oposicional ou incapacidades pós-acidente vascular cerebral. Em uma forma de realização preferida, os compostos são 5 considerados úteis para o tratamento, prevenção ou alívio da depressão.

É atualmente considerado que uma dosagem adequada do ingrediente farmacêutico ativo (API) está dentro da faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg API por dia, mais preferida de cerca de 10 a cerca de 500 mg de API por dia, muitíssimo preferida de cerca de 30 a cerca de 100 mg de 10 API por dia, dependente, entretanto, do modo exato da administração, da forma na qual ela é administrada, da indicação considerada, do indivíduo e, particularmente, do peso corporal do indivíduo envolvido, e ainda a preferência e experiência do médico ou veterinário encarregado.

Os compostos preferidos da invenção mostram uma atividade 15 biológica na faixa sub-micromolar e micromolar, isto é, abaixo de 1 a cerca de 100 μM .

Composições Farmacêuticas

Em outro aspecto, a invenção fornece novas composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do 20 composto químico da invenção.

Embora um composto químico da invenção para uso em terapia possa ser administrado na forma do composto químico bruto, prefere-se introduzir o ingrediente ativo, opcionalmente na forma de um sal fisiologicamente aceitável, em uma composição farmacêutica junto com um 25 ou mais adjuvantes, excipientes, carreadores, tampões, diluentes e/ou outros auxiliares farmacêuticos comuns.

Em uma forma de realização preferida, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo o composto químico da invenção, ou um seu sal ou derivado farmaceuticamente aceitável, junto com um ou

mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos, conhecidos e usados na técnica. O(s) carreador(s) deve(m) ser “aceitável(eis)”, no sentido de ser(em) compatível(eis) com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial ao seu receptor.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser aquelas adequadas para administração oral, retal, brônquica, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sub-lingual), transdérmica, vaginal ou parenteral (incluindo injeção ou infusão cutânea, sub-cutânea, intramuscular, intraperitoneal, 10 intravenosa, intra-arterial, intracerebral, intraocular), ou aquelas em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação, incluindo a administração de pós e aerossóis líquidos, ou por sistemas de liberação sustentada. Exemplos adequados de sistemas de liberação sustentada incluem 15 matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o composto da invenção, cujas matrizes podem ser na forma de artigos conformados, por exemplo, películas ou microcápsulas.

O composto químico da invenção, junto com um adjuvante, carreador ou diluente convencional, pode assim ser colocado na forma de composições farmacêuticas e suas dosagens unitárias. Tais formas incluem 20 sólidos, e particularmente tabletes, cápsulas enchidas, pós e formas de pelotas, e líquidos, particularmente soluções aquosas ou não aquosas, suspensões, emulsões, elixires e cápsulas enchidas com o mesmo, todos para uso oral, supositórios para administração retal e soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Tais composições farmacêuticas e suas formas de dosagem 25 unitária podem compreender ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e tais formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurado com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada.

O composto químico da presente invenção pode ser administrado em uma larga variedade de formas de dosagem oral e parenteral. Será óbvio àqueles hábeis na técnica que as seguintes formas de dosagens podem compreender, como componente ativo, um composto químico da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto químico da invenção.

Para preparar as composições farmacêuticas de um composto químico da presente invenção, os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, 10 tabletes, pílulas, cápsulas, cápsulas em forma de selo, supositórios e grânulos dispersáveis. Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, preservativos, agentes desintegrantes de tabletes ou um material encapsulante.

15 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 ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados.

20 Os pós e tabletes preferivelmente contém de cinco ou dez a cerca de setenta por cento do composto ativo. Os carreadores adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau, e similares. O termo 25 “preparação” destina-se a incluir a formulação do composto ativo com o material encapsulante como carreador, fornecendo uma cápsula em que o componente ativo, com ou sem carreadores, é circundado por um carreador, que fica deste modo em associação com ele. Similarmente, as cápsulas em forma de selo e pastilhas são incluídas. Tabletes, pós, cápsulas, pílulas,

cápsulas em forma de selo e pastilhas podem ser usadas como formas sólidas adequadas para a administração oral.

Para preparar supositórios, uma cera de baixa fusão, tal como uma mistura de ácido graxo, glicerídeo ou manteiga de cacau, é primeiro fundida e o componente ativo é homogeneamente dispersado ali, como por agitação. A mistura homogênea fundida é então vertida em moldes dimensionados convenientes, permitida esfriar, e desse modo, solidificar.

As composições adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo, além do ingrediente ativo, tais carreadores que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

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

O composto químico, de acordo com a presente invenção, pode assim ser formulado para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo injeção de bolo ou infusão contínua) e pode ser apresentado na forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-enchidas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de multi-doses com um preservativo adicionado. As composições podem ter tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em carreadores oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação, tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser na forma de pó, obtido por isolação asséptica de sólido estéril ou por liofilização da solução, para formação com um carreador adequado, por exemplo estéril, água livre de pirogêneo, antes do uso.

