



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

(11) PI 0907382-5 B1



(22) Data do Depósito: 13/01/2009

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE OPIOIDE SELETIVO CAPA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 207/08; A61K 31/40; A61P 25/32.

(30) Prioridade Unionista: 22/01/2008 EP 08 380012.8; 25/03/2008 US 61/039,121.

(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY.

(72) Inventor(es): NURIA DIAZ BUEZO; DAVID LEE MCKINZIE; CHARLES HOWARD MITCH; CONCEPCION PEDREGAL-TERCERO.

(86) Pedido PCT: PCT US2009030811 de 13/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/094260 de 30/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/07/2010

(57) Resumo: ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE OPIOIDE SELETIVO CAPA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE A presente invenção refere-se a um antagonista de receptor de opioide capa seletivo tendo a fórmula (I) útil para tratamento de distúrbio de retirada e ansiedade de uso de etanol, e/ou depressão, ou esquizofrenia como condições co-mórbidas independentes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE OPIOIDE SELETIVO CAPA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE”.

[0001] Distúrbio de uso de etanol é um problema de saúde significativo e predominante em todo mundo e é um fator causador em sérias condições e comportamentos médicos, tais como cirrose de fígado, câncer de fígado, doença de coronária de coração, acidente vascular cerebral isquêmico, síndrome fetal de álcool, acidentes e fatalidades de automóveis, e violência doméstica.

[0002] Dependência de etanol é um distúrbio recorrente crônico, e recorrência representa um maior desafio de esforços de tratamento. Atualmente, não há intervenção terapêutica que tenha provado ser satisfatória em prevenção de recorrência e abstinência sustentada. Há uma necessidade de novos e mais efetivos fármaco-terapêuticos que permitirão paciente controlarem melhor seu consumo de etanol assim como riscos de batalha para recorrência.

[0003] Os padrões farmacológicos correntes para tratamento de dependência de etanol em humanos nos Estados Unidos são naltrexona (um antagonista de opioide), acamprosate (um antagonista de glutamato funcional) e disulfiram (um inibidor de aldeído desidrogenase). Em combinação com gerenciamento comportamental, estes agentes são aprovados para manutenção de abstinência. Embora modesta eficácia seja observada com estes tratamentos, todos eles sofrem de questões de aquiescência, pelo menos em parte, contribuindo para necessidade clínica insatisfeita. Por exemplo, muitos pacientes diagnosticados com dependência de etanol têm simultâneos sintomas de ansiedade e/ou depressão, ou esquizofrenia. Os tratamentos atuais descritos acima não proporcionam benefício para estes sintomas comórbidos que podem desempenhar um papel em subsequente recorrência de distúrbio de uso de etanol. A presente invenção provê um tal

agente que permitirá o paciente abster ou reduzir pesado consumo de etanol e aliviar concomitantes sintomas de ansiedade e/ou depressão ou esquizofrenia.

[0004] Naltrexona é um receptor mu preferindo antagonista de receptor de opioide tendo atividade antagonista em cada um dos três receptores de opioide, um, capá e delta. Clinicamente, naltrexona demonstrou eficácia na manutenção de abstinência de etanol e redução de anseio por etanol. Entretanto, naltrexona pode causar hepatotoxicidade em doses excedendo 50 mg por dia e apropriado monitoramento é requerido. Esta hepatotoxicidade é particularmente relacionada em uma população de pacientes com aumentada suscetibilidade a dano de fígado causado por seu uso de etanol.

[0005] Dependendo das condições experimentais, ativação seletiva de receptores de opioide capá foi mostrada aumentar ou diminuir consumo de etanol; as discrepâncias na literatura podem ser relacionadas a adicionais efeitos farmacológicos (por exemplo, disforia e interrupção cognitiva) de agonistas capá. Por outro lado, antagonismo de receptor capá farmacológico seletivo ou supressão genética de receptores capá foi mostrada diminuir autoadministração de etanol em modelos animais de alcoolismo. Isto sugere um agente farmacêutico que é um antagonista seletivo para os receptores de opioide capá versus um e delta pode preencher uma significativa necessidade em terapia de distúrbio de uso de etanol.

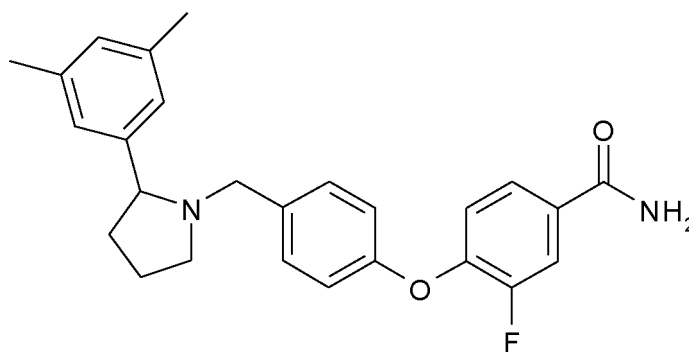
[0006] Há uma necessidade de um agente farmacêutico em terapia de distúrbio de uso de etanol que evidencie seletividade antagonista de receptor de opioide capá. Também há uma necessidade de um agente farmacêutico que aperfeiçoará resultados em um ou mais de: número de dias de abstinência em uma base mensal; número de dias de bebida pesada em uma base mensal; e número de drinques por dia de bebida em uma base mensal. Há ainda uma necessidade em ter-

pia de distúrbio de uso de etanol de um agente que demonstrará eficácia para uma ou ambas de ansiedade e depressão ou esquizofrenia que são condições comórbidas frequentemente independentes em pacientes com distúrbio de uso de etanol.

[0007] Antagonistas de receptor de opioide, tais como aqueles compostos no WO 2004/026305, foram mostrados.

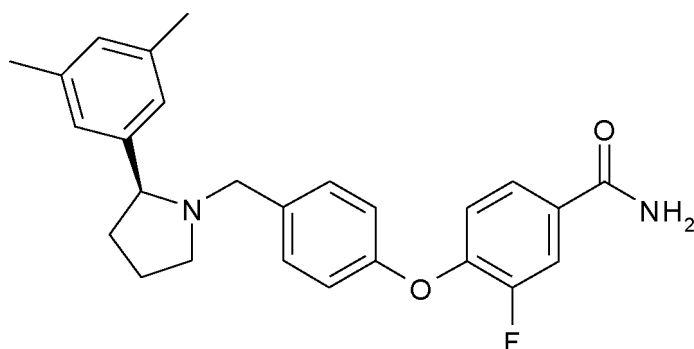
[0008] O composto aqui mostrado é um antagonista de receptor de opioide cap. Estas propriedades de composto tornam o mesmo apropriado como um agente terapêutico para facilitar retirada de distúrbio de uso de etanol tal como redução de quantidade de etanol usada em cada sessão de bebida sobre um período de tempo definido; redução de frequência de dias de uso de etanol sobre um período de tempo definido; manutenção de diminuída quantidade e/ou frequência de uso sobre um período de tempo definido; ou abstinência de consumo de etanol sobre um período de tempo definido. As propriedades de composto como mostradas em modelos de animais pequenos o tornam apropriado para tratar distúrbios de ansiedade e/ou depressão ou esquizofrenia em pacientes tendo o dito distúrbio, ou como um distúrbio co-mórbido independente em pacientes também tendo distúrbio de uso de etanol.

[0009] Um aspecto da presente invenção provê:



3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00010] Um segundo aspecto da presente invenção provê:



(S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benza-
mida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00011] Um terceiro aspecto da presente invenção provê uma for-
mulação farmacêutica compreendendo 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil)
pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamen-
te aceitável, em associação com um veículo, diluente e/ou excipiente
farmaceuticamente aceitável.

[00012] Um quarto aspecto da presente invenção provê uma for-
mulação farmacêutica compreendendo (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil
fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuti-
camente aceitável, em associação com um veículo, diluente e/ou exci-
piente farmaceuticamente aceitável.

[00013] Um quinto aspecto da presente invenção provê um pro-
cesso de antagonização seletiva de receptores de opioide capa em um
paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma
quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil
fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuti-
camente aceitável, para o dito paciente.

[00014] Um sexto aspecto da presente invenção provê um proces-
so de tratamento de distúrbio de uso de etanol em um paciente em sua
necessidade, que compreende administração de uma quantidade tera-
peuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-
il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,
ao dito paciente.

[00015] Um sétimo aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00016] Um oitavo aspecto da presente invenção provê um processo para tratamento de um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática e distúrbio de uso de etanol em um paciente em sua necessidade que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00017] Um nono aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00018] Um décimo aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar, e distúrbio de uso de etanol em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um

seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00019] Um décimo – primeiro aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática e uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar, em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00020] Um décimo – segundo aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática e uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar e distúrbio de uso de etanol em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00021] Um décimo – terceiro aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de esquizofrenia em um paciente em sua necessidade, que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00022] Um décimo – quarto aspecto da presente invenção provê um processo de tratamento de esquizofrenia, e distúrbio de uso de etanol em um paciente em sua necessidade, que compreende admi-

nistração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ao dito paciente.

[00023] Um décimo – quinto aspecto da presente invenção provê um composto 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida ou (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

[00024] Um décimo – sexto aspecto da presente invenção provê um composto 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o uso no tratamento de distúrbio de uso de etanol.

[00025] Um décimo – sétimo aspecto da presente invenção provê um composto 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de:

- a) um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática; ou
- b) uma doença depressiva selecionada de depressão maior, distímia e distúrbio bipolar; ou
- c) um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou
- d) distúrbio de uso de etanol e distúrbio de ansiedade selecionado de a); ou
- e) distúrbio de uso de etanol e uma doença depressiva selecionada de b); ou

f) distúrbio de uso de etanol e um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou

g) esquizofrenia; ou

h) distúrbio de uso de etanol e esquizofrenia.

