



(11) Número de Publicação: **PT 1410800 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/495 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.05.16**

(30) Prioridade(s): **1999.05.27 EP 9910929**

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

(45) Data e BPI da concessão: **2006.08.25**
001/2007

(73) Titular(es):

MERCK PATENT GMBH
FRANKFURTER STRASSE 250 D-64293
DARMSTADT

DE

(72) Inventor(es):

CHRISTOPH VAN AMSTERDAM **DE**
EWEN SEDMAN **GB**
CHRISTOPH SEYFRIED **DE**
GERD BARTOSZYK **DE**
HENNING BOETTCHER **DE**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE 1- (4-(5-CIANOINDOL-3-IL) BUTIL)-4-(2-CARBAMOILBENZOFURAN-5-IL)-PIPERAZINA E SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE 1-[4-(5-CIANOINDOL-3-IL)BUTIL]-4-(2-CARBAMOILBENZOFURAN-5-IL)-PIPERAZINA E SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS"

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável é usada para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade escolhidas a partir da patologia sub-tipos pânico com ou sem agorafobia, agorafobia, patologias de espectro obsessivo-compulsivo, fobia social, patologia da tensão pós-traumática, patologia de indicação de tensão aguda ou de ansiedade generalizada, patologias bipolares, mania, demência, patologias relacionadas com a substância, disfunções sexuais, patologias alimentares, obesidade, anorexia e fibromialgia. Um sal preferido é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

DESCRIÇÃO

“UTILIZAÇÃO DE 1-[4-(5-CIANOINDOL-3-IL)BUTIL]-4-(2-CARBAMOILBENZOFURAN-5-IL)-PIPERAZINA E SEUS SAIS FISIOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS”

A presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade.

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, seus sais fisiologicamente aceitáveis (US 5 532 241, coluna 7, linhas 30 a 58) e um processo (US 5 532 241, Exemplo 4) pelo qual pode/podem ser preparados são conhecidos da Patente dos Estados Unidos da América US 5 532 241. O composto que é referido aqui está descrito na patente como um (SSRI) inibidor de reabsorção de serotonina (5-HT) selectivo combinado com um agonista do receptor 5-HT_{1A}. Portanto, é revelada a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias depressivas, incluindo as patologias do sub-tipo patologia depressiva principal e patologia distímica, para o tratamento de patologias da ansiedade, para o tratamento de patologias psiquiátricas como psicoses, esquizofrenia ou patologia esquizoafectiva, para o tratamento de enfarte cerebral como acidente vascular cerebral e isquemia cerebral, para o tratamento de patologias do CNS tais como a tensão, para a terapia de efeitos secundários no tratamento de hipertensão (e.g., com α-metildopa) e para a profilaxia e terapia de patologias

cerebrais (e.g., enxaqueca). Adicionalmente, é descrita a utilização em endocrinologia e ginecologia, e.g., para o tratamento de acromegalia, hipogonadismo, amenorreia secundária, síndrome pré-menstrual ou lactação puerpérica indesejada.

Adicionalmente, é conhecido que possuem uma utilidade potencial para o tratamento de patologias do sono, incluindo dissonias e narcolepsia.

A invenção tinha o objectivo de providenciar novas utilizações para a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e seus sais fisiologicamente aceitáveis possuindo propriedades farmacológicas significativamente melhores que os compostos da arte precedente.

Foi descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina também possui actividade contra as patologias do sub-tipo ansiedade escolhidas a partir da patologia dos sub-tipos pânico com e/ou sem agorafobia, agorafobia, patologias de espectro obsessivo-compulsivo, fobia social, fobia específica incluindo neofobia, patologia de tensão pós-traumática, indicação de tensão aguda ou patologia da ansiedade generalizada.

Concordantemente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade escolhidas a partir da patologia dos sub-tipos

pânico com ou sem agorafobia, agorafobia, patologias de espectro obsessivo-compulsivo incluindo patologias compulsivas obsessivas, fobia social, fobia específica incluindo neofobia, patologia de tensão pós-traumática, indicação de tensão aguda e/ou patologia da ansiedade generalizada.

É conhecido que os inibidores de reabsorção de 5-HT tais como fluoxetina (L. Solyom, C. Solyom, B. Ledwidge, Can. J. Psychiatry, 1991, **36**: 378-380) ou agonistas do receptor de 5-HT_{1A} tal como gepiriona (J.C. Pecknold, L. Luthe, M.H. Scott-Fleury, S. Jenkins, J. Clin. Psychopharmacology, 1993, **13**: 145-149) são efectivos clinicamente nas patologias de pânico. Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um agonista do receptor de 5-HT_{1A} que inclui ambos os mecanismos conduz a uma vantagem na prática clínica.

Um modelo típico para a patologia do pânico é a Bateria de Teste de Defesa de Murganho de acordo com G. Griebel, D.C. Blanchard, R.J. Blanchard, Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1996, **20**: 185-205.