As soluções aquosas adequadas para uso oral podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se

agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes e espessantes adequados, como desejado.

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

São também incluídas as preparações de forma sólida, destinadas à conversão, pouco antes do uso, em preparações de forma líquida para administração oral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Além do componente ativo, tais preparações podem compreender agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais ou naturais, dispersantes, espessantes, solubilizantes e similares.

Para administração tópica da epiderme, o composto da invenção pode ser formulado como pomada, cremes ou loções, ou como um emplasto transdêrmico. Pomadas e cremes podem, por exemplo, serem formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou de geleificação adequados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também conterão um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou agentes de coloração.

As composições adequadas para administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo o agente ativo em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte, tais como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e anti-sépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um carreador líquido adequado.

Soluções ou suspensões são diretamente aplicadas à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, pipeta ou

spray. As composições podem ser fornecidas em forma de dose única ou de multi-doses.

A administração ao trato respiratório também pode ser obtida por meio de uma formulação aerossol, em que o ingrediente ativo é fornecido 5 em um pacote pressurizado com um propulsor adequado, tal como clorofluorocarboneto (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano ou diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, ou outro gás adequado. O aerossol pode convenientemente também conter um tensoativo, tal como lecitina. A dose da droga pode ser controlada pela 10 provisão de uma válvula dosadora.

Alternativamente os ingredientes ativos podem ser fornecidos na forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em uma base de pó adequada, tal como lactose, amido, derivados de amido, tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidona (PVP). 15 Convenientemente, o carreador de pó formará um gel na cavidade nasal. A composição de pó pode ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou pacotes de blister dos quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Em composições destinadas para a administração ao trato 20 respiratório, incluindo as composições intra-nasais, o composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de 5 microns ou menos. Tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização.

Quando desejado, as composições adaptadas para fornecerem 25 liberação sustentada do ingrediente ativo, podem ser empregadas.

As preparações farmacêuticas são preferivelmente 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 empacotada, o pacote contendo

quantidades discretas de preparação, tais como tabletes, cápsulas e pós empacotados em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, tablete, cápsulas em forma de selo ou pastilha propriamente dito, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma destas 5 formas empacotadas.

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

Outros detalhes das técnicas para formulação e administração podem ser encontrados na última edição de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. , Easton, PA). 10

Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade de ingrediente ativo que melhora os sintomas ou condição. A eficácia e toxicidade terapêutica, por exemplo, ED₅₀ E LD₅₀, podem ser determinadas por procedimentos farmacológicos padrões em culturas de células ou animais experimentais. A relação da dose entre os efeitos terapêuticos e tóxicos é o índice terapêutico, e pode ser expresso pela relação LD₅₀/ED₅₀. As composições farmacêuticas apresentando grandes índices terapêuticos são preferidas. 15

A dose administrada deve, naturalmente, ser cuidadosamente 20 ajustada à idade, peso e condição do indivíduo sendo tratado, bem como à via de administração, forma e regime de dosagem, e o resultado desejado e a dosagem exata devem, naturalmente, ser determinados pelo médico.

A dosagem real depende da natureza e severidade da doença 25 sendo tratada e está dentro da discrição do médico e pode ser variada pela titulação da dosagem às circunstâncias particulares desta invenção, para produzir o efeito terapêutico desejado. Entretanto, é atualmente considerado que as composições farmacêuticas contendo de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo por dose individual, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 100 mg, mais preferido de cerca de 1 a cerca de 10 mg, são

adequadas para os tratamentos terapêuticos.

O ingrediente ativo pode ser administrado em uma ou diversas doses por dia. Um resultado satisfatório pode, em certos casos, ser obtido em uma dosagem tão baixa quanto 0,1 µg/kg i. v. e 1 µg/kg p. o. O limite superior da variação da dosagem é atualmente considerado ser de cerca 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 fornece um método para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um humano, cuja doença, distúrbio ou condição seja responsivo à inibição da reabsorção do neurotransmissor de monoamina no sistema nervoso central, e cujo método compreende administrar a tal corpo de animal vivo, incluindo um humano, em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

É atualmente contemplado que faixas de dosagens adequadas são de 0,1 a 1000 miligramas diariamente, 10-500 miligramas diariamente e especialmente 30-100 miligramas diariamente, dependentes, como usual, do exato modo de administração, forma na qual é administrada, a indicação para a qual a administração é dirigida, o indivíduo envolvido e o peso corporal do indivíduo envolvido, e ainda a preferência e experiência do médico ou veterinário encarregado.

EXEMPLOS

A invenção é ainda ilustrada com referência aos seguintes exemplos, que não são destinados a serem de forma alguma limitantes do escopo da invenção, como reivindicado.