[00026] Um décimo – oitavo aspecto da presente invenção provê o uso de um composto 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbio de uso de etanol.

[00027] Um décimo – nono aspecto da presente invenção provê o uso de um composto 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de:

a) um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática; ou

b) uma doença depressiva selecionada de depressão maior, distímia e distúrbio bipolar; ou

c) um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou

d) distúrbio de uso de etanol e distúrbio de ansiedade selecionado de a); ou

e) distúrbio de uso de etanol e uma doença depressiva selecionada de b); ou

f) distúrbio de uso de etanol e um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou

g) esquizofrenia; ou

h) distúrbio de uso de etanol e esquizofrenia.

[00028] Um vigésimo aspecto da presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de retomada de norepinefrina tricíclico amina terciária selecionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e (+)-trimipramina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um veículo, diluente e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Uma realização preferida desta composição compreende (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e imipramina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00029] Um vigésimo – primeiro aspecto da presente invenção provê o uso de um composto (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um inibidor de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária selecionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e (+)-trimipramina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de:

- a) distúrbio de uso de etanol; ou
- b) uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar; ou
- c) distúrbio de uso de etanol e uma doença depressiva selecionada de b). Uma realização preferida deste aspecto da presente invenção compreende (S)-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e imipramina, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00030] Antagonismo de receptor de opioide capa seletivo foi mostrado diminuir autoadministração de etanol induzida por dependência

em ratos Wistar dependentes de etanol enquanto animais não-dependentes não foram afetados, Walker and Koob, Neuropsychopharmacology, advance on line publication, 2 May 2007, páginas 1-10. Similarmente, camundongos carecendo de gene que produz o receptor de opioide capa ou o precursor de ligante endógeno preprodinorfina, bebem significativamente menos álcool que camundongos tipo selvagem (Kovacs et al., Alcohol: Clin & Exp. Res. 2005, 29: 730-739; Blednov et al., Alcohol 2006, 40: 73-86).

[00031] Foi estabelecido que existe uma relação entre distúrbio de uso de etanol e distúrbios de ansiedade e/ou depressão, como condições co-mórbidas independentes, nos mesmos pacientes. Arch. Gen. Psychiatry, 61, 807-816 (2004). Esta associação aponta para o desejo de tratamento de ambos, o distúrbio de uso de etanol e os distúrbios de ansiedade e/ou depressão comórbidos independentes em pacientes com um único agente farmacêutico ativo. Também foi estabelecido que há uma relação entre distúrbio de uso de etanol e esquizofrenia, como condições comórbidas nos mesmos pacientes. Gregg et al., Clinical Psychology Review, 27, 494-510 (2007). Esta associação aponta para o desejo de tratamento de ambos, o distúrbio de uso de etanol e a esquizofrenia comórbida independente em pacientes com um único agente farmacêutico ativo.

[00032] Distúrbio de uso de etanol é um cacho de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos demonstrando que há um uso continuado da substância a despeito de significantes problemas relacionados com uso. Há um padrão de repetida auto-administração que resulta em tolerância, retirada e comportamento de tomada de substância compulsivo. Os problemas relacionados a distúrbio de uso de etanol são variados. Ali pode haver repetida falha para satisfazer principais compromissos de desempenho, uso repetido em situações nas quais é fisicamente perigoso, múltiplos problemas legais, e recorrentes

problemas sociais e interpessoais. Estes problemas ocorrem repetidamente durante o mesmo período de 12 meses.

[00033] Tolerância é a necessidade de quantidades crescentes de etanol para obter o desejado efeito, ou um efeito diminuído com uso continuado da mesma quantidade de etanol.

[00034] Genericamente, retirada é uma mudança comportamental, tendo componentes cognitivos e fisiológicos, que ocorrem quando concentrações de etanol no sangue ou tecidos declinam em um indivíduo que manteve prolongado uso pesado de etanol. Após desenvolvimento de sintomas de retirada, um indivíduo é provável de consumir etanol para aliviar ou evitar aqueles sintomas.

[00035] Como aqui usado, o termo "paciente" significa mamífero; "mamífero" significa a classe mamífera de vertebrados superiores; e o termo "mamífero" inclui, mas não é limitado a, ser humano.

[00036] Distúrbio de uso de etanol inclui abuso de etanol e dependência de etanol; o termo dependência representa uma manifestação psicológica e/ou fisiológica da dependência de etanol. Em particular, o termo "distúrbios de uso de etanol" inclui distúrbios de retirada de etanol tal como retirada de etanol com ou sem distúrbios perceptíveis e delírio de retirada de etanol. Ver, DSM-IV-TR., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised, 4th Ed., Text Revision (2000). Também, o International Classification of Diseases, Tenth Revision, (ICD-10) e atualizações provêm classificação para muitos dos distúrbios aqui descritos. Aqueles versados reconhecerão que existem nomenclaturas alternativas e sistemas de classificação para os distúrbios aqui descritos e aqueles descritos em DMS-IV-TR e ICD-10, e aquela terminologia e sistemas de classificação evoluem com progresso médico científico.

[00037] Como aqui usado, o termo "quantidade terapêuticamente eficaz" é sinônimo com "dose terapêuticamente eficaz" e significa uma

quantidade do composto ou sal farmacêuticamente aceitável que é suficiente em uma ou mais administrações para tratamento de distúrbios de uso de etanol, um distúrbio de ansiedade como descrito acima, uma doença depressiva como descrita acima, uma combinação de distúrbio de uso de etanol e um ou ambos de um distúrbio de ansiedade e uma doença depressiva, esquizofrenia, ou uma combinação de distúrbio de uso de etanol e esquizofrenia.

[00038] O termo "tratamento" e "tratando" como aqui usado significa o gerenciamento e cuidados de um paciente para o propósito de diminuição ou interrupção de autoadministração e uso de etanol. O termo é pretendido incluir o inteiro espectro de intervenção para o distúrbio de uso de etanol do qual o paciente está sofrendo, tal como a administração do composto ativo para aliviar os sintomas ou complicações, para retardar progressão do distúrbio de uso de etanol e para reduzir a quantidade de etanol consumida por dia de bebida em uma base mensal ou ambos. O gerenciamento e cuidados de um paciente para o propósito de combater distúrbio de uso de etanol inclui a administração do composto ativo para inibir o início fisiológico de sintoma para retomada de uso, uso continuado ou uso aperfeiçoado. O paciente a ser tratado é preferivelmente um mamífero, em particular um ser humano. O termo "tratamento" e "tratando" como aqui usado, também significa o gerenciamento e cuidados de um paciente de um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica e distúrbio de tensão pós-traumática; uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar; ou ambos; esquizofrenia, e pode ainda incluir distúrbio de uso de etanol no dito paciente.

[00039] O termo é pretendido incluir o inteiro espectro de intervenção para os distúrbios dos quais o paciente está sofrendo, tal como a

administração do composto ativo para aliviar os sintomas ou complicações, e para retardar progressão do distúrbio. O paciente a ser tratado é preferivelmente um mamífero, em particular um ser humano.

[00040] O espectro de uso de etanol varia de nenhum (abstinência) a uso de baixo risco; então uso não-saudável (excessivo) que abrange uso de risco e uso problema; para distúrbios de uso de etanol que incluem abuso de etanol e dependência de etanol. Consumo de etanol é excessivo quando causa ou eleva o risco de problemas relacionados a etanol ou complica o gerenciamento de outros problemas de saúde. Deve ser apreciado que consumo crescentemente mais pesado (dias de consumo pesado por mês, quantidade consumida por dia de bebida em um mês, ou ambos) correlaciona com crescentes consequências adversas para o paciente e limites mais altos ao longo de espectro de uso de etanol até o padrão atingir estágios definitivos de estados de doença de etanol (abuso de etanol e dependência de etanol). Nos Estados Unidos, homens que bebem cinco ou mais drinques padrões por dia (ou quinze ou mais por semana) e mulheres que bebem quatro ou mais em um dia (ou oito ou mais por semana) estão em risco de problemas relacionados com etanol (isto é, uso arriscado). Na Europa, homens que bebem 4 unidades (32g) por dia e mulheres que bebem 3 unidades (24 g) por dia estão em risco de problemas relacionados a etanol (uso arriscado). Respostas individuais para etanol variam, entretanto, e consumo de etanol em um nível de uso arriscado pode ser um problema requerendo tratamento dependendo de muitos fatores, tais como idade, condições coexistentes, e uso de medicação.

[00041] Um drinque padrão nos Estados Unidos é qualquer drinque que contenha cerca de quatorze gramas de etanol puro (cerca de 17,01 g(0,6 onça) fluida ou 1,2 colher de sopa). Equivalentes de drinques padrões são: 340,2g(12 onças) de cerveja ou refrescante; 226,8-255,15 g(8-9 onças) de licor de malte; 141,75g(5 onças) de vinho de

mesa; 85,05-113,4g(3-4 onças) de vinho fortificante (tal como sherry ou porto); 56,7-85,05g (2-3 onças) de bebida à base de fruta, licor ou aperitivo; 42,525g(1,5 onça) de brandy (um único trago); e 42,525g(1,5 onça) de álcoois (um único trago de gin grau 80, vodca, uísque, etc.). Estes são aproximados, à medida que diferentes marcas e tipos de bebidas variam em seus reais teores de etanol. Na Europa, uma unidade é um drinque padrão e compreende meio quartilho de cerveja de resistência comum, uma medida simples de álcoois; e um copo padrão de vinho. Com relação a medidas dos Estados Unidos, estas são aproximadas na medida em que diferentes marcas e tipos de bebidas variam em seus reais teores de etanol.

[00042] Sais farmacêuticamente aceitáveis do composto da presente invenção e metodologia comum para preparação dos mesmos são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977.