A bateria de teste de defesa de murganho consiste de uma pista oval de segmentos rectos de 2 m ligadas por dois segmentos curvos de 0,4 m separados por uma parede mediana. Um murganho é colocado na pista para um período de familiarização de 3 min. Seguidamente, um rato anestesiado portátil é introduzido na pista e trazido até o murganho. A abordagem é terminada quando foi feito contacto com o murganho ou o murganho foge do rato que se aproxima. Se o sujeito foge, são registadas a distância de evitação e o número de evitações após cinco abordagens. Imediatamente

após estas abordagens, o rato caça o murganho durante uma distância de 15 m, e é registada a velocidade de voo.

Um modelo típico para a Agorafobia é chamado Labirinto em Cruz Elevado de acordo com S. Pellow, P. Chopin, S.E. File, M. Briley, *J. Neurosci. Meth.*, 1985, **14**: 145-167.

O aparelho consiste num plataforma em forma de X elevada do chão, com dois braços não protegidos "abertos" e dois braços protegidos "fechados", com os animais tendo acesso livre a ambos braços. O rato ou murganho é colocado no centro dos braços, e é medido o número de entradas feitas e o tempo gasto na abertura dos braços num período de teste de 3 min. Os animais normais têm níveis basais muito baixos, *i.e.*, evitam entrar nos braços abertos e permanecem só durante um período muito curto nos braços abertos.

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, após aplicação oral incrementou dependentemente da dose ambos o número de entradas e tempo gasto nos braços abertos. Por exemplo, nos murganhos a dose de 10 mg/kg p.o. aumentou o número de entradas em 157% e o tempo gasto nos braços abertos em 105%. Nos ratos, uma dose de 10 mg/kg p.o. aumentou o número de entradas em 56% e o tempo gasto nos braços abertos em 76%.

É conhecido que os inibidores de reabsorção de 5-HT tais como paroxetina (A.K. Cardogan, I.K. Wright, I. Combs, C.A. Marsden, D.A. Kendall, I. Tulloch, *Neurosci. Lett.* **42**: S8) ou agonistas do receptor de 5-HT_{1A} tal como gepiriona (V. Motta, S. Maisonneuve; S. Morato; P. Castrechini; M.L. Brandao, *Psychopharmacology*, 1992; **107**: 135-139) ou 8-OH-

DPAT (8-hidroxi-dipro-pilaminotetralin) (N. Collinson, G.R. Dawson, *Psychopharmacology*, 1997, **132**: 35-43) mostraram ser efectivos no teste do labirinto em cruz elevado. Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um agonista do receptor de 5-HT_{1A} que inclui ambos os mecanismos conduz a vantagens terapéuticas.

As Patologias Obsessiva Compulsiva (OCDs) são caracterizadas por intrusivo indesejado, pensamentos recorrentes, imagens, ou acções que geram um terror irracional (obsessão) de germes, sujidade, contaminação, apreensão de actuar em impulsos violentos ou agressivos, sensação de excessivamente responsável pela segurança de outros, e.g., terror irracional de ter atropelado alguém com um carro, ódio religioso (blasfémia) e pensamentos sexuais, desregração relativamente à ordem, arranjo, ou simetria, incapacidade para rejeitar ou posses gastas ou sem utilidade.

Isto resulta muitas vezes na realização repetitiva de rituais (compulsões), tais como a lavagem excessiva (particularmente lavagem das mãos ou tomar banho) tocar, contar, arranjar e ordenar, verificar, limpar e açambarcar, que as pessoas que padecem de OCD sentem que não podem controlar. A realização destes rituais, contudo, providencia apenas alívio temporário. Esta pessoa está quase sempre ciente que o seu comportamento compulsivo estranho não faz sentido, mas sente-se incapaz de o parar. Esta pessoa pode possuir poucos ou muitos destes sintomas, os quais podem variar no decurso da patologia. Os padrões podem ser repetidos tanto como 100 vezes ou durante várias horas por dia, e torna a pessoa incapaz de funcionar normalmente (para revisão e.g., Dolberg *et al.*, *Clin.*

Neuropharmacol. 1996, **19**: 129 ou F. Tallis, Br. J. Clin. Psychol. 1997, **36**: 3).

Patologias de Espectro Obsessivo Compulsivo (OCSDs) partilham características comuns com OCDs incluindo a sobreposição dos perfis de sintomas, demográficos, história familiar, co-morbilidade, decurso clínico e resposta a tratamento anti-obsessivo.

A OCSDs inclui e.g. patologias somataformes (e.g., dismorfobia do corpo, hipocondriase), patologias de tiques (e.g., sindroma de Gilles de la Tourette), patologias da personalidade impulsiva (e.g., patologia de personalidade anti-social), patologias de controlo do impulso (e.g., tricotilomania, kleptomania, piromania, jogo patológico, compulsões sexuais tais como exibicionismo, voyeurismo, fetichismo), patologias esquizo-obsessivas (e.g., esquizofrenia obsessiva, OCD esquizotípica, OCD de delírio), patologias dissociativas (e.g., autismo, torticulis, Coreia de Sidenham, síndrome de Asperger) [para revisão e.g., E. Hollander and C. Wong, J. Clin. Psychiatry 1995, **56** (suppl. 4):3 ou McElroy et al., J. Clin. Psychiatry 1994, **55** (suppl. 10): 33].

