inpi instituto nacional da propriedade industrial

(11) Número de Publicação: **PT 1408964 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/4433 (2006.01) ***A61P 25/16*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.07.10**

(30) Prioridade(s): **2001.07.26 EP 01118097**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.01.24**
005/2007

(73) Titular(es):
MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250 64293 DARMSTADT **DE**

(72) Inventor(es):
CHRISTOPH SEYFRIED DE
GERD BARTOSZYK DE
FRANK WEBER DE
HERMANN RUSS DE

(74) Mandatário:
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE 2-5-(4-FLUOROFENIL) -3-PIRIDILMETILAMINOMETIL-CROMANO E DE SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS.**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE 2-5-(4-FLUOROFENIL)-3-PIRIDILMETIL-AMINOMETIL-CROMANO E DE SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS"

A presente invenção refere-se à utilização de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável e/ou de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável na preparação de um medicamento para o tratamento das perturbações do movimento do tipo extrapiramidal e/ou efeitos adversos nas perturbações do movimento do tipo extrapiramidal.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE 2-5-(4-FLUOROFENIL)-3-PIRIDILMETIL-AMINOMETIL-CROMANO E DE SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS"

A presente invenção refere-se à utilização de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável ou de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença, seleccionada de entre o grupo constituído por discinesia induzida por fármacos anti-Parkinson, síndrome de Coreia ou síndrome discinético e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

Na Patente Norte Americana 5,767,132 são divulgados os compostos 2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilamino-metil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis (US 5,767,132, coluna 9, linhas 6 a 32) e um processo (US 5,767,132, Exemplos 1, 5 e 19) através do qual este(s) pode(m) ser preparados. Os compostos que aqui são referidos são descritos na patente como antagonista dos receptores da dopamina D_2 selectivo combinado e agonista dos receptores 5-HT_{1A}. Assim, é divulgada a utilização de 2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano e dos seus sais de adição ácida fisiologicamente aceitáveis e a utilização do seu enantiómero (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano e dos seus sais de adição ácida fisiologicamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para a profilaxia e o controlo das sequelas do enfarte cerebral (*apoplexia cerebri*), tal como o

acidente vascular cerebral e a isquémia cerebral, para a profilaxia e controlo de perturbações cerebrais, *e.g.*, enxaqueca, especialmente em geriatria de forma similar a certos alcalóides de ergot, e para o tratamento da ansiedade, estados de tensão e pressão, disfunções sexuais causadas pelo sistema nervoso central, para distúrbios do sono ou da absorção de alimentos ou para o tratamento de psicoses (esquizofrenia).
Adicionalmente, são adequados para eliminar deficiências cognitivas, para melhorar a capacidade de aprendizagem e a memória e para tratar a doença de Alzheimer. Podem ainda ser utilizados para o tratamento de efeitos secundários nos tratamentos de hipertensão, em endocrinologia e ginecologia, *e.g.*, no tratamento da acromegalia, do hipogonadismo, amenorreia secundária, síndrome pré-menstrual ou lactação puerperal indesejada.

A presente invenção tem como objectivo desenvolver novas utilizações para os compostos (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano e para os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Verificou-se que o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o (S)-(+)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis possuem também actividade terapêutica contra perturbações do movimento do tipo extrapiramidal, tal como a Doença de Parkinson idiopática, os síndromes Parkinsónicos, Síndrome discinético, Síndrome de Coreia ou síndromes distónicos, tremor, síndrome de Gilles de la Tourette, balismo, mioclónus, síndrome das

pernas irrequietas ou Doença de Wilson, bem como as perturbações do movimento do tipo extrapiramidal [sintomas extrapiramidais sinónimos (EPS)] induzidos por neurolépticos.

Adicionalmente, verificou-se que o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, possuem actividade terapêutica contra os efeitos adversos dos fármacos anti-Parkinsónicos nas perturbações do movimento do tipo extrapiramidal, particularmente contra os efeitos adversos dopaminomiméticos dos fármacos anti-Parkinsónicos na Doença de Parkinson idiopática, ou nos síndromes Parkinsónicos.