[00043] O termo "formulação", como em formulação farmacêutica, ou "composição farmacêutica" é pretendido abranger um produto compreendendo (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou em mistura com seu enantiômero, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e o ingrediente(s) inerte que constitui o veículo. Da mesma maneira, as formulações farmacêuticas abrangem qualquer composição fabricada através de mistura de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, sozinha ou em mistura com seu enantiômero, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente e/ou excipiente farmacêutico.

[00044] Composições da presente invenção compreendendo uma

quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária selecionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e (+)-trimipramina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável podem ser convenientemente administradas em uma composição farmacêutica contendo os componentes ativos em combinação com um veículo, diluente e/ou excipiente apropriado (farmacêuticamente aceitável). Tais composições farmacêuticas podem ser preparadas através de processos e contêm um veículo, diluente e/ou excipientes que são bem conhecidos na técnica. Um compêndio genericamente reconhecido de tais processos e ingredientes é Remington: The Science and Practice of Pharmacy Mack Publishing Co., 19th Ed., 1995). As composições podem ser administradas parenteralmente (por exemplo, através de intravenosa) ou oralmente. A quantidade de composto ativo em tais composições terapeuticamente úteis é tal que um nível de dosagem efetivo será proporcionado para cada ingrediente ativo.

[00045] Será entendido que o composto da presente invenção existe como um estereoisômero. Como aqui usadas, referências ao composto da presente invenção são pretendidas também incluir suas misturas racêmicas. Aqui, as designações de Cahn-Ingold-Prelog de (R)- e (S)- são usadas para referirem-se a específicos isômeros. Específicos estereoisômeros podem ser preparados através de síntese estereoespecífica usando materiais de partida enriquecidos ou enantiomericamente puros. Os específicos estereoisômeros de materiais de partida ou compostos podem ser resolvidos através de técnicas bem conhecidas, tais como aquelas encontradas em Stereochemistry of Organic Compounds, E. I. Eliel and S. H. Wilen (Wiley 1994) and Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J., Jacques, A. Collet, and

S. H. Wilen (Wiley 1991), incluindo cromatografia sobre fases estacionárias quirais, resoluções enzimáticas, ou cristalização fracionada ou cromatografia de diastereômeros formados para este propósito, tais como sais diastereoméricos. Onde um composto quiral é resolvido em seus isômeros, mas configurações absolutas ou rotações óticas não são determinadas, os isômeros são arbitrariamente designados como isômero 1, isômero 2, etc. Embora todas as misturas contendo o composto da presente invenção sejam contempladas dentro da presente invenção, a realização preferida é um enantiômero simples.

[00046] Os compostos empregados como materiais de partida iniciais na síntese do composto da presente invenção são bem conhecidos e, na extensão não comercialmente disponível, são facilmente sintetizados usando referências específicas providas, através de procedimentos padrão comumente empregados por aqueles versados na técnica ou são encontrados em textos referência genéricos.

[00047] Exemplos de procedimentos e processos conhecidos incluem aqueles descritos em textos referência genéricos como Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, etc., e referências ali citadas.

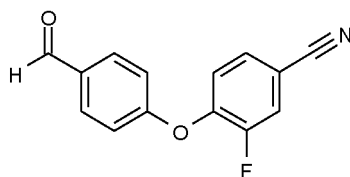
[00048] Os inibidores de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária amitriptilina, clomipramina, doxepina, e imipramina são comercialmente disponíveis como sais cloridrato. O composto (+)-trimipramina é comercialmente disponível como um sal maleato. A preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis alternativos a partir

da forma sal comercialmente disponível é através de procedimentos padrões comumente empregados por aqueles versados na técnica.

[00049] Como aqui usado, "equiv." Refere-se a equivalentes; "mg" refere-se a miligramas; "g" refere-se a gramas; "kg" refere-se a quilograma; "mmol" refere-se a milimoles; "mL" refere-se a mililitros; "µm" refere-se a micrometro; "cm" refere-se a centímetro; "L" refere-se a litros; "°C" refere-se a graus Celsius; "M" refere-se a molar; "Å" refere-se a Angstroms, "h" refere-se a hora ou horas; "v/v" refere-se ao termo "em volume" para descrever a concentração de uma substância em uma mistura ou solução; "DMA" refere-se a dimetil acetamida; "DCE" refere-se a dicloroetano; "AcOH" refere-se a ácido acético; "DCM" refere-se a diclorometano; "EtOH" refere-se a etanol; "MS" refere-se a espectro de massa; "APCI" refere-se a ionização química em pressão atmosférica; "API" refere-se a ionização em pressão atmosférica; "EIC" refere-se a cromatografia de íon extraído; "t_R" refere-se a tempo de retenção; o termo "excesso enantiomérico" ou "ee" refere-se à porcentagem através da qual um enantiômero < E1, está em excesso em uma mistura dos dois enantiômeros, E1 plus E2, de modo que $\{(E1 - E2)/(E1 + E2)\} \times 100 = \% ee$; "DTT" refere-se a ditiotreitol ou reagente de Cleland; "HEPES" refere-se a ácido N-(2-hidróxi etil) piperazino-N'-(2-etano sulfônico); "EDTA" refere-se a ácido etileno diamino tetraacético; "GTP" refere-se a 5'-trifosfato de guanosina; "GDP" refere-se a 5'-difosfato de guanosina; "MTEP" refere-se a 3-[[[(2-metil-1,3-tiazol-4-il) etinil] piridina; "sc" refere-se a subcutânea; "ip" refere-se a intraperitoneal; "pó" refere-se a per os (oral); "iv" refere-se a intravenosamente.

Preparação de Intermediário 1

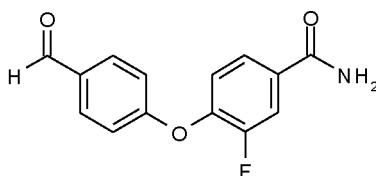
3-flúor-4-(4-formil fenóxi) benzo nitrila



[00050] Agitar uma mistura de 4-hidróxi benzaldeído (50 g, 1,00 equiv., 409,4 mmoles) e 3,4-diflúor benzonitrila (56,96 g, 1,00 equiv.) em DMA (750 mL) a 23°C até completamente dissolvida. Adicionar carbonato de potássio (1,5 equiv., 84,88 g) e aquecer a mistura a 100°C por 3 horas. Resfriar para temperatura ambiente. Verter a mistura de reação sobre H₂O-gelo (1,5 L). Filtrar o sólido sobre papel de filtro, lavar o sólido com água duas vezes, e secar sob pressão reduzida para obter Intermediário 1. (82,40 g, 83% de rendimento) MS (APCI): (M⁺-1) 240,0.

Preparação de Intermediário 2

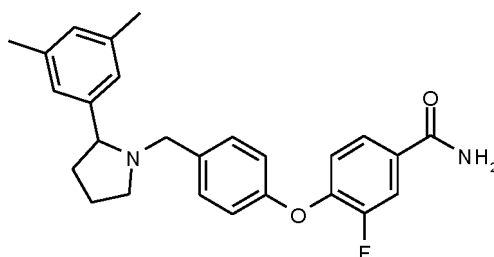
3-flúor-4-(4-formil fenóxi) benzamida



[00051] A uma solução agitada de 3-flúor-4-(4-formil fenóxi) benzonitrila (17,72 g, 1,00 equiv., 73,460 mmoles) em sulfóxido de dimetila (75 mL), adicionar carbonato de potássio (0,5 equiv., 5,08 g). Resfriar a mistura para 10°C e adicionar peróxido de hidrogênio (35% em água, 7,4 mL, 1,05 equiv.) em gotas, mantendo a temperatura interna abaixo de 40°C. Após a adição, agitar a mistura de reação por 3 horas. Verter a mistura sobre H₂O-gelo (300 mL). Filtrar o sólido sobre papel de filtro, lavar o sólido com água duas vezes, e secar sob pressão reduzida para obter Intermediário 2 (17,30 g, 91% de rendimento). MS (APCI): (M⁺ +1) 260,1.

Exemplo 1

4-{4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi}-3-flúor benzamida

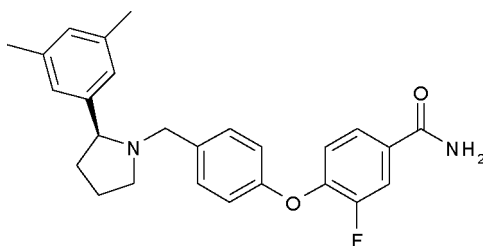


Parte 1 – racêmico 4-{4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi}-3-flúor benzamida

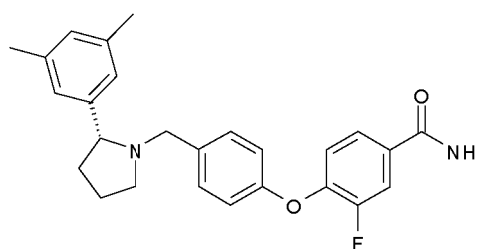
[00052] Adicionar uma solução de 3-flúor -4-(4-formil fenóxi) benzamida em DCE:AcOH, 25:2 (100 mg, 1 eq. Em 6,7 mL, 0,06M) a 2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidina (70 mg, 0,4 mmol, 1 eq.) em um tubo selado. Agitar orbitalmente a mistura por 16 horas em temperatura ambiente. Adicionar triacetoxi boroidreto de sódio (1,5 eq.; 127 mg) em duas porções. Agitar a dita mistura em temperatura ambiente por 10 horas. Remover o solvente sob uma corrente de gás N₂ a 40°C por toda noite. Dissolver a mistura de reação bruta em DCM e adsorver sobre Stratta-NH₂ (55 micra, 70A) Phenomenex, Inc., 411 Madrid Avenue, Torrance, Califórnia, 90501-1430, U.S.A. Purificar por cromatografia instantânea sobre cartucho de SiO₂ usando um gradiente de CHCl₃:EtOH:NH₄OH (97:0,3 a 88:12:1,2) para render o compostos título (100 mg, 60%) como uma mistura racêmica. MS(EIC): (M+1) 419.