Um modelo típico de OCSD incluindo OCD é o de Teste das Esferas Escondidas de acordo com I. Ichimaru, T. Egawa, A. Sawa, Jpn. J. Pharmacol. 1995, **68**: 65-70.

O aparelho consiste numa caixa cúbica aberta com 25 esferas de vidro limpas eventualmente espaçadas em serradura. Murganhos individuais são colocados na caixa de teste, e é contado o número de esferas de vidro deixadas descobertas após 20 minutos. A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de

1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, após aplicação subcutânea inibe o esconder das esferas em murganhos dependentemente da dose. Por exemplo, uma dose de 3 mg/kg de cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina inibe quase completamente (92%) o esconder das esferas; doses igualmente efectivas de inibidores de reabsorção da serotonina convencionais são e.g., 20 mg/kg para a fluvoxamina ou 17 mg/kg para a fluoxetina e uma dose igualmente efectiva da ipsapirona agonista de 5-HT_{1A} é 10 mg/kg.

É conhecido que os inibidores de reabsorção de 5-HT ou agonistas do receptor de 5-HT_{1A} inibem o esconder das esferas, e.g., fluvoxamina, citaloprama ou 8-OH-DAPT, gepirona (K. Njung'e, S.L. Handley, Br. J. Pharmacol., **104**: 105-112;). Até agora os inibidores de reabsorção da serotonina selectivos (SSRIs) são escolhidos para o tratamento de OCSD (W.K. Goodman, L.H. Price, P.L. Delgado, Arch. Gen. Psychiatry 1990, **47**: 577-585). Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um agonista do receptor 5-HT_{1A} possui uma actividade incrementada e um início de acção mais rápido.

Um modelo para a fobia social é o Teste de Interacção Social de acordo com S. File, J.R.G Hyde, J. Pharm. Pharmacol. 1977, **29**: 735-738.

Pares de ratos não familiarizados uns com os outros são colocados numa caixa de teste aberta iluminada com luz brilhante (condição aversiva), e são registados o número e a duração dos contactos sociais durante uma sessão de teste de 5 min.

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, aumenta o tempo gasto na interacção social. Por exemplo, para uma dose oral de 10 mg/kg de cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina os pares de ratos não familiarizados uns com os outros gastam 144 seg dos 300 seg do tempo total com a interacção social comparados com 116 seg para os pares de ratos tratados com o veículo.

É conhecido que o inibidor da reabsorção de 5-HT paroxetina (S. Lightowler, I.J.R. Williamson, J. Hegarti, G.A. Kennett, R.B. Fears, I. F. Tulloch, Br. J. Pharmacol. 1992, **106**: 44P) ou os agonistas do receptor de 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT ou ipsapirona (G.A. Higgins; A.J. Bradbury; B.J. Jones; N.R. Oakley, Neuropharmacology, 1988, 27: 993-1001) aumentam o comportamento de interacção social. Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um receptor de 5-HT_{1A} que inclui ambos os mecanismos conduz a vantagens terapêuticas.

Um modelo para a fobia específica é o Teste da Sonda de Choque de acordo com D. Treit, M.A. Fundytus, Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, **30**: 1071-1075. Ratos individuais são habituados durante 30 min em cada um de 4 dias a uma caixa aberta cheia de serradura. No dia do teste, uma sonda electrificada continuamente é inserida 2 cm acima do chão. É contado o número de contactos com a sonda e são registadas as tentativas de cobrir a sonda com serradura.

É conhecido que o inibidor da reabsorção de serotonina imipramina (T.F. Meert, F.C. Colpaert, *Psychopharmacology*, 1986, **88**: 445-450) ou agonistas do receptor de 5-HT_{1A}, e.g., 8-OH-DPAT (D. Treit; A. Robinson; S. Rotzinger; C. Pesold, *Behav-Brain-Res.*, 1993, **54**: 23-34) ou ipsapirona (S.M. Korte, B. Bohus, *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, **181**: 307-10) demonstraram eficácia neste modelo. Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um receptor de 5-HT_{1A} que inclui ambos os mecanismos conduz a vantagens terapêuticas.

Num modelo típico para neofobia, a murganhos privados de comida durante 18 h são elhes dado acesso a comida não familiar num novo ambiente [P. Soubrie et al., *Psychopharmacologica*, 1975, **45**: 203-210]. A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, após aplicação oral aumentou a admissão de comida em 21 % numa dose de 3 mg/kg.