Além disso verificou-se que o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, revelam uma capacidade extremamente baixa para induzir efeitos secundários extrapiramidais. Os efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal nos, *e.g.*, roedores são medidos pela capacidade de um fármaco induzir catalepsia. A catalepsia é definida como um estado em que o animal permanece numa postura anormal (não fisiológica "desconfortável") durante um longo período de tempo (*e.g.*: M.E. Stanley e S.D. Glick, Neuropharmacology, 1996; 15: 393-394; C.J.E. Niemegeers e P. Janssen, Life Sci., 1979, 201-2216). Por exemplo, se a pata traseira de um rato for colocada a um nível elevado, *e.g.* numa plataforma 3 cm acima do nível do chão, um rato

normal retiraria imediatamente a pata da plataforma para o nível do chão. Um rato cataléptico permanece neste postura não natural, mesmo durante minutos.

Apesar do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, possuam um mecanismo de acção antagonista dopaminérgico, conhecido por induzir efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal (C.J.E. Niemegeers e P. Janssen, Life Sci., 1979, 201-2216), inesperadamente o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, não induzem qualquer catalepsia em ratos nas doses até 500 vezes maiores do que as doses eficazes nos modelos animais recomendadas para as indicações terapêuticas acima mencionadas.

Ainda mais inesperadamente, o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, são ainda capazes de prevenir a catalepsia induzida por fármacos antidopaminérgicos e mesmo inverter catalepsia já existente induzida por fármacos antidopaminérgicos convencionais, tal como o haloperidol; as doses para este efeito anticataléptico estão compreendidas no mesmo intervalo de dosagem que as doses indicadoras reveladas

como sendo eficazes nos modelos animais para as indicações terapêuticas acima mencionadas.

Os efeitos benéficos sobre o sistema motor extrapiramidal foram previamente descritos para outros medicamentos com acção agonista sobre os receptores 5-HT_{1A}. A Buspirona por exemplo, a qual é um fármaco ansiolítico por natureza, exibe propriedades anti-discinéticas moderadas em pacientes com Doença de Parkinson em estado avançado (B. Kleedorfer et al., J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54:376-377); V. Bonifati et al., Clin Neuropharmacol, 1994, 17:73-82). O mecanismo de acção principal é obviamente via a estimulação dos receptores 5-HT_{1A} das vias rafe-nigral e rafe-estriada. Contrariamente à buspirona, o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis são os agonistas mais potentes nos receptores 5-HT_{1A} (IC_{50} da buspirona: 30 nmol/l).

Além disso, o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis exibem antagonismo D_2 sob doses aumentadas, o que representa uma vantagem adicional em comparação aos agonistas dos receptores 5-HT_{1A} convencionais como a buspirona. Por um lado, os antagonistas D_2 diminuem o risco de reacções psicóticas causadas pela estimulação dos receptores da serotonina e, por outro lado, aumenta indirectamente as propriedades D_1 do agonista D_1/D_2 não selectivo co-administrado com L-dopa.

Uma estimulação mais selectiva dos receptores D_1 é conhecida como sendo benéfica para o tratamento das discinesias na Doença de Parkinson (P.J. Blanchet et al., J Neural Transm, 1995, 45 (Suppl.) 103-112). Consequentemente, tanto as propriedades agonistas $5\text{-}HT_{1A}$ como as propriedades antagonistas D_2 do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, contribuem para efeitos vantajosos no sistema motor extrapiramidal.

O perfil farmacológico do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, é além disso caracterizado por uma elevada afinidade para o receptor D_3 da dopamina. O receptor D_3 está obviamente envolvido na patogénese da discinesia. Assim, uma associação entre um polimorfismo genético do receptor D_3 da dopamina e a disposição para desenvolver discinesia tardia foi recentemente divulgado (Segmann et al., 1999, Mol-Psychiatry 4:247). Adicionalmente, existe obviamente uma densidade aumentada dos receptores D_3 da dopamina nos doentes de Parkison com discinesia induzida por l-dopa. Logo, a interacção do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis com os receptores D_3 da dopamina constitui um mecanismo adicional importante

que conduz a efeitos benéficos sobre o sistema extrapiramidal, particularmente no tratamento da discinesia.