Parte 2

4-{4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi}-3-flúor benzamida
Isômeros 1 e 2



Isômero
Exemplo 1A



Isômero
Exemplo 1B

[00053] Uma mistura racêmica (40 mg) de enantiômeros de

Exemplo 1, Parte b1, é purificada por cromatografia quiral usando Chiralpak AD (250 mm x 4,6 mm, 10 μ m) eluindo com Hex-0,2% DMEA/EtOH 90/10; taxa de fluxo de 1 mL/minuto; t_R = 6,7 minutos, para render o composto isômero 1 (9,6 mg). Pureza (%) por LC/MS: 99%, ee (%) 98%; MS(EIC):(M+1) 419 (aqui referido como Exemplo 1A). Um segundo enantiômero eluindo (9,7 mg), t_R = 12,9 minutos, é designado como o composto isômero 2 (aqui referido como Exemplo 1B). Pureza (%) por LC/MS: 99%, ee(%) 98%; MS(EIC): (M+1) 419.

[00054] A configuração absoluta de Isômero 1 (Exemplo 1A) e Isômero 2 (Exemplo 1B) são determinadas serem, respectivamente, (S) e (R), usando o processo Mosher bem conhecido. Genericamente, este processo envolve derivação de um substrato quiral com os dois enantiômeros do reagente quiral ácido alfa metóxi alfa (trifluor metil) fenil acético (MTPA), seguido por análise comparativa dos espectros de ^1H NMR dos resultantes diastereoisômeros. Também é possível determinar configuração absoluta de 2-fenil pirrolidinas através de multiplicidade do sinal H2. Se a configuração da metade MTPA na amida de Mosher é (R) e o sinal H2 é um dubleto de dubletos (um dos acoplamentos é grosseiramente duas vezes o outro) a configuração absoluta da amina sob exame é (S). Se este sinal é um tripleto aparente (ambos acoplamentos são similares) a configuração absoluta é (R). Ao contrário, se a configuração do MTPQA auxiliar é (S), H2 aparece como um tripleto na (S)-2-fenil pirrolidina e como um dubleto de dubletos na (R)-2-fenil pirrolidina. Ainda, detalhes são disponíveis em P. Vidal, et al., Organic Letters, 9(21), 4123-4126 (2007).

[00055] Como descrito acima, uma mistura racêmica de enantiômeros é preparada e separada em Exemplos 1A e 1B através de cromatografia quiral. Um processo preferido de preparação de Exemplo 1A é síntese enantiosseletiva usando 2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidina enantiomericamente pura e seguindo substancialmente os procedi-

mentos descritos acima no Exemplo 1, Parte 1.

[00056] Como notado acima, o composto de Exemplo 1A, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é um antagonista seletivo, ou em bloqueio seletivo de efeito de agonistas, no receptor de opioide μ . Características do composto de Exemplo 1A são uma ou mais de suas características estruturais e propriedades biológicas proporcionadas por aquelas características incluindo seletividade de receptor μ (afinidade ligante), atividade de receptor μ (potência de antagonista), eficácia na redução de tomada de etanol em modelos de pequenos animais, biodisponibilidade em modelos animais pequenos e tolerabilidade com relação a efeitos colaterais indesejáveis em modelos animais pequenos. Em adição, o composto de Exemplo 1A evidencia atividade ansiolítica, antidepressiva e antipsicótica em ensaios de modelo de animal pequeno.

[00057] Como aqui usado, seletividade de receptor de opioide μ significa afinidade ligante in vitro no receptor μ de menos que 1 nM e mais particularmente menos que ou igual a 0,6 nM.

[00058] Em contraste, afinidade ligante in vitro nos receptores de opioide μ e δ são maiores que 5 nM e genericamente maiores que 8 nM.

[00059] Também, como aqui usado, potência antagonista de receptor de opioide μ seletivo significa deslocamento de ligação competitiva in vitro de um conhecido agonista em menos que 6 nM e mais particularmente menos que 3 nM.

[00060] Em contraste, deslocamento de ligação competitiva in vitro de agonistas de receptor μ e δ é maior que 15 nM e genericamente maior que 20 nM.

[00061] O composto da presente invenção é descrito como um antagonista de receptor de opioide μ seletivo. Esta descrição é pretendida incluir ambos "antagonista neutro" e "agonista inverso" dentro

de seu escopo. Um "antagonista neutro" é um ligante de receptor reversível sem atividade intrínseca. Ele não influencia a atividade basal própria de receptor (atividade de receptor constitutiva) e previne ligação, em uma maneira competitiva, de um agonista (endógeno ou não-endógeno) ao receptor. Um "agonista inverso" é um ligante com atividade intrínseca negativa. Ele inibe a atividade própria de receptor (atividade de receptor constitutiva) através de desvio de equilíbrio da conformação de receptor para seu estado inativo e inibe ligação de um agonista ao receptor. Em um ambiente de alta atividade de receptor constitutivo, um agonista inverso diferenciará a si próprio de um antagonista neutro.

[00062] O composto de Exemplo 1A ou um seu sal farmaceuticamente aceitável é efetivo sobre uma ampla faixa de dosagem no tratamento de distúrbios de uso de etanol e no tratamento de ansiedade co-mórbida independente e/ou depressão ou esquizofrenia que também pode estar presente. Por exemplo, dosagens por dia normalmente cairão dentro da faixa de cerca de 0,05 a cerca de 50 mg/kg de peso de corpo. No tratamento de adultos humanos, a faixa de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg, em doses simples ou divididas, é típica. Entretanto, será entendido que a quantidade do composto realmente administrada será determinada por um médico à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição ou condições comórbidas a serem tratadas, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas de paciente, e a rota de administração escolhida, e por isso as faixas de dosagem acima não são pretendidas limitarem o escopo. Também deve ser entendido que a quantidade de composto administrada deve estar dentro de uma faixa de dose que proporciona ocupação de receptor capa central seletivo e não bloqueia apreciavelmente receptores de opioide μ ou δ , ou outros. O composto pode ser administrado através de uma variedade de rotas tais como rotas

oral, transdérmica, subcutânea, sublingual, intranasal, intramuscular ou intravenosa.

[00063] Como é bem conhecido, a dosagem de cada componente em um medicamento de dois componentes depende de vários fatores como a potência do composto específico selecionado, o modo de administração, a idade e peso do paciente, a severidade da condição a ser tratada, e semelhantes. Isto é considerado estar dentro do conhecimento do técnico e pode-se rever a literatura existente para determinar dosagem ótima para o componente inibidor de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária.

[00064] A dosagem de adulto diária média dos inibidores de retomada de norepinefrina são:

	Dose Ampla Mg/dia	Dose Usual Mg/dia
Amitriptilina	25-300	100-200
Clomipramina	25-250	100-200
Doxepina	25-300	100-200
Imipramina	25-300	100-200
(+)-trimipramina	25-300	75-200

[00065] Aquelas composições, contendo dois componentes ativos, podem ser administradas na mesma forma física ou concomitantemente de acordo com as dosagens descritas acima. As dosagens para cada componente ativo podem ser medidas separadamente e podem ser dadas como uma dose combinada simples ou dadas separadamente. Elas podem ser dadas no mesmo ou em diferentes momentos tanto quanto ambos compostos ativos estejam no paciente em um momento sobre um período de 24 horas. Administração concomitante ou concorrente significa que o paciente toma um fármaco dentro de cerca de 5 minutos de tomada de outro fármaco. Devido à meta ser prover rápido alívio sintomático para o paciente, na maioria dos casos quando o tra-

tamento é iniciado os dois fármacos podem ser administrados ao paciente próximos em tempo e tipicamente concomitantemente; a seguir, a cronometragem de cada administração de fármaco pode ser ajustada tanto quando ambos agentes sejam ativos no paciente ao mesmo tempo sobre um período de 24 horas.

[00066] Os critérios para dependência de etanol mostrados em DSM-IV-TR são um padrão de uso de etanol, conduzindo a prejuízo ou doença clinicamente significativa como manifestado por pelo menos três selecionados do seguinte grupo, ocorrendo em qualquer momento dentro do mesmo período de doze meses: (1) tolerância como definida por (a) uma necessidade de quantidades substancialmente aumentadas de etanol para obter intoxicação ou o desejado efeito; ou (b) efeito substancialmente diminuído com uso continuado da mesma quantidade de etanol; (2) retirada, como demonstrado por (a) a característica de síndrome de retirada para etanol; ou (b) a mesma, ou uma substância relacionada de perto é tomada para aliviar ou evitar sintomas de retirada; (3) etanol é tomado frequentemente em grandes quantidades ou sobre um período mais longo do que pretendido; (4) há um desejo persistente ou esforços mal sucedidos para cortar ou controlar uso de etanol; (5) um grande tempo é gasto em atividades necessárias para obter etanol, usar etanol, ou recuperar-se de seus efeitos; (6) importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas devido uso de etanol; e (7) uso de etanol é continuado à despeito de conhecimento de ter-se um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que é provável ter sido causado ou exacerbado por etanol.

[00067] Dependência de etanol pode ser com dependência fisiológica; ou seja evidência de tolerância ou retirada está presente, ou sem dependência fisiológica, onde nenhuma evidência de tolerância ou retirada está presente. Entretanto, deve ser entendido que a assim cha-

mada "dependência psicológica" pode ser o resultado de uma retirada prolongada onde sintomas físicos não são facilmente detectados e frequentemente manifestados como doenças psicológicas como disforia ou anedonia.