Os modelos animais de ansiedade associada a tensão pós-traumática em ratos utilizam alterações comportamentais de longa duração induzidas pela exposição a um factor de tensão nativo. Os efeitos terapêuticos de um composto eficaz para o tratamento agudo da ansiedade associada a tensão pós-traumática são modelados por administração do composto após exposição ao factor de tensão. Os efeitos terapêuticos de um composto eficaz no tratamento profilático de ansiedade associada a tensão pós-traumática são modelados por administração de um composto antes da exposição ao factor de tensão. Entre os vários

procedimentos de teste comportamental, o seguinte é o mais validado [R.E. Adamec and T. Shallow, *Physiology Behavior*, 1993, **54**: 101-109; R.E. Adamec et al., *Behav. Neurosci.* 1997, **111**: 435-449]. Em geral, um rato é exposto a um gato durante cinco minutos, e sete dias depois o rato pode ser testado numa bateria de testes, i.e., o teste da placa perfurada, labirinto em cruz elevado e o teste de sobressalto acústico. A placa perfurada consiste de uma caixa (60 cm x 60 cm) com quarto buracos uniformemente espaçados; é contado o número de picadas da sua cabeça num buraco durante 5 minutos. O labirinto em cruz elevado consiste numa plataforma em forma de X elevada do chão, com dois braços não protegidos "abertos" e dois braços protegidos "fechados", com ratos possuindo acesso livre a ambos os braços. O rato é colocado no centro dos braços, e são medidos a frequência de tentativas de entrar num braço aberto (avaliação de risco) bem como o tempo gasto nos braços abertos e fechados. No teste de sobressalto acústico, o rato é colocado num cilindro de *plexiglass*, e é aplicada uma série de 20 rajadas de ruído branco de 120 dB fora de um ruído de fundo de 60 dB, e são medidas a latência a e a amplitude do pico do sobressalto. Em geral, os ratos expostos a um factor de tensão como um gato mostram um número reduzido de mergulhos da cabeça nos buracos, têm uma avaliação de risco baixa e gastam menos tempo nos braços abertos, e a resposta ao sobressalto é aumentada.

1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, são efectivos nos modelos de ansiedade associada a tensão pós-traumática quando dada após

(tratamento agudo) e antes (tratamento profiláctico) do factor de tensão gato.

No que se segue é descrito um estudo clínico típico para a patologia de tensão pós-traumática.

Vinte (20) pacientes machos ou fêmeas com 18-65 anos de idade padecendo de patologia de tensão pós-traumática crónica relacionada com o não combate como definido por DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Version) irão ser tratados durante um período de 12 semanas. Dez pacientes serão aleatoriamente designados para receber a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoilbenzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável e 10 pacientes irão receber placebo adaptado de um modo duplamente cego.

Os resultados serão estimados pelo clínico que efectua o tratamento e o paciente com a utilização da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, da Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg, As Escalas de Impressão Global Clínica e do Paciente, sintomas gerais e classificação específica de sintomas nucleares PTSD utilizando a Escala PTSD Administrada Clinicamente de acordo com D. Blake *et al.*, Behavioral Therapy 1990, **13**: 187-188 e a escala TOP-8 de acordo com J.R.T. Davidson *et al.*, International Clinical Psychopharmacology 1997, **12**: 41-45.

Um modelo típico de indicação de tensão aguda é o Teste de Quatro Placas de acordo com C. Aron, P. Simon, C. Larousse, J.R. Boissier, Neuropharmacology 1971, **10**: 459-469.

O aparelho consiste numa caixa pequena com um chão feito de quatro placas metálicas. Cada vez que o rato atravessa uma das placas para outra, é dado um choque eléctrico nas patas

curto reduzindo a quantidade de comportamento exploratório. É registado o número de cruzamentos de uma placa para a outra punidos (*i.e.*, o número de choques aceites pelo animal) durante um período de teste de cinco minutos. Os murganhos normais fazem apenas alguns cruzamentos punidos, *i.e.*, aceitam apenas alguns choques nas patas.

O cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina após uma dose oral de 3 mg/kg aumentou o número de cruzamentos punidos em 41 %.

Este modelo foi sido validado com benzodiazepinas clinicamente activas na literatura (*e.g.*, D.N. Stephens, W. Kehr, *Psychopharmacology* 1985, **85**: 143-147; G.D. Bartoszyk, U. Schoenherr, *Behav. Neural Biol.* 1987, **48**: 317-9). Foi descoberto que um inibidor da reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um receptor de 5-HT_{1A} conduz a vantagens terapêuticas porque evita as propriedades sedativas das benzodiazepinas.

Um modelo típico para patologias de ansiedade generalizada é o Teste de Escolha Luz-Escuro (Teste da Evasão Passiva) de acordo com J.N. Crawly, *Pharmacol. Biochem Behav.* 1981, **15**: 695-699.

O aparelho de escolha luz-escuro consiste em duas caixas ligadas com uma das caixas às escuras e a outra altamente iluminada. Um murganho é colocado numa caixa, e são medidos o tempo gasto na caixa iluminada e o número de transições entre as caixas durante um período de 5 min. Os murganhos normais possuem apenas números baixos de entradas no compartimento iluminado e gastam a maioria do tempo no compartimento escuro.