Exemplos Preparatórios

Todas as reações envolvendo reagentes ou intermediários sensíveis ao ar foram realizadas sob nitrogênio e em solventes anidros. Sulfato de magnésio foi usado como agente de secagem nos procedimentos de elaboração e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida.



5 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster do ácido endo-benzóico

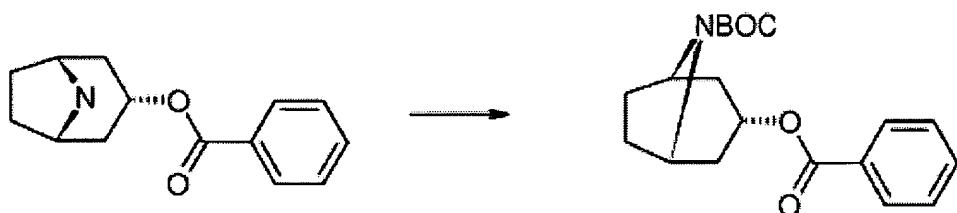
Cloreto de benzoila (84,3 g, 600 mmol) foi adicionado durante 30 min a <30°C em uma mistura de tropina (70,6 g, 500 mmol), terc-butóxido de potássio (67,3 g, 600 mmol) e THF (500 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Água (1 L) foi adicionada seguida pela extração com éter dietílico (2 x 500 ml). A fase orgânica foi lavada duas vezes com água (2 x 200 ml) seguida por uma solução de cloreto de sódio saturado aquoso (200 ml). A fase de éter foi secada e ácido clorídrico em etanol (170 ml, 3 M) foi adicionado. O cloridreto precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico. A base livre foi obtida adicionando-se um excesso de amônia aquosa, seguida pela extração com uma mistura de acetato de etila e éter dietílico. Produção 66,8 g (54 %).



8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il éster do ácido endo-Benzoíco

2,2,2-Tricloroetilcloroformiato (75,0 ml, 544 mmol) foi adicionado em gotas em uma mistura de 8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il éster do ácido endo-benzoíco (66,8 g, 272 mmol) e tolueno seco (500 ml). A mistura foi permitida agitar por 1 h à temperatura ambiente, seguida por 15 h a 100°C. Água (250 ml) foi adicionada seguida por 1 h de agitação. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água (2 x 200

ml). A mistura do intermediário triclorometil éster do ácido 3-benzoilóxi-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico foi secada e evaporada. Ácido acético (350 ml) foi adicionado, seguido pela adição de zinco (53,4 g, 817 mmol) durante um período de tempo de 3 h. Água (100 ml) foi adicionada, esfriada adicionando-se gelo e tornada alcalina adicionando-se amônia aquosa concentrada (ca: 400 ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (2 X 300 ml). Produção 44,5 g (61 %).



terc-butil éster do ácido endo-3-Benzoilóxi-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

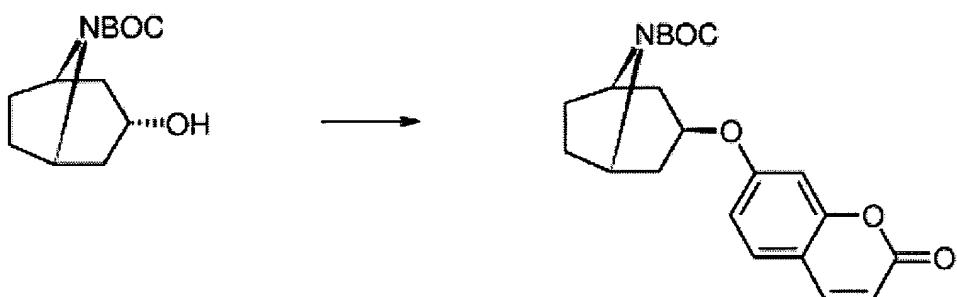
Di-terc-butil-dicarbonato (39,9 g, 183 mmol) dissolvido em THF (100 ml) foi adicionado em uma mistura agitada de 8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il éster do ácido endo-benzóico (44,5 g, 166,4 mmol), trietilamina (67,4 g, 666 mmol) e THF (250 ml) durante 0,5 h à temperatura ambiente, seguido por agitação por 1 h. Água (1 L) foi adicionada e a mistura foi extraída com éter dietílico (2 x 300 ml). A fase de éter coletado foi lavada duas vezes com água (2 x 200 ml), secada e evaporada. Produção 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 mmol), hidróxido de potássio (11,2 g 199 mmol) e etanol (99%, 400 ml) foi agitada por 3 dias à

temperatura ambiente. Benzoato de potássio foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado. Éter dietílico (200 ml) foi adicionado e benzoato de potássio remanescente foi separado por filtração e o filtrado foi evaporado. O produto foi triturado com petróleo. Produção 30,0 g (80%). Mp 139,5-
5 140,8°C.