A clozapina, neuroléptico atípico, no que se refere aos efeitos extrapiramidais - mas não no que se refere à estrutura ou efeitos secundários - é vista de forma congruente com o (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou com o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis, particularmente no âmbito das propriedades anti-catalepsia. Os estudos recentes mostram a evidência de que a clozapina melhora as discinesias na doença de Parkinson (F. Perelli et al., Acta neurol Scan, 1998, **97**:295-299; P. Pollak et al., Lancet, 1999, 353:2041-2041). Além disso, a clozapina é conhecida por possuir uma variedade de outros efeitos benéficos nas perturbações do movimento do tipo extrapiramidal, tal como na discinesia tardia, tremores, Doença de Huntington, Síndrome de Tourette, acatisia e nas psicoses dopaminomiméticas (C. Pfeiffer e M. L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51:3047-3053). O composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis melhoram estes tipos de perturbações do movimento, mesmo sem comportarem o risco de efeitos secundários fatais da clozapina tal como a agranulocitose e nefrite aguda (J. Alvir *et al.*, N Engl J Med, 1993, 329:162-167; T.J. Elias *et al.*, Lancet, 1999, 354:1180-1181).

Consequentemente, a presente invenção refere-se à utilização do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença escolhida de entre o grupo constituído por discinesia induzida pelos fármacos anti-Parkinson, síndrome discinético, síndrome de Coreia, e efeitos extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

Um sal preferido do composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.
Um sal preferido do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano é o hidrocloreto de (S)-(-)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Logo, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença escolhida de entre o grupo constituído por discinesia induzida por fármacos anti-Parkinson, Síndrome discinético, Síndrome de Coreia, e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, em que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Assim, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença escolhida de entre o grupo constituído por discinesia induzida pelos

fármacos anti-Parkinson, síndrome discinético, síndrome de Coreia, e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, em que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Adicionalmente, a invenção refere-se à utilização de uma composição farmacêutica contendo, pelo menos, um composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, ou um dos seus sais biocompatíveis conjuntamente com, pelo menos, um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido, para o tratamento de uma doença escolhida de entre o grupo constituído por discinesia induzida por fármacos anti-Parkinson, síndrome discinético, Síndrome de Coreia, e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

O composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano e/ou (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, úteis para o tratamento de uma doença escolhida de entre o grupo constituído por discinesia induzida por fármacos anti-Parkinson, síndrome discinético, síndrome de Coreia, e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, incluindo composições medicinais, como acima definidas, são preferencialmente administrados em doses compreendidas entre 0,1 a 100 mg, preferencialmente entre aproximadamente 1 e 20 mg. A composição pode ser administrada uma ou várias vezes por dia, *e.g.* 2, 3 ou 4 vezes por dia. As doses específicas para cada paciente depende de uma variedade de factores, *e.g.* da actividade do composto específico utilizado, da

idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo e via de administração, taxa de excreção, combinação de substâncias farmacêuticas e da gravidade do distúrbio particular ao qual a terapia se refere. A administração oral é a preferida, mas podem também ser utilizadas as vias de administração parentéricas (*e.g.* intravenosa ou transdérmica).

Os fármacos anti-Parkinson são fármacos convencionais, tais como a L-dopa (levodopa) e L-dopa em associação com benserazida ou carbidopa, agonistas da dopamina, tais como bromocriptina, apomorfina, cabergolina, pramipexol, ropinirol, pergolide, di-hidro-α-ergocriptina ou lisuride e todos os outros fármacos que actuam via estimulação dos receptores da dopamina, inibidores da enzima catechol-O-metiltransferase (COMT), tais como o entacapone ou o tolcapone, inibidores da enzima mono-amina-oxidase (MAO), tal como a selegilina, e antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina ou a budipina.

Os efeitos adversos dos fármacos anti-Parkinson são todos os tipos de discinesia, tais como as discinesias de Coreia, distónica, balística e mioclónica, bem como flutuações (respostas) motoras ou estados psicóticos.