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, após aplicação oral dependentemente da dose aumenta o número de transições e o tempo gasto no compartimento iluminado. Por exemplo, uma dose oral de 10 mg/kg de cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina aumentou o número de transições em 73% e o tempo gasto no compartimento iluminado em 31%.

É conhecido que os inibidores da reabsorção de 5-HT, imipramina (R. Young, D.N. Johnson, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, **40**: 739-743), ou os agonistas de receptor de 5-HT_{1A} e.g., 8-OH-DPAT e ipsapirona (B. Costall; A.M. Domeney, A.J. Farre; M.E. Kelly; L. Martinez; R.J. Naylor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, **262**: 90-98) aumentam o tempo gasto no compartimento iluminado e o número de transições entre os compartimentos. Foi descoberto que um inibidor de reabsorção de 5-HT selectivo combinado com o receptor de 5-HT_{1A} que inclui ambos os mecanismos conduz a vantagens terapêuticas.

Um sal preferido de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina. Portanto a invenção relaciona-se com a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade em que o sal farmacologicamente aceitável é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Adicionalmente, a invenção relaciona-se com a utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente juntamente com pelo menos um excipiente sólido, líquido ou semi-líquido ou adjuvante para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade seleccionadas do sub-tipo patologia de pânico com e/ou sem agorafobia, agorafobia, patologias do espectro obsessivo-compulsivo, fobia social, fobia específica incluindo neofobia, patologia da tensão após- traumática, indicação de tensão aguda ou patologia de ansiedade generalizada.

Assim a invenção providencia para a utilização de uma preparação farmacêutica para o tratamento de tais patologias do sub-tipo ansiedade caracterizadas por conterem pelo menos 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2 carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O composto, 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a invenção são administrados preferencialmente em analogia com outras preparações comercialmente disponíveis conhecidas para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade (e.g., fluoxetina, fluvoxamina). Uma dose unitária irá geralmente conter desde 0,1 a 1000 mg, preferencialmente entre aproximadamente 0,1 e 500 mg, em particular 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250 e 300 mg. A composição poderá ser administrada uma vez ou mais vezes ao dia por exemplo 2, 3 ou 4 vezes diariamente. A dose diária está preferencialmente entre aproximadamente 0,01 e 50 mg/kg de peso corporal. Contudo,

a dose específica para cada paciente depende de todos os tipos de factores, por exemplo da actividade do composto específico empregue, da idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, da dieta, do tempo e a via de administração, da taxa de excreção, combinação de substância farmacêutica e a gravidade da patologia particular com a qual a terapia se relaciona. É preferida a administração oral, mas também podem ser utilizadas vias perorais de administração (e.g., intravenosa ou transdérmica).

Adicionalmente, foi surpreendentemente descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina também tem actividade contra a demência, incluindo a doença de Alzheimer e enfarte múltiplo.

Concordantemente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de demência.

Os modelos típicos para demência, doença de Alzheimer e enfarte múltiplo são o teste de Evitação Passiva em ratos [S.D. Glick and B. Zimmerberg, Behav. Biol., 1972, 7: 245-254; D.K. Rush, Behav. Neural Biol., 1988, 50: 255-274] e o teste de funções de memória no Labirinto Aquático de Morris em ratos envelhecidos [R. Morris, J. Neurosci. Methods, 1984, 11:47-60; F.H. Gage et al.; Neurobiol. Aging. 1984, 5: 43-48].

Para o teste de Evitação Passiva, o aparelho é uma pista separada de um compartimento escuro por uma porta pequena.

O fármaco amnéstico escopolamina é administrado antes o animal ser submetido a uma experiência de aquisição: o rato é colocado na entrada da pista oposta ao compartimento escuro, é registada a latência de entrada no compartimento escuro, e uma vez o rato tenha entrado no compartimento escuro, a porta é fechada e é administrado um choque numa pata através de um piso em grelha. É realizado um ensaio de retenção após 48 h idêntico ao ensaio de aquisição (sem escopolamina) e a latência de entrada no compartimento escuro é registada de novo. Os animais tratados com escopolamina normal não se recordam do choque na pata no ensaio de aquisição e entram no compartimento com latências semelhantes no ensaio de retenção. A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, após aplicação oral de 10 mg/kg p.o. aumentou a memória. i.e. a latência de entrada no compartimento escuro no primeiro ensaio de retenção foi aumentada em 78% comparada com ratos não tratados.

É conhecido que os inibidores da reabsorção de serotonina tais como fluoxetina contrapõem-se a défices cognitivos induzidos pela escopolamina (S. Kumar, S.K. Kulkarni, Indian J. Exp. Biol., 1996, **34**: 431-435), e foi demonstrado o envolvimento de receptores de 5-HT_{1A} no rafe dorsal (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin, Eur. J. Neurosci. 1998, **10**: 221-30). Foi descoberto que um inibidor da reabsorção de 5-HT selectivo combinado com o receptor 5-HT_{1A} desprovido de propriedades colinérgicas conduz a um grande avanço terapêutico.