Método 1

exo-7-(8-terc-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona

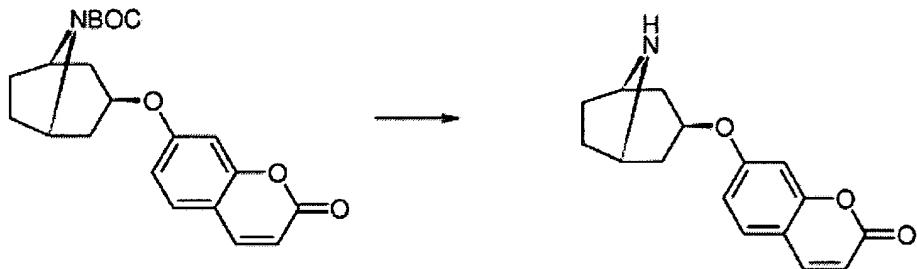
Trifenilfosfina (7,5 g, 28,6 mmol) foi dissolvida em dioxano (70 ml) e esfriada a 8°C. Dietilazodicarboxilato (5,0 g, 28,6 mmol) foi adicionado à mistura abaixo de 15°C, seguido de agitação por 15 minutos. terc-butil éster do ácido endo-3-Hidróxi-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (5,0 g, 22,0 mmol) e 7-hidroxicumarina (4,3 g, 26,4 mmol) foram adicionados à mistura. A temperatura aumentou devido a uma reação exotérmica. A mistura foi permitida agitar por 15 h à temperatura ambiente. Água (200 ml) foi adicionada seguida pela extração com éter dietílico (2 x 100 ml). A mistura foi secada e evaporada. Cromatografia em gel de sílica com diclorometano e 5 % de metanol como solvente. O produto bruto foi dissolvido em éter dietílico (200 ml) e lavado com hidróxido de sódio aquoso (3 x 200 ml, 1 M). O produto foi secado e evaporado. Produto 5,32 g (65%).

terc-butil éster do ácido exo-3-(3-ciano-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (intermediário)

Foi preparado de acordo com o método 1 de 7-hidróxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila e terc-butil éster do ácido endo-3-hidróxi-8-aza-

biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico.

Método 2A



Sal do ácido exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

5 Uma mistura de exo-7-(8-terc-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona (0,60 g, 1,6 mmol) e ácido clorídrico (10 ml, 1 M) em ácido acético (10 ml), foi agitada por 1 h. Éter dietílico (50 ml) foi adicionado e o precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico (10 ml). Produção 0,28 g (57 %). Mp > 300°C.

10 Método 2B

Sal do ácido exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Uma mistura de exo-7-[(8-terc-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)óxi]-3-bromo-cromen-2-ona (30 g, 65,3 mmol) e cloreto hidrogenado em ácido acético (500 ml, 1 M) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Éter dietílico (500 ml) foi adicionado, a precipitação foi agitada e isolada por filtração. Produção 25 g (99 %).

LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 350,0405 Da. Calc. 350,039182 Da, dev. 3,8 ppm.

20 Sal do ácido exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila clorídrico

Foi preparado de terc-butil éster do ácido exo-3-(3-ciano-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico, de acordo com o método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 297,1238 Da. Calc. 297,123918 Da, dev. -0,4 ppm.

Sal do ácido exo-6-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-3-bromo-cromen-2-ona clorídrico

Foi preparado de terc-butil éster do ácido exo-3-(3-bromo-2-oxo-2H-cromen-6-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico, de acordo com o método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 350,0379 Da. Calc. 350,039182 Da, dev. -3,7 ppm.

Sal do ácido exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-ona clorídrico

Foi preparado de terc-butil éster do ácido exo-3-(3-cloro-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico, de acordo com o método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 306,0894 Da. Calc. 306,089697 Da, dev. -1 ppm.

Sal do ácido exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila

Foi preparado de terc-butil éster do ácido exo-3-(3-ciano-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico, de acordo com o método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 311,1401 Da. Calc. 311,139568 Da, dev. 1,7 ppm.

Método 3

20 Sal do ácido exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Uma mistura de exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona (3,1 g, 10,1 mmol), hidreto de sódio, 60% em óleo mineral (0,29 g 12,1 mmol), iodoetano (2,46 g, 15,8 mmol) e tetraidrofurano (75 ml) foi agitada a 60°C por 3 h. O cloridreto foi precipitado adicionando-se etanol (75 ml) e ácido clorídrico concentrado (1 ml). O produto cristalino foi recristalizado de etanol (100 ml, 96 %). Produção 1,71 g (51 %). LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 300,1596 Da. Calc, 300,159969 Da, dev. - 1,2 ppm.