O tratamento dos efeitos adversos dos fármacos anti-Parkinson convencionais, tal como acima definido, são determinados perante a modificação do modelo animal do macaco cinomólogos Parkinsoniano de acordo com P. J. Blanchet *et al.*, Exp. Neurology, 1998; 153: 214-222. Os macacos tornaram-se parkinsonianos por injecções repetidas de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Os

macacos parkinsonianos são cronicamente tratados com a terapia L-dopa padrão de acordo com P. J. Blanchet *et al.*, Mov. Disord., 1998; 13: 798-802. O tratamento de longa duração com L-dopa induz efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal e estados psicóticos, os quais são qualitativa e quantitativamente avaliados mediante a escala de movimentos involuntários anormais "Abnormal Involuntary Movement Scale" (P. J. Blanchet *et al.*, Mov. Disord., 1998; 13: 798-802) para as diferentes partes corporais (face, pescoço, tronco e cada membro) e classificando os estados psicóticos por observação da atenção, reactividade e mobilidade dos macacos. Os compostos (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano e/ou (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano reduziram de igual modo as discinesias de Coreia e as discinesias distónicas bem como os estados psicóticos.

A seguir é descrito um estudo típico para investigar a eficácia dos compostos de acordo com a invenção no que se refere a efeitos adversos na Doença de Parkinson. Participaram num estudo cruzado, duplo-cego, 40 doentes de ambos os sexos com Doença de Parkinson idiopática avançada complicada por discinesia "pico-dose". Os principais critérios de inclusão são classificação na escala de Hoehn & Yahr ≥ 2,5 (lit.: Hoehn H.M. et al., Neurology 1967; 17: 427-442), idade 40-75 anos, duração de sintomas de pelo menos 5 anos e tempo de tratamento com l-dopa de pelo menos 3 anos. É administrado hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano ou placebo em "associação" com o tratamento anti-Parkinson convencional, o qual é mantido inalterado durante todo o estudo. A dose da medicação cega

é titulada durante um período de 3 semanas num intervalo entre 2,5 a 10 mg b.i.d. Em seguida, a medicação é mantida constante durante 1 semana. Antes do início da titulação e no final do período de tratamento é realizado um desafio l-dopa de acordo com P. Damier et al. (Movement Disord, 1999, **14** (Suppl. 1), 54-59) utilizando registo em vídeo. A medida resultado ("outcome") principal do protocolo é o grau médio de discinesia durante a primeira hora no estadio "on" após o desafio l-dopa. Assim o investigador avalia a cada minuto o grau de gravidade da discinesia (0 = ausência, 4 = movimentos involuntários incapacitantes), entre 0 a 4 em sete partes do corpo (membros superiores e inferiores, face, tronco e pescoço). Após um período de "wash-out" de 2 semanas os dois braços do estudo são cruzados e o protocolo é repetido. As análises estatísticas dos valores médios de discinesia demonstraram uma melhoria clínica significativa sob tratamento com hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

O factor limitativo do tratamento da Doença de Parkinson com l-dopa e/ou agonistas da dopamina é frequentemente a ocorrência de psicose ou discinesia e outras perturbações motoras.

Verificou-se que o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável, aumentam o efeito anti-Parkinsoniano dos fármacos anti-Parkinson, como acima

definido, sem induzir efeitos secundários do tipo extrapiramidal.

Logo, a terapia associada com (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis e/ou a terapia associada com o (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metil-aminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis, particularmente com os seus hidrocloretos, abre agora a possibilidade de aumentar as doses de l-dopa e/ou dos agonistas da dopamina e/ou de todos os outros fármacos anti-Parkinson, como acima definido, no sentido de contrariar os períodos de mobilidade insuficiente (fases "off") sem provocar os efeitos secundários acima mencionados. Este facto representa um avanço inteiramente novo no tratamento da Doença de Parkinson, conduzindo a um benefício significativo para os pacientes.

A presente invenção refere-se à utilização de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis ou do composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para o tratamento do síndrome discinetico e/ou síndrome de Coreia.