O Labirinto Aquático de Morris consiste num tanque de água circular (150 cm de diâmetro) cheio com água com uma plataforma de fuga (15 cm de diâmetro) a 18 cm da periferia por baixo da superfície da água. A água é tornada opaca tornando a plataforma invisível. Os ratos colocados no tanque nadam à volta e encontram a plataforma escondida acidentalmente após um certo tempo (latência), e a latência para encontrar a plataforma é tomada como medida. Quando dada uma secção de treino adicional para encontrar a plataforma, os ratos mostram latências reduzidas de dia para dia, i.e., recordam (aprendem) o local da plataforma. Mas comparado com ratos jovens, os ratos velhos têm um desempenho pior na aprendizagem durante os dias reflectindo capacidade de aprendizagem reduzida. Os fármacos efectivos para a demência e particularmente a doença de Alzheimer aumentam a capacidade de aprendizagem de ratos velhos.

É administrado cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina a ratos velhos em doses orais de 1 e 3 mg/kg cada dia. Quando testado no dia 7, as latências para encontrar a plataforma na primeira tentativa são 77 seg (1 mg/kg) e 73 seg (3 mg/kg) não diferindo do veículo tratado ratos jovens (76 seg) enquanto que ratos velhos não tratados necessitam de 95 seg para encontrar a plataforma.

A invenção relaciona-se além disso com a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de demência na qual o sal farmacologicamente aceitável é cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Além disso, a invenção relaciona-se com a utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido ou para o tratamento de demência.

Assim a invenção providencia uma preparação farmacêutica para o tratamento de demência caracterizada por conter pelo menos a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção são administrados preferencialmente em analogia com outras preparações disponíveis comercialmente conhecidas para o tratamento da demência incluindo doença de Alzheimer e enfarte múltiplos (e.g., fluoxetina, fluvoxamina), preferencialmente em doses de entre aproximadamente 0,1 e 500 mg, em particular entre 5 e 300 mg por unidade de dose. A dose diária está preferencialmente entre aproximadamente 0,01 e 50 mg/kg de peso corporal. Contudo, a dose específica para cada paciente depende de todos os tipos de factores, por exemplo da actividade do composto específico empregue, da idade, peso corporal, estado geral da saúde, sexo, da dieta, do tempo e via de administração, da taxa de excreção, combinação da substância farmacêutica e a gravidade da patologia particular com a qual a terapia se relaciona. É preferida a administração oral, mas também podem ser utilizadas vias perorais de administração (e.g., intravenosa ou transdérmica).

Adicionalmente, foi surpreendentemente descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina também tem actividade contra patologias relacionadas com a substância .

Concordantemente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias relacionadas com a substância.

As patologias relacionadas com a substância incluem dependência da substância com ou sem os seus sintomas de abstinência, patologia do humor induzido por substância e patologia de ansiedade induzida pela substância. A "substância" é aqui definida como álcool, anfetamina, canabis, cocaína, alucinogéno, opióide, fenciclidina, nicotina e/ou tabaco para dependência de substância. A "substância" é definida como álcool, anfetamina, cocaína, alucinogéno, inalante, opióide e /ou fenciclidina para patologia do humor induzido por substância e para patologia de ansiedade induzida por substância.

Foi descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina é preferencialmente activa contra sintomas de abstinência na dependência do álcool e/ou contra a nicotina (tabaco). Os sintomas de abstinência da nicotina incluem inquietação, irritabilidade, sonolência, despertares frequentes do sono crescentes, impaciência, confusão, concentração reduzida, apetência por hidratos de carbono e ganho de peso, tempo de reacção reduzido e apetência por tabaco. Em particular, 1-

[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina é activa contra a dependência do álcool.

É conhecido que o aumento do teor de 5-HT sináptico reduz efectivamente o consumo de álcool nos ratos que preferem álcool (F.C. Zhou, D.L. McKinzie, T.D. Patel, Li Lumeng, T.K. Li, *Alcohol Clin Exp Res.* 1998, **22** (1): 266-269.) Concordantemente, os ratos que preferem álcool foram tratados com o composto teste duas vezes ao dia subcutaneamente. Foram determinados o etanol ingerido, água bebida e o peso corporal durante 24 h. A linha de base do etanol ingerido foi derivada da média de etanol ingerido dos três dias prévios sem fármacos.

A invenção relaciona-se adicionalmente com a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias relacionadas com a substância no qual o sal farmacologicamente aceitável é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Um modelo animal típico é o procedimento discriminativo de fármaco em ratos usando cocaína como estímulo indirecto (e.g., D.M. Wood and M.W. Emmett-Oglesby, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1986; **237**: 120-125; D. Huang and M.C. Wilson, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986; **24**: 205-210; J.M. Witkin *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991; **257**: 706-713). Os ratos são treinados para discriminar 10 mg/kg de cocaína de salina num procedimento de discriminação de dois níveis. Os compostos substitutos da cocaína produzem um aumento dependente da dose na resposta apropriada à cocaína *i.e.*, na selecção da alavanca de emparelhamento da cocaína.