Sal do ácido exo-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Foi preparado de acordo com o método 1A de exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 314,1746 Da. Calc. 314,175619 Da, dev. -3,2 ppm.

Sal do ácido exo-7-[8-(2-Metóxi-etyl)-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi]-cromen-2-ona clorídrico

Foi preparado de acordo com o método 1A de exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 330,1691 Da. Calc. 330,170534 Da, dev. -4,3 ppm.

Sal do ácido exo-7-(8-Alil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Foi preparado de acordo com o método 1A de exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 312,1584 Da. Calc. 312,159969 Da, dev. -5 ppm.

Método 4A

Sal do ácido exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

2,2,2-Tricloroethyl cloroformiato (3,7 g, 17,6 mmol) foi adicionado em uma mistura de exo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona (1,0 g, 3,5 mmol) e tolueno (20 ml). A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente, seguida por 15 h a 100°C. Água (10 ml) foi adicionada e a fase orgânica foi separada e foi lavada com água (2 x 25 ml). A mistura bruta obtida por evaporação foi dissolvida em ácido acético (10 ml) e água (10 ml). Pó de zinco (2,3 g, 35,3 mmol) foi adicionado à mistura em partes, seguido por agitação por 5h. Água gelada (20 ml) foi adicionada, seguida por amônia aquosa concentrada (20 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml). O sal do ácido clorídrico foi precipitado, adicionando-se ácido clorídrico dissolvido em etanol à base livre

dissolvida em éter dietílico. Produção 70 mg (5%). Mp >280°C (dec.). LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 270,1117 Da. Calc. 270,113019 Da, dev. -4,9 ppm.

Método 4B

5 **Sal do ácido exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico**

Uma mistura de dietilazodicarboxilato (10,5 g, 60,3 mmol) em dioxano (100 ml) foi adicionada a trifenilfosfina (15,8 g, 60,3 mmol) dissolvida em dioxano (80 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada 10 por 15 min. endo-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]-oct-6-eno-3-ol (7,0 g, 50,3 mmol) dissolvido em dioxano (30 ml) foi adicionado à mistura a 15°C, seguido por 7-hidroxicumarina (9,0 g, 55,3 mmol). A temperatura foi aumentada a 30°C devido a uma reação exotérmica. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, seguida por refluxo por 4 h. Água (200 ml) e ácido clorídrico aquoso (15 ml, 4 M) foram adicionados e foram lavados com éter dietílico (3 x 50 ml). A fase aquosa foi feita alcalina adicionando-se hidróxido de sódio (50 ml, 4 M) seguido por extração com éter dietílico (3 x 100 ml). Produção 1,2 g (8 %). O sal do ácido clorídrico foi preparado adicionando-se uma mistura de ácido clorídrico dissolvido em etanol. Mp 15 >275°C. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 284,1275 Da. Calc. 284,128669 Da, dev. -4,1 ppm.

Método 4C

endo-8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-eno-3-ol (intermediário)

Uma mistura de pó de zinco (10 g) e ácido clorídrico (10 ml, 25 1M), foi agitada por 1 minuto e lavada com ácido clorídrico (3 x 10 ml, 1 M) e água (5 x 10 ml), seguida por sulfato de cobre aquoso (25 ml, 2 %), água (5 x 10 ml), etanol (10 ml, 96 %) e éter dietílico (10 ml), seguido por secagem. O composto do título foi preparado de triidrato de bromidreto de escopolamina hidrobromo e pó de zinco, seguidos por hidrólise por

tratamento com hidróxido de sódio aquoso, de acordo com Tetrahedron Letters 42 (2001), p 1975.

Método 5

5 exo-7-[(8-terc-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)óxi]-3-bromo-cromen-2-oná (intermediário)

Bromo (1,38 ml, 27,0 mmol) foi adicionado a uma mistura de exo-7-(8-terc-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná (7,8 g, 21,0 mmol), ácido acético (150 ml) e acetato de sódio (5,2 g, 63,0 mmol). A mistura foi agitada por 90 min à temperatura ambiente. Água (100 ml) foi adicionada. A precipitação foi filtrada e lavada com água (10 ml), metanol (5 ml) e éter dietílico (20 ml). Produção 7,5 g (79 %).

terc-butil éster do ácido exo-3-(3-Cloro-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (intermediário)

Foi preparado de acordo com o método 5 de exo-7-(8-terc-butoxicarbonil-8-aza-biciclo-[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná e cloro (no lugar do bromo), dissolvidos em ácido acético.

terc-butil éster do ácido exo-3-(3-Bromo-2-oxo-2H-cromen-6-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico (intermediário)

Foi preparado de acordo com o método 5 de terc-butil éster do ácido 3-(2-oxo-2H-cromen-6-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico.