[00068] A característica essencial de abuso de etanol é um padrão mal adaptativo de uso de etanol manifestado por consequências adversas significantes e recorrentes relacionadas ao uso repetido de etanol. De modo a satisfazer os critérios de abuso, o problema relacionado a etanol tem de ter ocorrido repetidamente durante o mesmo período de 12 meses ou ser persistente. Pode haver repetida falha para satisfazer principais obrigações de papel, uso repetido em situações nas quais ele é fisicamente perigoso, múltiplos problemas legais, e recorrentes problemas sociais e interpessoais. Diferente de critérios para dependência de etanol, os critérios para abuso de etanol não incluem tolerância, retirada, ou um padrão de uso compulsivo e ao invés incluem somente as consequências perigosas de uso repetido. Um diagnóstico de abuso de etanol é apropriado antecipadamente pelo diagnóstico de dependência de etanol se o padrão individual de uso de etanol já satisfaz os critérios para dependência.

[00069] Ainda informação e detalhes com relação a distúrbio de uso de etanol que é tratado pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é encontrado em DSM-IV-TR.

[00070] Os distúrbios de ansiedade comórbida independentes tratados pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, são selecionados de distúrbio de pânico, distúrbio compulsivo – obsessivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática. Estes distúrbios podem ser tratados sozinhos ou concomitantemente com distúrbio de uso de etanol em um paciente. Os particulares distúrbios de ansiedade contemplados como condições comórbidas tratáveis são como definidos

em DSM IV TR , e descrito no United States Department of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, NIH Publication Nº 06-3879.

[00071] Ainda informação e detalhes com relação a distúrbios de ansiedade descritos acima e tratados pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, são encontrados em DSM-IV-TR.

[00072] As doenças de depressão comórbida independentes tratadas pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, são selecionadas de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar. Estes distúrbios podem ser tratados sozinhos ou concomitantemente com distúrbio de uso de etanol em um paciente. As particulares doenças depressivas contempladas como condições comórbidas tratáveis pela presente invenção são como definidas em DSM IV TR e descritas no United States Department of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, NIH Publication Nº 02-3561.

[00073] Ainda informação e detalhes com relação a distúrbios de depressão descritos acima e tratados pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, são encontrados em DSM-IV-TR.

[00074] A esquizofrenia comórbida independente tratada pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, inclui os subtipos paranoide, desorganizada, catatônica, não-diferenciada e residual. Este distúrbio pode ser tratado sozinho ou concomitantemente com distúrbio de uso de etanol em um paciente. A esquizofrenia contemplada como uma condição comórbida tratável pela presente invenção é como definida em DSM IV TR.

[00075] Ainda informação e detalhes com relação a esquizofrenia tratada pelo presente composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, são encontrados em DSM-IV-TR.

[00076] Como notado anteriormente, um distúrbio de ansiedade, como descrito acima, uma doença de depressão, como descrita acima,

e distúrbio de uso de etanol podem ser simultaneamente tratados pelo composto da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável; ou esquizofrenia como descrito acima, e distúrbio de uso de etanol podem ser tratados simultaneamente pelo composto da presente invenção, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

[00077] O composto de Exemplo 1A é preferivelmente administrado em conexão com e/ou subsequente a um programa de modificação educacional e/ou comportamental para aperfeiçoar diminuição em frequência e/ou quantidade de uso ou abstinência de etanol. Os programas podem ser mais efetivos através de focalização sobre metas de modificação educacional e comportamental, reduzindo a incidência de não-complementação de programa.

[00078] Como notado acima, o composto de Exemplo 1A é um antagonista seletivo de receptor de opioide μ . A seletividade é demonstrada em ambos ensaios *in vitro* e *in vivo*. Todos os experimentos *ex vivo* e *in vivo* são realizados de acordo com as diretrizes do Animal Care and Use Committee of Eli Lilly and Company, em aquiescência com a American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care-approved guidelines.

Afinidade μ *in vitro*

Ensaio de ligação de GTP- γ -S

[00079] Um formato de ensaio de GTP- γ -S³⁵ baseado em ensaio de proximidade de cintilação (SPA) é realizado substancialmente de acordo com (Emmerson et al., *J. Pharm Exp Ther.* 278,1121 (1996); Horng et al., *Society for Neuroscience Abstracts*, 434.6 (2000) and (DeLapp et al., *JPET* 289, 946 (1999) assay formats. Membranas são re-suspensas em HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, e EDTA 1 mM. Cinquenta microlitros de GTP- γ -[³⁵S], composto, suspensão de membrana (20 micrograma/cavidade), e pérolas de SPA revestidas com aglutinina de germe de trigo (WGA PVT SPA, GE Heal-

thcare, 800 Centennial Avenue, Piscataway, NJ 08854) (1 mg/cavidade) são adicionados a placas de ensaio de 96 cavidades de fundo claro. GDP (200 μ M para obter uma concentração final de 50 μ M por cavidade) é adicionada à solução de membrana antes de adição às placas de ensaio. Placas são seladas e incubadas por quatro horas em temperatura ambiente, então colocadas em um refrigerador por toda noite para permitir deposição de pérolas. Estabilidade de sinal a 4°C é determinada ser > 60 horas. Placas são aquecidas para temperatura ambiente e contadas em um contador de cintilação Wallac MicroBeta (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118 USA. Para ensaios de antagonista, agonistas específicos são adicionados nas seguintes concentrações: receptor de opioide – μ m (MOR) DAMGO ([D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-encefalina, Sigma-Aldrich catalog number E7384) 1 micromolar; receptor de opioide- delta (DOR) DPDPE ((D-Pen², D-Pen⁵)-encefalina, Bachem Catalog number H-2905) 30 nM; e receptor de opioide – κ (KOR) U69593 ((+)-(5 α , 7 α , 8 β)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-il] benzeno acetamida, Sigma-Aldrich Catalog number U103) 300 nM. Valores de K_b são determinados usando uma modificação da equação de Cheng-Prusoff (ver Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22, 3099 (1973) como previamente reportado (DeLapp et al., 1999). Para avaliações n^o 1, os valores feitos médias resumidos são uma média geométrica do número estabelecido de corridas (n = 2 ou 3) calculado como Média Log K_b = Média (K_{b1} + K_{b2} + K_{b3}); SE = STDEV (K_{b1} + K_{b2} + K_{b3})/SQRT n (n = 2 ou 3); média geométrica K_b (nM) = 10[^] Média Log K_b; SEM = SE x média geométrica K_b (nM) x LN (10).

Tabela 1

<u>Nº De Exemplo</u>	<u>hMu</u>	<u>Receptor de Opioide</u>	
		<u>Antagonism In Vitro GTP-γ-S</u>	
		<u>Kb (nM)</u>	<u>hDelta</u>
		<u>hcapa</u>	
1 (racêmico)	56.7 (n = 1)	5.43 (n = 1)	293 (n = 1)
1A (isômero 1)	40.1	2.12 (1.06, n = 3)	264
	(21.3, n = 3)		(111, n = 3)
1B (isômero 2)	69.6 (22.8, n = 2)	44.8 (14.7, n = 2)	220
			(149, n = 2)

[00080] Os valores K_i são determinados usando a equação de Cheng and Prusoff (supra) $K_i = EC_{50}/(1+[ligante]/K_{dx})$ e são reportados abaixo na Tabela 2. Para avaliações $n > 1$, os valores feitos média resumidos são uma média geométrica do número estabelecido de corridas ($n=2$ ou 3) calculado como Média Log $K_i = Média (K_{i1} + K_{i2} + K_{i3})$; $SE = STDEV (K_{i1} + K_{i2} + K_{i3})/SQRT n$ ($n=2$ ou 3); Média geométrica K_i (nM) = $10^{Média Log K_i}$; $SEM = SE \times média Geométrica K_i$ (nM) $\times LN(10)$. Estes dados mostram que o composto de Exemplo 1 (racêmico) e particularmente o composto de Exemplo 1A (isômero 1) são potentes antagonistas de receptor de opioide seletivos para o receptor capa em relação aos receptores μ e δ .

Tabela 2

<u>Nº de Exemplo</u>	<u>Mu</u>	<u>Ligação In Vitro</u>	
		<u>Alto Na^+/GDP</u>	
		<u>Ki (nM)</u>	<u>Delta</u>
		<u>capa</u>	
1 (racêmico)	12 (n = 1)	0.225 (n = 1)	170 (n = 1)
1A (isômero 1)	16.4 (8.25, n = 3)	0.597	122
		(0.373, n = 3)	(38.6, n = 3)
1B (isômero 2)	101 (33.7, n = 2)	13.9 (0.293, n = 2)	165
			(18.6, n = 2)

[00081] Estes dados mostram que o composto de Exemplo 1 (racêmico) e particularmente o composto de Exemplo 1A (isômero 1) liga seletivamente o receptor de opioide κ em relação aos receptores μ e δ .