A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, dependente da dose mas só parcialmente substituído por cocaína (maximamente 60% de escolha de alavanca de emparelhamento de cocaína a 50 mg/kg p.o.). Porque o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina em contraste com a cocaína não serve como um fármaco estimulante por si próprio indicando carência de potencial abuso, a generalização de cocaína indica benefício terapêutico.

Adicionalmente, a invenção relaciona-se com a utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido para o tratamento de patologias relacionadas com a substância.

Assim a invenção providencia uma preparação farmacêutica para o tratamento de patologias relacionadas com a substância caracterizada por conter pelo menos a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção são administrados preferencialmente em analogia com outras preparações disponíveis comercialmente conhecidas para o tratamento de patologias relacionadas com a substância (e.g., fluoxetina,

fluvoxamina), preferencialmente em doses de entre aproximadamente 0,1 e 1000 mg, em particular entre 5 e 500 mg por unidade de dose. A composição pode ser administrada uma ou mais vezes ao dia por exemplo 2, 3 ou 4 vezes diariamente ou na forma de libertação controlada. A dose diária está preferencialmente entre aproximadamente 0,01 e 100 mg/kg de peso corporal. Contudo, a dose específica para cada paciente depende de todo tipo de factores, por exemplo da actividade do composto específico empregue, da idade, peso corporal, estado de saúde geral, sexo, da dieta, do tempo e via de administração, da taxa de excreção, combinação da substância farmacêutica e da gravidade da patologia particular com a qual a terapia se relaciona. É preferida a administração oral, mas também podem ser utilizadas vias perorais de administração (e.g., intravenosa ou transdérmica).

Adicionalmente, foi surpreendentemente descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina também possui actividade contra as disfunções sexuais incluindo a ejaculação prematura.

Concordantemente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável para o fabrico de um medicamento para o tratamento de disfunções sexuais.

O termo "ejaculação prematura" inclui ejaculação prematura congénita bem como ejaculação prematura primária.

Em modelos animais, podem ser utilizadas várias medidas comportamentais da função sexual em modelos animais dependendo da disfunção alvo em humanos, e.g., libido

reduzido, anorgasmia, ou patologias da ejaculação. As medidas da actividade sexual em animais incluem facilitação ou prolongamento da erecção do pénis, comportamento ejaculatório ou frequência do comportamento de monta em ratos machos, ou a percentagem de comportamentos receptivos em ratos fêmeas [e.g.,: S. Ahlenius and K. Larsson, *Neurochem. Res.*, 1997, **22**: 1065-1070; S. Ahlenius and K. Larsson, *Psychopharmacology*, 1998, **137**: 374-382; J. Vega-Matuszczyk *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1998, **60**: 527-532; J.M. Cantor *et al.*, *Psychopharmacology*, 1999; **144**: 355-362]. A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina, foram efectivos em várias medidas mencionadas atrás.

Seguidamente está descrito um estudo clínico típico de disfunções sexuais incluindo ejaculação prematura. Vinte (20) pacientes machos com idades entre 18-45 anos padecendo de patologia depressiva principal juntamente com um historial de disfunção sexual sob tratamento com selectivos antidepressivos Inibidor da Reabsorção de Serotonina serão tratados durante um período de 4 semanas com 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável. A avaliação de função e satisfação sexual será avaliada utilizando uma série de questões para cada paciente em intervalos semanais (Ref.: A. Feiger *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 1996, **57** (suppl 2): 53-62).

A invenção relaciona-se adicionalmente com a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de

disfunções sexuais em que o sal farmacologicamente aceitável é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Adicionalmente, a invenção relaciona-se com a utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semilíquido para o tratamento de disfunções sexuais.

Assim a invenção providencia uma preparação farmacêutica para o tratamento de disfunções sexuais caracterizada por conter pelo menos a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção são administrados preferencialmente em analogia com outras preparações disponíveis comercialmente conhecidas para o tratamento de disfunções sexuais incluindo ejaculação prematura (e.g., fluoxetina, fluvoxamina), preferencialmente em doses de entre aproximadamente 0,1 a 500 mg, em particular entre 5 e 300 mg por unidade de dose. A dose diária está preferencialmente entre aproximadamente 5 e 100 mg/kg de peso corporal durante um período de tempo de pelo menos cerca de 3 meses, preferencialmente durante um período de tempo de pelo menos cerca de 6 meses. Contudo, a dose específica para cada paciente depende de todo tipo de factores, por exemplo da actividade do composto específico empregue, da idade, peso corporal, estado geral da saúde, sexo, da dieta, do tempo e via de administração, da taxa de

excreção, combinação da substância farmacêutica e da gravidade da patologia particular com a qual a terapia se relaciona. Em alguns casos os compostos da presente invenção são administrados cronicamente enquanto o paciente permanece sexualmente activo. É preferida a administração oral, mas também podem ser utilizadas as vias perorais de administração (e.g., intravenosa ou transdérmica).