O síndrome discinético e/ou síndrome de Coreia são, *e.g.* a Doença de Huntington, síndrome de Coreia minor ou gravidez de Coreia. O composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou os seus

sais fisiologicamente aceitáveis são particularmente úteis no tratamento da Doença de Huntington.

Um modelo animal típico é o modelo ácido 3-nitropropiónico (3-NP) em ratos, de acordo com C.V. Borlongan *et al.*, Brain Res., 1995; 697: 254-257. Os ratos são tratados com injecções com a neurotoxina estriatal selectiva 3-NP i.p. a cada quarto dia (C.V. Borlongan et al., Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257). Após duas injecções de 3-NP, os ratos apresentavam sintomas que reflectiam hiperactividade nocturna de Doença de Huntington precoce, enquanto que os ratos foram tratados com 4 injecções de 3-NP apresentavam sintomas que reflectiam acinésia nocturna (hipoactividade) da Doença de Huntington tardia. A actividade nocturna é automaticamente medida em jaulas de actividade convencional por raios infravermelhos. O (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis reduzem a hiperactividade nocturna bem como a acinésia nocturna.

Um ensaio típico para estabelecer o efeito dos compostos de acordo com a presente invenção sobre o síndrome de Coreia, desempenho motor voluntário e incapacidade funcional em doentes com Doença de Huntington, abrange 32 pacientes diagnosticados geneticamente. O hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano ou o placebo, é administrado "em associação" ao tratamento convencional, o qual é mantido inalterado durante todo o estudo. A dose de

medicação cega é titulada durante um período de 3 semanas num intervalo entre 2,5 a 20 mg b.i.d. posteriormente a medicação é mantida constante durante 1 semana. As avaliações são levadas a cabo na semana anterior e no último dia do ensaio. O Síndrome de Coreia é classificado utilizando a escala de movimentos involuntários anormais (AIMS, W. Guy, em :ECDEU assessment manual. Rockville MD:US dept. of health, education and welfare, 1976:534-537), a escala unificada de classificação da Doença de Huntington (UHDRS Huntington study group, 1996, Movement Disord, 11: 136-42) e as observações dos registos de vídeo. O desempenho motor voluntário é avaliado utilizando a escala motora UHDRS. Os pacientes e seus companheiros preencheram o questionário referente à incapacidade funcional. As analises estatísticas demonstraram melhoria significativa da performance motora voluntária e involuntária nos pacientes com Doença de Huntington sob tratamento com (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou com um seu sal fisiologicamente aceitável, ou com (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou com um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Um sal preferido do (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Logo, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento do síndrome discinetico e/ou Síndrome de Coreia, particularmente para o tratamento da Doença de Huntington em que o sal farmacologicamente

aceitável é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Um sal preferido do (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano é o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Logo, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento do síndrome discinético e/ou Síndrome de Coreia, particularmente para o tratamento da Doença de Huntington em que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Adicionalmente a invenção refere-se à utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis ou (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, conjuntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semilíquido para o tratamento do síndrome discinético e/ou Síndrome de Coreia.

A presente invenção refere-se à utilização de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável ou de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento dos sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

Os distúrbios motores do tipo extrapiramidal induzidos por neurolépticos são *e.g.* discinesia precoce, distonia, acatisia, discinesia parkinsónica, particularmente a bradiquinesia, ou a discinesia tardia.
O composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável são úteis particularmente no tratamento da acatisia e/ou na discinesia tardia e/ou no parkinsionismo.

Um modelo animal típico é a rigidez muscular induzida por neurolépticos em ratos, de acordo com S. Wolfarth *et al.*, Arch. Pharmacol. 1992; 345:209-212. Os ratos são testados com o haloperidol, fármaco neuroléptico convencional, o qual aumenta o tónus muscular. O tónus muscular é medido electromecanicamente como a resistência à flexão passiva e à extensão da pata traseira. O (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável diminui o tónus muscular aumentado pelo haloperidol.