Ocupação de receptor de opioide (RO) em cérebro de rato

[00082] De modo a ligar potência in vitro a eficácia in vivo e para avaliar a ocupação do composto da presente invenção em receptores de opioides, um modelo de rato in vivo para monitoração de RO opioide é empregado. Neste ensaio, micro doses de naltrexona (10 μ g/kg) ((5 α)-17-(ciclo propil metil)-4,5-epoxi-3,14-di-hidro morfinan-6-ona), naltribeno (10 μ g/kg) (17-(ciclopropilmetil)-6,7-didehidro-3,14B-dihidróxi-4,5 α -epóxi-5,7-2',3'-benzo[b] furano morfinano) e GR103545 4-[(3,4-dicloro fenil) acetil]-3-1-[(1-pirrolidinil) metil]-1-piperazino carboxilato) de [(-)-(R)-metila (1,5 μ g/kg) são simultaneamente administrados intravenosamente em uma injeção única e usados como traçadores RO para receptores μ , δ e κ , respectivamente. Administração dos três traçadores permite a alguém entender a seletividade relativa dos subtipos de receptor de opioide ocupados e o grau de ocupação de receptor que ocorre em qualquer subtipo específico em eficácia. Em RO, a distribuição do traçador em várias regiões do cérebro é medida por LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) provendo um processo não-radioativo para detecção de quantidades de traçador no cérebro com alta sensibilidade. Ocupação de receptor é então calculada como a diferença em acumulação específica de traçador em animais tratados com um composto da presente invenção versus animais tratados com veículo sozinho. Neste processo o striatum (uma região de alta densidade de receptor de opioide μ , δ e κ) é tomado para específica acumulação de traçador enquanto o cerebelo (uma região de cérebro destituída de receptores de opioide) representa acumulação de traçador não – específica. Ocupação de receptor é determinada 90

minutos seguindo uma dose oral simples de um composto da presente invenção ou 5,5 horas seguindo administração para avaliação de dose – resposta. Dados representam a média +/- SEM de ocupação de receptor em 3-6 ratos por grupo de dose com cada rato pesando aproximadamente 230 g.

[00083] Ratos Harlan Sprague Dawley machos são tratados com o composto de Exemplo 1A da presente invenção usando uma formulação oral de ácido láctico/água 3% em doses de 0,03, 0,01, 0,3, 1, 3, 10 e 30 mg/kg. Os animais testes exibiram um nível dependente de dose de ocupação de receptor capa no striatum 5,5 horas seguindo administração oral. A ED50 calculada para ocupação de receptor capa para o composto de Exemplo 1A da presente invenção foi 0,45 mg/kg. Consistente com os dados de ligação in vitro, o composto de Exemplo 1A da presente invenção mostrou alta seletividade para o receptor de opioide capa in vivo, não produzindo significativa ocupação de receptores um ou delta (medidos no striatum) em doses de até 30 mg/kg significando que a ED50 naqueles receptores é maior que 30 mg/kg. Os crescentes níveis de ocupação de receptor capa são dirigidos por aumentos grosseiramente proporcionais em exposição em plasma e cérebro do composto de Exemplo 1A da presente invenção até uma dose de 30 mg/kg. Estes dados suportam que seguindo administração oral o composto de Exemplo 1A liga-se seletivamente a receptores de opioide capa no cérebro de rato com alta potência.

[00084] Níveis de exposição do composto de Exemplo 1A no striatum de rato seguindo administração foram determinados nas mesmas amostras usadas para quantificar o nível de ocupação de receptor de opioide. Níveis de Exemplo 1A são detectados por LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) e quantificados a partir de uma curva padrão de Exemplo 1A preparada em homogeneizado de cérebro de rato.

Tabela 3

Níveis em Cérebro

Exemplo 1ª dose oral mg/kg	Example 1A ng/g tecido		
		SEM	n
30	265,67	46,25	3
10	171,47	78,53	3
3	39,20	8,67	3
1	19,63	11,05	3
0,3	7,23	0,42	3
0,1	15,30	7,29	3

[00085] Exposição de plasma de Exemplo 1A da presente invenção no rato seguindo administração é determinada a partir de plasma isolado de sangue de tronco coletado no momento de coleta de tecido para ocupação de receptor. Níveis do composto de Exemplo 1A são detectados por LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) e quantificados a partir de uma curva padrão de Exemplo 1A preparada em plasma de rato tratado com veículo.

Tabela 4

Níveis em Plasma

Exemplo 1ª dose oral	Exemplo 1ª ng/g		
		SEM	n
30	106,03	22,22	3
10	65,20	29,08	3
3	15,43	3,54	3
1	4,63	1,63	3
0,3	2,27	0,79	3
0,1	1,17	0,47	3

Protocolo P-Rato

P rato 12 horas bebendo etanol

[00086] Os animais testes são ratos preferindo álcool procriado

seletivamente (P). Estes ratos voluntariamente consomem mais que 5 g/kg de etanol por dia e satisfazem todos os critérios percebidos para um modelo animal de alcoolismo. Eles obtêm teores de álcool no sangue entre 50-200 mg %; eles responderão operantes para obter etanol; eles consomem etanol para efeitos farmacológicos e não propriedades de sabor, odor ou calóricas; e eles desenvolvem tolerância metabólica e fisiológica e eventualmente dependência com acesso crônico a etanol.

Animais

[00087] Ratos P fêmeas são obtidos de uma instalação de procriação na Indiana University Medical Center em Indianápolis, IN, USA. Ratos são alojados individualmente em uma instalação controlada ambientalmente e mantidos em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão (luzes desligadas em 1500 horas).

Compostos

[00088] Todas as drogas são misturadas recentes antes de uso e administradas em um volume de 1 mL/kg. Compostos são solubilizados em água estéril através de adição em gotas de ácido láctico 85%. A menos que de outro modo estabelecido, compostos são administrados p.o antes de início do ciclo escuro usando um desenho sujeito-dentro, contrabalançado (n = 8-11, por experimento).

Procedimento Experimental

[00089] Seguindo uma aclimatação de 4 dias para a colônia, ratos recebem acesso na gaiola a uma garrafa de EtOH (10% v/v; Ancare, Bellmore, NY) em adição à garrafa padrão de água. Acesso a água e EtOH 10%, assim como uma ração padrão de laboratório, é livremente disponível. Uma vez ratos atinjam um nível estável de tomada diária, a solução de EtOH é aumentada para 15% v/v. Consumo de EtOH e água é monitorado por aproximadamente 6-9 meses antes de testes de droga. Tomada de alimento e fluido são medidos via transdução de

força com um sistema de monitoração de alimentação & bebida controlado com PC (TSE Systems, Bad Homburg, Germany). Consumo de alimento, água, e EtOH 15% (v/v) é continuamente monitorado por 12 horas seguindo administração de droga ou veículo. Para alguns experimentos, monitoração contínua por 24 horas é realizada.

[00090] Em 1 mg/kg e 3 mg/kg administrados oralmente, o composto de Exemplo 1A diminuiu a quantidade de etanol consumida ($p < 0,05$ versus veículo).

Razão progressiva de rato P respondendo para etanol

[00091] Este teste avalia a motivação para trabalho para acesso a etanol em ratos P seguindo abstinência de etanol. Este modelo animal simula anseio de etanol.

[00092] Ratos P fêmeas (Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN, USA) são alojados em pares em uma instalação ambientalmente controlada e mantidos em um ciclo de 12 horas de luz/escuro (luzes ligadas em 0600 horas).

[00093] Compostos são solubilizados em água estéril através de adição em gotas de ácido láctico 85%, misturados recentemente antes de uso, e administrados em um volume de 1 mL/kg. A menos que de outro modo estabelecido, compostos são administrados p.o. 60 minutos antes de sessão experimental. Doses são fixadas usando um desenho sujeito – dentro, contrabalançado ($n = 8-11$ por experimento).

[00094] De modo a reduzir evitação de etanol (EtOH) induzida por novidade, a garrafa de água na gaiola é substituída com uma garrafa contendo EtOH 15% (v/v; Ancare, Bellmore, NY) por dois dias antes de treinamento operante. Por todo o resto do experimento, ratos são permitidos acesso ad libitum a água e ração padrão de laboratório na gaiola.

[00095] Diariamente sessões de 60 minutos são conduzidas em câmaras operantes de rato padrões, alojadas dentro de câmaras de

atenuação de som (MED Associates, Inc., St. Albans, VT, USA). As barras de aço inoxidável de 0,5 cm de diâmetro da grade de piso das câmaras operantes são posicionadas aproximadamente 1,5 cm separadas. Duas alavancas operantes retraíveis em cada câmara operante estão localizadas aproximadamente 15 cm acima do piso de grade e separadas 13 cm. Um cocho em recesso está localizado no espaço entre as alavancas, através do qual um copo imersor (0,1 mL de capacidade) é elevado para liberar etanol eventual – resposta (EtOH 15%, v/v). Com uma resposta reforçada, uma luz de estímulo é iluminada durante o acesso a copo de imersão de 4 segundos. Operação das respostas de estímulos e comportamentais é controlada e anotada por computador pessoal para análise fora de linha. No final de cada sessão, todos os estímulos são desligados e alavancas são retraídas.

[00096] Ratos são treinados a pressionarem a alavanca para reforço de EtOH. Inicialmente, respostas sobre qualquer alavanca são consideradas respostas corretas e são recompensadas com reforço. Acesso ao reforço é assinalado por iluminação de uma luz de estímulo acima da alavanca sobre a qual a resposta é feita. Uma vez ratos aprendam a pressionar a alavanca para obter recompensa de EtOH, a contingência de resposta é alterada de modo que respostas feitas sobre uma alavanca (alavanca ativa) são reforçadas, usando um esquema de razão-fixada (FR)-1 de reforço, enquanto resposta sobre a outra alavanca (inativa) não são reforçadas. Sobre um período de 3-4 semanas, a contingência de resposta é aumentada para FR-3, de modo que 3 pressagens de alavanca são requeridas para cada reforço. Uma vez um nível estável de resposta seja alcançado, a contingência de resposta é alterada para um esquema de razão progressiva de reforço. Para este procedimento, o requisito de resposta é lentamente aumentado por toda a sessão experimental de modo que ratos trabalham progressivamente mais duro para receber a recompensa de EtOH. Es-

pecificamente, o requisito de resposta é aumentado como se segue: todos os ratos começam em um esquema FR-1 de reforço; após três reforços, o esquema é aumentado para FR-2; após três reforços naquele nível, o esquema é aumentado para FR-4; após três reforços em FR-4, o esquema é aumentado para FR-6; e assim por diante. Cada sessão é esquematizada para durar um total de 60 minutos. A quantidade de EtOH que é consumida (em mL, e g/kg) é anotada, assim como o número de respostas sobre as alavancas ativas e inativas, e o ponto de ruptura, que é definido como o valor FR mais alto atingido durante a sessão.