Base livre de exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná

Foi preparada de acordo com o método 5 de exo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 364,0547 Da. Calc. 364,054832 Da, dev. -0,4 ppm.

Sal do ácido exo-3-Cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná clorídrico

Foi preparado de acordo com o método 5 de exo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná e cloro (no lugar de bromo),

dissolvidos em ácido acético. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 320,1068 Da. Calc. 320,105347 Da, dev. 4,5 ppm.

Exemplo de Teste

Atividade de inibição in vitro

5 Numerosos compostos foram testados quanto a capacidade deles em inibir a reabsorção dos neurotransmissores de monoamina dopamina (DA) noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) em sinaptossomas, como descrito em WO 97/16451.

10 Os valores de teste são fornecidos como IC₅₀ (a concentração (μM) da substância de teste que inibe a ligação específica de ³H-DA, ³H-NA ou ³H-5-HT por 50%).

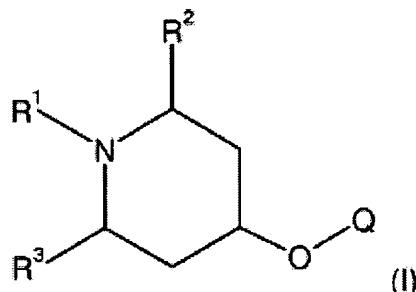
Os resultados dos testes, obtidos testando-se os compostos selecionados da presente invenção, aparecem na tabela abaixo:

Tabela 1

Composto de Teste	absorção-Da IC ₅₀ (μM)	absorção-Na IC ₅₀ (μM)	absorção-HT-5 IC ₅₀ (μM)
Primeiro composto do Método 2B: exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná	0,044	0,017	0,0012
Segundo e último composto do Método 2B: exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-oná	0,054	0,014	0,00059
Primeiro composto do Método 4B: exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-oná	0,70	0,72	0,036

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, quaisquer de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de Fórmula I:



5 em que

Q representa um grupo cromen-2-ona;

cujo grupo cromen-2-ona é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de:

10 halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila;

R¹ representa hidrogênio ou alquila;

cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de:

halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; e

R² e R³ juntos formam -(CH₂)-(CH₂)- ou -(CH)=(CH)-.

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

R² e R³ juntos formarem -(CH₂)-(CH₂)-; e

R¹ ser como definido na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado

pelo fato de

R^1 representar alquila, alquenila ou alcoxialquila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de

5 R^2 e R^3 juntos formarem $-(CH)=(CH)-$; e

R^1 ser como definido na reivindicação 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado

pelo fato de R^1 representar hidrogênio ou alquila.

6. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

10 caracterizado pelo fato de

Q representar cromen-2-ona-ila; cujo grupo cromen-2-ona-ila é substituído na posição-3 com um substituinte selecionado do grupo consistindo de:

halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, 15 nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalaquila, alquenila e alquinila.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser:

exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-

20 cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-bromo-cromen-2-ona;

25 exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-

ona;

exo-7-[8-(2-Metóxi-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi]-cromen-2-ona; exo-7-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

5 exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-3-Bromo-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-

cromen-2-ona; e

exo-3-Cloro-7-(8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-

10 cromen-2-ona.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, quaisquer de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

9. Uso de um composto, quaisquer de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em quaisquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para manufatura de um medicamento.

20 10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser para manufatura de uma composição farmacêutica para o tratamento, prevenção ou alívio de uma doença ou um distúrbio ou uma condição de um mamífero, incluindo um humano, cuja doença, distúrbio ou condição seja responsivo à inibição da reabsorção do neurotransmissor da monoamina no sistema nervoso central.

25 11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de a doença, distúrbio ou condição ser distúrbio do humor, depressão, depressão atípica, depressão secundária para dor, distúrbio depressivo maior,