Um outro modelo animal típico é o de macacos sensibilizados com neurolépticos de acordo com D.E.Casey, Psychopharmacology, 1996; 124:134-140. Os macacos tratados repetidamente com neurolépticos convencionais são altamente sensíveis com uma dose teste subsequente de fármacos neurolépticos. Quando testados, os macacos revelam imediatamente efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal, tal como distonia, discinesias, acatisia e

bradiquinesia, as quais são classificadas através de um sistema de registos. O haloperidol, fármaco neuroléptico convencional, é administrado como um teste. Quando os efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal acima mencionados ocorrem são administrados o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável; o composto (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou o composto (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano reduzem de modo dose/dependente os efeitos secundários motores do tipo extrapiramidal.

A discinesia tardia é um efeito adverso comum no tratamento de longa duração com neurolépticos. Um estudo típico para investigar a eficácia dos compostos de acordo com a invenção na discinesia tardia é abaixo descrito. Entraram no estudo 32 pacientes esquizofrénicos (DSM-III-R) com idades entre 25 - 60 anos sob tratamento antipsicótico prolongado estável (duração de pelo menos 5 anos). O hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou placebo, foi administrado "em associação" ao tratamento antipsicótico, o qual é mantido constante durante todo o estudo. A dose de medicação cega é titulada durante um período de 3 semanas num intervalo entre 2,5 a 20 mg b.i.d.. Em seguida, a medicação é mantida sob condições duplo-cego durante 2 semanas. Após um período de "wash-out" de 2 semanas os fármacos teste são cruzados. As avaliações da discinesia tardia são realizadas pré-tratamento e após o

tratamento segundo a Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS, ver acima) e da avaliação dos efeitos secundários Parkinsonianos do tipo extrapiramidal (UPDRS, ver acima). Os registos de AIMS durante o tratamento com hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano ou com o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano são significativamente menores do que durante o período placebo.

Um sal preferido de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Logo, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento dos sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, particularmente no tratamento de acatisia e/ou discinesia tardia, em que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Um sal preferido de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano é o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Logo, a invenção refere-se à utilização na preparação de um medicamento para o tratamento dos sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos, particularmente no tratamento de acatisia e/ou discinesia tardia, em que o sal farmacologicamente aceitável é o hidrocloreto de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

Adicionalmente, a invenção refere-se à utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis ou (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, conjuntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semilíquido para o tratamento de sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

Todas as preparações farmacêuticas utilizadas para o tratamento de perturbações do movimento do tipo extrapiramidal e/ou para o tratamento de efeitos adversos dos fármacos anti-Parkinson nas perturbações do movimento do tipo extrapiramidal, incluindo a combinação medicinal, podem ser utilizadas como produtos farmacêuticos em medicina para humanos ou em medicina veterinária.

As composições da invenção são preferencialmente administradas por via parentérica, ou de preferência por via oral, apesar de não serem excluídas outras vias de administração, por exemplo a administração rectal.

Os excipientes adequados são substâncias orgânicas ou inorgânicas, as quais são adequadas para administração por via entérica (*e.g.* oral), parentérica ou tópica e que não reagem com o (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis ou com (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridil-metilaminometil]-cromano ou com os seus sais fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, água, óleos vegetais, benzil álcoois, alcileno glicóis, polietileno glicois, triacetato de glicerol, gelatina,

carbohidratos, tais como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, geleia de petróleo. As formas que são utilizadas para administração oral são, particularmente, comprimidos, pílulas, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas, pós, grânulos, xaropes, líquidos ou gotas. As formas utilizadas para administração rectal são, particularmente, supositórios, as formas para administração parentérica são, particularmente, solventes, preferencialmente soluções oleosas ou aquosas, além disso, suspensões emulsões ou implantes, e as formas para administração tópica utilizadas são pensos transdérmicos, pomadas, cremes ou pós. O (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou o (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou um seu sal fisiologicamente aceitável, podem também ser liofilizados, e os liofilisatos resultantes podem ser utilizados, por exemplo, na preparação de produtos injectáveis. As preparações acima mencionadas podem estar sob a forma esterilizada e/ou compreender agentes adjuvantes, tais como, agente de lubrificação, conservantes, agentes de estabilização e/ou humidificação, agentes emulsionantes, sais para modificação da pressão osmótica, substâncias tampão, agentes corantes, agentes aromatizantes, e/ou outros ingredientes activos, *e.g.* uma ou mais vitaminas.