[00097] O composto de Exemplo 1A é administrado p.o. 60 minutos antes de testes em 1, 3, e 10 mg/kg. O número de respostas de alavanca ativa é reduzido seguindo administração de 10 mg/kg ($p < 0,05$ versus veículo). A quantidade de etanol consumida e o ponto de ruptura também são reduzidos na dose de 10 mg/kg ($p < 0,05$ versus veículo). Os dados evidenciam uma redução em motivação para trabalhar para acesso a etanol a despeito de suas extensivas histórias operantes por etanol.

Hipertermia induzida por tensão (em rato)

[00098] Hipertermia é um fenômeno genérico que foi confiavelmente demonstrado em muitas espécies em resposta a tensão, e é um componente da bem caracterizada resposta briga-ou-fuga. Este teste avalia um composto teste como uma medida de seus efeitos anxiolíticos. O processo convencional e minimamente invasivo para análise de hipertermia induzida por tensão é através de medição de temperatura de corpo, e aumentos induzidos por tensão em temperatura de corpo, via termômetro retal. Este procedimento vincula dosagem de animais antes de medição de leitura de temperatura de corpo de linha base (temperatura de linha base, T1). O manuseio pelo experimentador e inserção da sonda retal produz um moderado aumento em temperatu-

ra de corpo que faz pico dentro de 10-15 minutos. Uma segunda medição de temperatura de corpo (T2) é anotada 10 minutos após a primeira medição. A mudança em temperatura de corpo (T2 menos T1) é definida como a resposta hipertérmica induzida por tensão.

[00099] Ratos F-344 Fischer machos (Harlan, Indianápolis, IN, USA) pesando entre 275-350 g são testados. Todos os animais são alojados individualmente com alimento e água automatizada disponível ad libitum, e mantidos em um ciclo de 12 h de luz/escuridão (luzes ligadas em 06:00). No dia anterior a cada experimento, alimento é removido das gaiolas de alojamento de ratos designados para teste, de modo que os animais são jejuados por aproximadamente 12-18 horas antes de experimento. Ratos são transportados da sala colônia em grupos de $n = 10$, para uma sala de procedimento para dosagem. Ratos são dosados pó em um volume de dose de 1 mL/kg com compostos testes na faixa de 1, 3, e 10 mg/kg dissolvidos em água estéril com a adição em gotas de ácido láctico 85%. Uma solução do antagonista subtipo 5 glutamato metabotrópico (mGlu5) 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tinil] piridina (MTEP) (10 mg/kg) dissolvida em água é usada como um controle positivo. Imediatamente seguindo dosagem, ratos são retornados para suas gaiolas, e o experimentador desliga as luzes e deixa a sala. A sala de dosagem (Sala A) é escurecida pelo restante do período de pré-tratamento de 60 minutos.

[000100] Após o período de pré-tratamento, ratos são tomados individualmente para uma sala adjacente brilhantemente iluminada (Sala B) onde temperaturas de corpo de linha base são determinadas por inserção da sonda retal lubrificada com óleo mineral. Temperatura de corpo é avaliada usando um Physitemp BAT-12 Microprobe Thermometer com uma sonda retal de rato Physitemp RET-2 (Physitemp Instruments Inc., 154 Huron Ave. Clifton, NJ 07013). A sonda é inserida aproximadamente 2 cm no reto. A temperatura de núcleo de corpo é

medida (esta é a temperatura de corpo de linha base, T1, em graus C). O rato é então colocado de volta na gaiola, e permanece na Sala B. Dez minutos depois uma segunda medição de temperatura de corpo é anotada (T2). A diferença entre as primeira e segunda medições de temperatura de corpo (T2-T1) é usada como um índice de hipertermia induzida por tensão.

[000101] Um segundo estudo avaliando uma combinação do composto de Exemplo 1A dosado junto com uma dose sublimite de clordiazepóxido (CDP) é realizado.

[000102] Para o estudo de combinação de drogas, Exemplo 1A (1, 3, e 10 mg/kg, po, 60 minutos de pré-tratamento) é dosado junto com clordiazepóxido 1 mg/kg, po, veículo água), e 1 mg/kg de clordiazepóxido sozinho é usado como o controle positivo.

[000103] Estudo 1. O composto de Exemplo 1A é administrado p.o. 60 minutos antes de medição de temperatura de corpo de centro de linha base em 1, 3, e 10 mg/kg. O composto produz uma redução dependente de dose, mas não significativa, em hipertermia induzida por tensão (T2-T1). Importaneamente, temperatura de corpo de centro de linha base não é afetada. O composto controle positivo reduz significativamente hipertermia induzida por tensão ($p < 0,05$), sem afetar temperaturas de corpo de linha base.

[000104] Estudo 2. O composto de Exemplo 1A é administrado p.o. em 1, 3, e 10 mg/kg, junto com 1 mg/kg de clordiazepóxido, 60 minutos antes de medição de temperatura de corpo de centro de linha base. Grupos separados recebem tanto 10 mg/kg de Exemplo 1A sozinho ou 1 mg/kg de clordiazepóxido sozinho (p.o., 60 minutos antes de temperatura de corpo de linha base). O composto de Exemplo 1A aumenta a eficácia de uma dose sublimite de clordiazepóxido para produzir uma significativa redução em hipertermia induzida por tensão ($p < 0,05$). Importaneamente, temperatura de corpo de centro de linha

base não é afetada.

[000105] Estudo 1. Composto de Exemplo 1A sozinho: Veículo = 0,98 +/- 0,10; 1 mg/kg Exemplo 1A = 0,84 +/- 0,07, 3 mg/kg Exemplo 1A = 0,80 +/- 0,10; 10 mg/kg Exemplo 1A = 0,75 +/- 0,11; controle MTEP = 0,42 +/- 0,09.

[000106] Estudo 2. Composto de Exemplo 1A e clordiazepóxido: Veículo = 0,86 +/- 0,06; 1 mg/kg CDP sozinho = 0,75 +/- 0,06; 10 mg/kg Exemplo 1A sozinho = 0,74 +/- 0,04; 1 mg/kg Exemplo 1A e CDP = 0,68 +/- 0,06; 3 mg/kg Exemplo 1A e CDP = 0,70 +/- 0,07; 10 mg/kg Exemplo 1A e CDP = 0,57 +/- 0,07.

[000107] Os dados dos Estudos 1 e 2 evidenciam que o composto de Exemplo 1A, sozinho, tem um efeito ansiolítico modesto. Entretanto, em combinação com uma benzodiazepina, um efeito ansiolítico mais robusto é visto com o composto de Exemplo 1A em menores doses. Estes dados sugerem o uso do composto de Exemplo 1A sozinho, ou como um tratamento adjunto com um agente ansiolítico benzodiazepina para distúrbios de ansiedade.

Teste de natação forçada de camundongos

[000108] Este teste avalia o efeito de composto teste sobre mobilidade de camundongos como uma medida de efeito antidepressivo. Quanto menos imobilidade comparado ao veículo, mais pronunciado o efeito semelhante a antidepressivo.

[000109] Camundongos NIH-Swiss, machos (25-30 g) (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN, USA) são alojados em um viveiro por pelo menos uma semana antes de uso com água e ração de roedor livremente disponíveis durante este período de aclimação. Animais foram removidos do viveiro para a área de testes em suas gaiolas e deixados adaptarem-se ao seu novo ambiente por pelo menos uma hora antes de testes.

[000110] Camundongos foram colocados em cilindros plásticos cla-

ros (diâmetro: 10 cm; altura: 25 cm) enchidos com 6 cm de água (22-25°C) por seis minutos. A duração de imobilidade durante os últimos quatro minutos do período de teste de seis minutos é feita escore. Um camundongo é anotado como imóvel quando flutuando sem movimento ou fazendo somente aqueles movimentos necessários parra manter sua cabeça acima d'água.

[000111] O composto teste é administrado p.o. 1 hora antes de testes em 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg e 10,0 mg/kg, n de 8 por grupo em um veículo de 5 mL de água estéril e 30 mL de ácido láctico diluído (10x). Imipramina é avaliada como um controle positivo, 15 mg/kg: p, 30 minutos antes de testes n de 4. Em 10,0 mg/kg, o composto de Exemplo 1A demonstra atividade semelhante a antidepressivo ($p < 0,05$ versus veículo, teste de Dunnett).

[000112] Um segundo estudo é realizado avaliando doses de 1 e 3 mg/kg do composto de Exemplo 1A sozinho e em combinação com 5 mg/kg de imipramina. Imipramina sozinha é avaliada em doses de 5 e 15 mg/kg e um controle veículo é incluído no estudo. Para os estudos em combinação, o composto de exemplo 1A é administrado p.o. 30 minutos antes de administração de imipramina i.p. e o teste iniciado 30 minutos seguindo administração de imipramina. Um n de 8 por grupo é avaliado para todos os grupos. Para as avaliações do composto de Exemplo 1A sozinho, teste é iniciado 60 minutos seguindo administração e teste de animais tratados somente com imipramina é iniciado 30 minutos seguindo administração. Uma dose de 3 mg/kg do composto de exemplo 1A e 5 mg/kg de imipramina foi substancialmente tão eficaz como uma dose de 15 mg/kg de imipramina sozinha e estatisticamente significativa sobre cada um de controle veículo, imipramina 5 mg/kg sozinha e 3 mg/kg de Exemplo 1A sozinho. A dose de 1 mg/kg do composto de Exemplo 1A e 5 mg/kg de imipramina também evidenciou efeitos antidepressivos estatisticamente significantes sobre

cada um de controle veículo, imipramina 5 mg/kg sozinha e 1 mg/kg de Exemplo 1A sozinha. Como no estudo inicial, imipramina 15 mg/kg demonstrou efeito antidepressivo estatisticamente significativo sobre controle veículo ($p < 0,05$, teste de Dunnett para todas as avaliações estatísticas).