distúrbio distímico, distúrbio bipolar, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, distúrbio ciclotímico, distúrbio do humor devido a uma condição médica geral, distúrbio do humor induzido por substância, pseudodemência, Síndrome de Ganser, distúrbio compulsivo obsessivo, distúrbio do pânico, 5 agorafobia sem distúrbio do pânico, agorafobia com distúrbio do pânico, agorafobia sem histórico de distúrbio do pânico, ataque de pânico, déficits de memória, perda de memória, distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção, obesidade, ansiedade, distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio da alimentação, mal de Parkinson, parkinsonismo, demência, demência do 10 envelhecimento, demência senil, mal de Alzheimer, complexo de demência de síndrome da imunodeficiência adquirida, disfunção da memória no envelhecimento, fobia específica, fobia social, distúrbio da ansiedade social, distúrbio do stress pós-traumático, distúrbio do stress agudo, vício de droga, abuso de droga, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso de tabaco, vício 15 de álcool, alcoolismo, cleptomania, dor, dor crônica, dor inflamatória, dor neuropática, dor de enxaqueca, dor de cabeça tipo-tensão, dor de cabeça tipo tensão crônica, dor associada com depressão, fibromialgia, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, dor nas costas, dor cancerígena, dor de intestino irritável, síndrome do intestino irritável, dor pós-operatória, 20 síndrome da dor pós-mastectomia (PMPS), dor pós-accidente vascular cerebral, neuropatia induzida por droga, neuropatia diabética, dor simpaticamente mantida, neuralgia trigeminal, dor dental, dor miofacial, dor de membro fantasma, bulimia, síndrome pré-menstrual, distúrbio disfórico pré-menstrual, síndrome da fase lútea tardia, síndrome pós-traumática, 25 síndrome da fadiga crônica, incontinência urinária, incontinência ao stress, incontinência de urgência, incontinência noturna, disfunção sexual, ejaculação precoce, dificuldade de ereção, disfunção erétil, orgasmo feminino precoce, síndrome da perna inquieta, distúrbio do deslocamento periódico do membro, distúrbios de alimentação, anorexia nervosa, distúrbios do sono, distúrbios de

desenvolvimento penetrante, autismo, distúrbio de Asperger, distúrbio de Rett, distúrbio desintegrativo infantil, incapacidade de aprendizado, distúrbios das habilidades motoras, mutismo, tricotilomania, narcolepsia, depressão pós-5 acidente vascular cerebral, dano cerebral induzido por acidente vascular cerebral, dano neuronal induzido por acidente vascular cerebral, doença de Gilles de la Tourettes, tinido, distúrbios do tique, distúrbios dismórficos do corpo, distúrbio desafiador oposicional ou incapacidades pós-acidente vascular cerebral.

12. Método para tratamento, prevenção ou alívio de uma 10 doença ou um distúrbio ou uma condição de um corpo de animal vivo, incluindo um humano, cujo distúrbio, doença ou condição seja responsivo à inibição da reabsorção do neurotransmissor da monoamina no sistema nervoso central, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar a tal corpo de animal vivo em necessidade do mesmo, uma 15 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou quaisquer de seus isômeros ou qualquer mistura de seus isômeros, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

“COMPOSTO, QUAISQUER DE SEUS ISÔMEROS OU QUALQUER
MISTURA DE SEUS ISÔMEROS OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE
ACEITÁVEL DO MESMO, USO DO MESMO, E, COMPOSIÇÃO
5 FARMACÊUTICA”

Esta invenção refere-se a derivados novos de cromen-2-onas de fórmula (I), úteis como inibidores da reabsorção de neurotransmissor de monoamina. Em outros aspectos, a invenção refere-se ao uso destes compostos em um método para terapia e composições farmacêuticas 10 compreendendo os compostos da invenção. A Fórmula (I), em que Q representa um grupo cromen-2-ona; grupo cromen-2-ona este sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de: halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, 15 cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; R¹ representa hidrogênio ou alquila; cuja alquila é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de: halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenila e alquinila; e R² 20 e R³ juntos formam -(CH₂)-(CH₂)- ou -(CH)=(CH)-.

A requerente apresenta novas vias das páginas 5, 24 e 29 do relatório descritivo e das páginas 2 e 5 do quadro reivindicatório para melhor esclarecer e definir o presente pedido.

Em ainda outra forma de realização especial, Q representa 3-halo-cromen-2-ona-ila, tal como 3-halo-cromen-2-ona-6-ila ou 3-halo-cromen-2-ona-7-ila. Em uma forma de realização especial, Q representa 3-bromo-cromen-2-ona-6-ila, 3-bromo-cromen-2-ona-7-ila, 3-cloro-cromen-2-ona-6-ila ou 3-cloro-cromen-2-ona-7-ila.

5 Em uma outra forma de realização especial, Q representa 3-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como 3-ciano-cromen-2-ona-6-ila ou 3-ciano-cromen-2-ona-7-ila.

10 Em uma outra forma de realização especial, Q representa alquil-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como metil-ciano-cromen-2-ona-ila, tal como 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-ila. Em uma forma de realização especial, Q representa 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-6-ila ou 4-metil-3-ciano-cromen-2-ona-7-ila.