As preparações podem, se desejado, ser planeadas para conferir uma libertação lenta de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável ou de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável.

Os exemplos que se seguem referem-se a produtos farmacêuticos:

Exemplo A: Ampolas para injectáveis

Uma solução de 100 g de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável e 5 g de hidrogenofosfato de dissódio em 3 l de água destilada duas vezes é levada para um pH de 6,5 com ácido clorídrico 2N, esterilizada por filtração, enchida em ampolas, liofilizada sob condições de esterilidade e mantida de forma estéril. Cada ampola compreende 5 mg do ingrediente activo.

Exemplo B: Supositórios

Uma mistura de 20 g de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável é fundida com 100 g de lecitina de soja e 1.400 g de manteiga de cacau, e a mistura é vertida para dentro de moldes e é permitido o arrefecimento. Cada supositório compreende 20 mg do ingrediente activo.

Exemplo C: Solução

É preparada uma solução de 1 g de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, 9,38 g de $NaH_2PO_4.2H_2O$, 28,48 g de $NaH_2PO_4.12H_2O$, e 0,1 g de cloreto de benzalcónio em 940 ml de água destilada duas vezes. O pH é levado para 6,8, e a solução é completada para 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser utilizada sob a forma de gotas oftálmicas.

Exemplo D: Pomada

500 mg de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável são misturados com 99,5 g de geleia de petróleo sob condições assépticas.

Exemplo E-1: Comprimidos

Uma mistura de 1 Kg de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, 4 Kg de lactose, 1,2 Kg de amido de batata, 0,2 Kg de talco e 0,1 Kg de estearato de magnésio é comprimida de forma habitual de tal forma que cada comprimido contém 10 mg de ingrediente activo.

Exemplo E-2: Comprimidos

Uma mistura de 20 g de hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, 1 Kg de l-dopa, 250 g de benserazida, 4 Kg de lactose, 1,6 Kg de amido de batata, 0,2 Kg de talco e 0,1 Kg de estearato de magnésio é comprimida de forma habitual de tal forma que cada comprimido contém 0,2 mg de hidrocloreto de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, 10 mg de l-dopa, 2,5 mg de benserazida.

Exemplo F: Comprimidos revestidos com açúcar

Uma mistura é comprimida de forma análoga ao Exemplo E, e os comprimidos são subsequentemente revestidos de forma habitual com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e um agente corante.

Exemplo G: Cápsulas

Cápsulas de gelatina dura são enchidas com 2 Kg de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano

ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, de forma habitual e de forma a cada cápsula compreender 20 mg de ingrediente activo.

Exemplo H: Ampolas

Uma solução de 1 Kg de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, em 60 l de água destilada duas vezes é esterilizada mediante filtração, enchida em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada de forma estéril. Cada ampola compreende 10 mg de ingrediente activo.

Exemplo I: Pulverizador para Inalação

14 g (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilamino-metil]-cromano ou de um seu sal fisiologicamente aceitável, são dissolvidos em 10 l de uma solução isotónica de NaCl e a solução é enchida para dentro de contentores de pulverização que estão comercialmente disponíveis e funcionam por meio de uma bomba. A solução pode ser pulverizada para dentro da boca ou nariz. Uma actuação (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a uma dose de aproximadamente 0,14 mg.

Lisboa, 20 de Abril de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de (R/S)-(-/+)-2-[5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de (S)-(+)-2-[5-(4-fluorofenil) -3-piridilmetilaminometil]-cromano ou de um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença, seleccionada de entre um grupo constituído por discinesia induzida por fármacos anti-Parkinson, síndromes de Coreia ou discinéticos e sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido fármaco anti-Parkinson indutor de discinesia é L-dopa.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a síndrome de Coreia é a Doença de Huntington.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido sintoma extrapiramidal induzido por neurolépticos é a discinesia tardia.

Lisboa, 20 de Abril de 2007