Tabela 5

Efeito de Exemplo 1A e Imipramina sobre imobilidade em teste de natação forçada de camundongo

Tratamento	Média (s)	SE	n
Veículo	183.90	11.23	8
Exemplo 1A - 1 mg/kg	151.53	10.59	8
Exemplo 1A - 3mg/kg	172.02	13.05	8
Imipramina 5 mg/kg	161.94	13.54	8
Exemplo 1A - 1 mg/kg e imipramina 5 mg/kg	90.93	12.35	8
Exemplo 1A - 3 mg/kg e imipramina 5 mg/kg	67.98	8.47	8
Imipramina 15 mg/kg	61.70	11.20	8

[000113] Os dados do Segundo estudo evidenciam um efeito de potencialização de atividade semelhante a antidepressivo quando doses em combinação de Exemplo 1A e imipramina são administradas em doses não evidenciando atividade estatisticamente significativa quando cada composto é administrado sozinho.

Inibição de pré-pulso

[000114] Inibição de pré-pulso (PPI) do reflexo de surpresa acústica é usado para avaliar déficits de processamento de informação sensorial observados em um número de condições neurológicas e psiquiátricas. Pacientes esquizofrênicos exibem reduzida fechamento sensorial – motor, que é refletido em uma reduzida inibição de pré-pulso (PPI) do reflexo de surpresa. Esta reduzida inibição pode ser melhorada (revertida) por agentes antipsicóticos farmacêuticos. Certos compostos

farmacêuticos que induzem estados semelhantes a psicóticos (por exemplo, agonistas de dopamina, antagonistas de NMDA) também interrompem (suprimem) PPI e agentes farmacêuticos antipsicóticos podem reverter estes déficits. PPI representa um mecanismo para o fechamento ou filtração de estímulos irrelevantes ou de distração e é operacionalmente definido como a redução em resposta de surpresa produzida por um estímulo de baixa intensidade apresentado antes de um estímulo de indução de surpresa, de alta intensidade.

Processos

[000115] Experimento 1: Reversão de (+)-(5 α , 7 α , 8 β)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxa spiro[4,5] dec-8-il] benzeno acetamida (U69593, um agonista de receptor de opioide K seletivo) induziu interrupção de PPI:

[000116] Ratos Sprague Dawley, 40 machos, (Harlan, Indianápolis, IN), pesando aproximadamente 250 gramas e mantidos com alimento e água ad libitum na gaiola, são divididos em cinco grupos de oito e dosados (per os) com veículo, 0,1, 0,3 ou 1,0 mg/kg de composto de Exemplo 1A uma hora antes de teste. Cada rato é dosado com 3 mg/kg de U-69593 (via injeção subcutânea) ou veículo quinze minutos antes de teste.

Procedimento de inibição de pré-pulso: Seguindo um período de aclimação de 5 minutos, o primeiro experimento de uma sessão de 40-experimentos é iniciado. Os primeiros cinco experimentos consistem em explosões surpresas de 115 dB, os restantes 35 experimentos foram uma combinação pseudo – randômica de pré-pulso e experimentos surpresas. Experimentos de pré-pulso consistiram em uma explosão de som de 115 dB precedida por um pré-pulso de som de 65 dB. Experimentos surpresas consistiram em explosões de som de 115 dB. Em adição, existem cinco experimentos controles onde resposta de linha base para o ruído de fundo de 60 dB é avaliado.

[000117] O intervalo interexperimento (ITI) variou de 15 a 45 segundos e consistiu em ruído de fundo de 60 dB. Amplitude de surpresa para cada experimento é medida via acelerômetro (Hamilton Kinder, modelo SM100RP) onde força média em Newtons é anotada sobre um período de 120 milissegundos iniciado com apresentação do estímulo surpresa de 115 dB, de 40 milissegundos, para cada experimento.

[000118] Inibição para reatividade de surpresa é medida como cada porcentagem de mudança de rato a partir de reatividade de surpresa de pré-pulso média para reatividade de surpresa de linha base média.
$$[(\text{Surpresa de linha base média} - \text{Surpresa de Pré-pulso Média}) / \text{Surpresa de linha base média}] \times 100.$$

[000119] Exemplo 1A é preparado como uma solução em um veículo de água estéril com ácido láctico 85% adicionado em gotas até solúvel e administrado em 0,1, 0,3 e 1,0 mg/kg p.o. em uma dose – volume de 1 mL/kg.

[000120] U-69593 é preparado como uma solução em um veículo de água estéril e administrado em 3,0 mg/kg subcutaneamente em uma dose – volume de 1 mL/kg.

[000121] Dados são analisados usando um One-Way ANOVA (Treatment), com teste de comparação múltipla de Dunnett para avaliar significância post hoc. Análises estatísticas foram realizadas em GraphPad Prism v.403.

Experimento 2: Reversão de interrupção de PPI induzida por morfina:

[000122] Ratos Sprague Dawley, 56 machos, (Harlan, Indianápolis, IN), pesando aproximadamente 250 gramas e mantidos com alimento e água ad libitum na gaiola, são divididos em quatro grupos de 14 e dosados (per os) com 10 mg/kg ou 30 mg/kg de Exemplo 1A ou veículo uma hora antes de teste e então dosados com 20 mg/kg de morfina (via injeção subcutânea) ou veículo quinze minutos antes de testes.

[000123] O procedimento de inibição de pré-pulso e preparação de Exemplo 1A são como descritos acima.

[000124] Morfina é preparada como uma solução em um veículo de água estéril e administrada em 20 mg/kg subcutaneamente em uma dose – volume de 1 mL/kg.

[000125] Dados são analisados usando um One-Way ANOVA (Treatment), com teste de comparação múltipla de Dunnett para avaliar significância post hoc. Análises estatísticas são realizadas em GraphPad Prism v.4.03.

Tabela 6

Resultados de PPI de Experimento 1; Exemplo 1A vs. U-69593

	Veículo/veículo	Veículo/3,0 mg/kg U-69593	0,1 mg/kg Exemplo 1A/3,0 mg/kg U-69593	0,3 mg/kg Exemplo 1A/3,0 mg/kg U-69593	1,0 mg/kg Exemplo 1A/3,0 mg/kg U- 69593
% de Inibição	41,36	29,60	25,88	66,71	61,05
	68,63	-24,89	31,40	71,91	59,31
	46,55	-20,28	29,86	33,74	30,08
	71,55	43	55,18	-1,75	52,23
	45,30	-10,05	22,97	52,00	24,91
	48,43	3,47	54,62	47,01	70,96
	40,55	43,66	31,90	0,52	55,10
	62,72	-3,46	9,79	42,14	71,68

Tabela 7

Resultados de PPI de Experimento 2; Exemplo 1A vs. morfina

	veículo/veículo	veículo/20 mg/kg morfina	10 mg/kg Exemplo 1A/20 mg/kg morfina	30 mg/kg Exemplo 1A/20 mg/kg morfina
% de Inibição	62,49	4,72	18,66	57,12
	59,02	50,03	63,46	41,32
	61,78	26,99	42,77	30,93
	11,92	-12,64	21,98	6,85
	15,96	34,65	40,70	16,56
	31,67	32,59	0,18	54,32
	63,33	5,49	21,00	18,94
	68,89	49,11	21,21	45,40
	61,08	53,95	50,34	42,78
	74,24	44,81	26,48	46,29
	53,15	35,01	18,04	39,26
	45,35	-9,49	21,07	20,35
	57,72	51,85	29,49	40,02
	15,10	24,04	50,16	8,61

[000126] Os dados nas Tabelas 6 e 7 evidenciam que o composto de Exemplo 1A pode reverter os déficits de fechamento motor sensorial induzidos pelo agonista Capa (U-69593; Tabela 6) e agonista Um (morfina; Tabela 7)(em ratos. Estes dados suportam o uso do composto de Exemplo 1A no tratamento de esquizofrenia em pacientes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é 3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metil] fenóxi] benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um veículo, diluente e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de distúrbio de uso de etanol.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de:

- a) um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e distúrbio de tensão pós-traumática; ou
- b) uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar; ou
- c) um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou
- d) distúrbio de uso de etanol e um distúrbio de ansiedade se-

lecionado de a); ou

e) distúrbio de uso de etanol e uma doença depressiva selecionada de b); ou

f) distúrbio de uso de etanol e um distúrbio de ansiedade selecionado de a) e uma doença depressiva selecionada de b); ou

g) esquizofrenia; ou

h) distúrbio de uso de etanol e esquizofrenia.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metal fenóxi] benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária selecionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e (+)-trimipramina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um veículo, diluente e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

8. Uso de um composto (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metal fenóxi] benzamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um inibidor de retomada de norepinefrina tricíclica amina terciária selecionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e (+)-trimipramina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de

a) distúrbio de uso de etanol; e

b) uma doença depressiva selecionada de depressão principal, distímia e distúrbio bipolar; ou

c) distúrbio de uso de etanol e uma doença depressiva selecionada de b).

9. Uso de um composto (S)-3-flúor-4-[4-[2-(3,5-dimetil fenil) pirrolidin-1-il metal fenóxi] benzamida, ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, e um agente ansiolítico, que é uma benzodiazepina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de:

- a) um distúrbio de ansiedade selecionado de distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo – compulsivo, fobia social, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia específica, e um distúrbio de tensão pós-traumática; ou
- b) distúrbio de uso de etanol e um distúrbio de ansiedade selecionado de a).