15 Em uma forma de realização especial o composto químico da invenção é

ex-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-
ona;

ex-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-
carbonitrila;

20 exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-bromo-cromen-2-
ona;

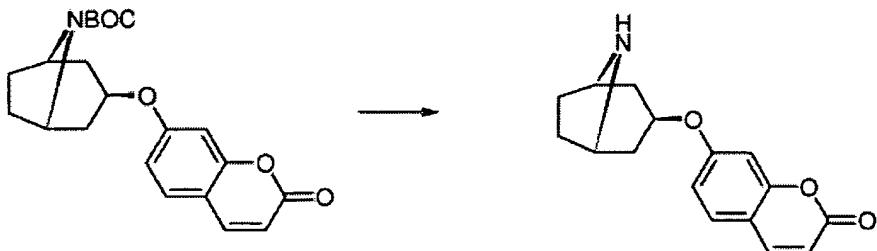
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-4-metil-2-oxo-2H-
cromeno-3-carbonitrila;

25 exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;
exo-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;
exo-7-[8-(2-Metóxi-etyl)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi]-
cromen-2-ona;

exo-7-(8-Alil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

,
2H-cromeno-3-carbonitrila e terc-butil éster do ácido endo-3-hidróxi-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico.

Método 2A



Sal do ácido exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Uma mistura de exo-7-(8-terc-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona (0,60 g, 1,6 mmol) e ácido clorídrico (10 ml, 1 M) em ácido acético (10 ml), foi agitada por 1 h. Éter dietílico (50 ml) foi adicionado e o precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico (10 ml). Produção 0,28 g (57 %). Mp > 300°C.

Método 2B

Sal do ácido exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona clorídrico

Uma mistura de exo-7-[(8-terc-Butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)óxi]-3-bromo-cromen-2-ona (30 g, 65,3 mmol) e cloreto hidrogenado em ácido acético (500 ml, 1 M) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Éter dietílico (500 ml) foi adicionado, a precipitação foi agitada e isolada por filtração. Produção 25 g (99 %).

LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 350,0405 Da. Calc. 20 350,039182 Da, dev. 3,8 ppm.

Sal do ácido exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila clorídrico

Foi preparado de terc-butil éster do ácido exo-3-(3-ciano-2-oxo-2H-cromen-7-ilóxi)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxílico, de acordo 25 com o método 2B. LC-ESI-HRMS de $[M+H]^+$ mostra 297,1238 Da. Calc.

dissolvidos em ácido acético. LC-ESI-HRMS de [M+H]⁺ mostra 320,1068 Da. Calc. 320,105347 Da, dev. 4,5 ppm.

Exemplo de Teste

Atividade de inibição in vitro

5 Numerosos compostos foram testados quanto a capacidade deles em inibir a reabsorção dos neurotransmissores de monoamina dopamina (DA) noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) em sinaptossomas, como descrito em WO 97/16451.

10 Os valores de teste são fornecidos como IC₅₀ (a concentração (μM) da substância de teste que inibe a ligação específica de ³H-DA, ³H-NA ou ³H-5-HT por 50%).

Os resultados dos testes, obtidos testando-se os compostos selecionados da presente invenção, aparecem na tabela abaixo:

Tabela 1

Composto de Teste	absorção-Da IC ₅₀ (μM)	absorção-Na IC ₅₀ (μM)	absorção-HT-5 IC ₅₀ (μM)
Primeiro composto do Método 2B: exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-oná	0,044	0,017	0,0012
Segundo e último composto do Método 2B: exo-7-(8-Aza-biciclo[3,2,1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-oná	0,054	0,014	0,00059
Primeiro composto do Método 4B: exo-7-(8-Metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-6-en-3-ilóxi)-cromen-2-oná	0,70	0,72	0,036

pelo fato de

R¹ representar alquila, alquenila ou alcoxialquila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de

5 R² e R³ juntos formarem -(CH)=(CH)-; e

R¹ ser como definido na reivindicação 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado

pelo fato de R¹ representar hidrogênio ou alquila.

6. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

10 caracterizado pelo fato de

Q representar cromen-2-ona-ila; cujo grupo cromen-2-ona-ila é substituído na posição-3 com um substituinte selecionado do grupo consistindo de:

halo, trifluorometila, trifluorometóxi, ciano, hidróxi, amino, 15 nitro, alcóxi, cicloalcóxi, alquila, cicloalquila, cicloalquilalaquila, alquenila e alquinila.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser:

exo-3-Bromo-7-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-

20 ona;

exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

exo-6-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-bromo-cromen-2-ona;

25 exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-3-cloro-cromen-2-ona;
exo-7-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromeno-3-carbonitrila;

exo-7-(8-Etil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-ona;

exo-7-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilóxi)-cromen-2-

desenvolvimento penetrante, autismo, distúrbio de Asperger, distúrbio de Rett, distúrbio desintegrativo infantil, incapacidade de aprendizado, distúrbios das habilidades motoras, mutismo, tricotilomania, narcolepsia, depressão pós-5 acidente vascular cerebral, dano cerebral induzido por acidente vascular cerebral, dano neuronal induzido por acidente vascular cerebral, doença de Gilles de la Tourettes, tinido, distúrbios do tique, distúrbios dismórficos do corpo, distúrbio desafiador oposicional ou incapacidades pós-acidente vascular cerebral.