Adicionalmente, foi surpreendentemente descoberto que a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina também tem actividade contra patologias alimentares incluindo anorexia nervosa e bulimia nervosa e/ou obesidade.

Concordantemente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia.

Um modelo animal típico para as patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia é chamado Ingestão Cumulativa de Alimentos de acordo com H.C. Jackson, A.M. Needham, L.J. Hutchins, S.E. Mazurkiewicz, D.J. Heal, Br. J. Pharmacol., 1997, **121**: 1758-1762, que pode ser utilizado em várias espécies. Usualmente, é dado livre acesso a ratos ou murganhos aos alimentos, e é medido o desenvolvimento do peso corporal durante o tempo. O teste pode ser realizado em ambos ratos ou murganhos esfomeados e não esfomeados. Além disso, pode ser investigada a administração crónica ou aguda de uma medicação. O cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina dado

oralmente até 360 mg/kg durante 4 dias consecutivos a ratos ou murganhos com livre acesso aos alimentos resulta num desenvolvimento reduzido de peso corporal para dose elevadas. Por outro lado, as doses inferiores de até 50 mg/kg resultam em peso corporal aumentado. Foi também observado um desenvolvimento reduzido de peso corporal em cães. Assim, são evidentes efeitos diferenciados no peso corporal indicando eficácia terapêutica quer na obesidade ou anorexia dependendo da gama de dose usado.

É conhecido que os inibidores da reabsorção de serotonina tal como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sibutramina (e.g., K. Inoue, N. Kiriike, Y. Fujisaki, M. Kurioka, S. Yamagami, *Physiol. Behav.* 1997, **61**: 603-608; R. Ciccocioppo, I. Panocka, C. Polidori, C.T. Dourish, M. Massi *Psychopharmacology* 1997, **134**: 55-63; H.C. Jackson, A.M. Needham, L.J. Hutchins, S.E. Mazurkiewicz, D.J. Heal, *Br. J. Pharmacol.*, 1997, **121**: 1758-1762; S. Garattini, *Obes. Res.* 1995, **3 (Suppl 4)**: 463S-470S) reduzem a ingestão de alimentos dramaticamente. Particularmente as propriedades de 5-HT_{1A} pré-sinápticas de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis são de interesse devido a estes receptores estarem envolvidos na inibição da ingestão de alimentos e potenciam os efeitos dos inibidores da reabsorção de serotonina numa forma sinergística (A.C. Trillat, I. Malagie, M. Mathe-Allainmat, M.C. Anmella, C. Jacquot, M. Langlois, A.M. Gardier, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, **357**: 179-84; D.L. Li, R.M.A. Simmons, S. lyengar, *Brain Res.* 1998, **781**: 119-26). Foi descoberto que um inibidor da reabsorção de 5-HT selectivo combinado com um receptor 5-HT_{1A} como a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais

fisiologicamente aceitáveis que inclui ambos os mecanismos conduz a vantagens terapêuticas.

Seguidamente é descrito um estudo clínico típico para a anorexia nervosa. Vinte (20) pacientes fêmeas com idades entre 18-40 anos padecendo de anorexia nervosa como diagnosticado por DSM-IV serão tratadas durante um período de 12 semanas quer com 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis ou placebo de um modo duplamente cego.

O melhoramento clínico será estimado por medições do peso, estado da menstruação. Os sintomas depressivos serão estimados pela utilização da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery Asberg de acordo com S.A. Montgomery *et al.*, British Journal de Psychiatry, 1979, **134**: 382-389.

Seguidamente é descrito um estudo clínico típico para a bulimia nervosa. Vinte (20) pacientes fêmeas com idades entre 18-40 anos padecendo de bulimia nervosa como diagnosticado por DSM-IV serão tratadas durante um período de 8 semanas quer com 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis ou placebo de um modo duplamente cego.

Os melhoramentos clínicos serão estimados por comparação da frequência de compulsão alimentar periódica e episódios de vômitos, e a medições de peso. Os sintomas associados a bulimia nervosa tais como depressão serão estimados por meio da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery

Asberg de acordo com S.A. Montgomery *et al.*, British Journal de Psychiatry, 1979, **134**: 382-389.

A invenção relaciona-se além disso com a utilização para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia em que o sal farmacologicamente aceitável é o cloridrato de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina.

Adicionalmente, a invenção relaciona-se com a utilização de uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido para o tratamento de patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia.

Assim a invenção fornece uma preparação farmacêutica para o tratamento de patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia caracterizada por conter pelo menos a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de acordo com a invenção são administrados preferencialmente em analogia com outras preparações disponíveis comercialmente conhecidas para o tratamento de patologias alimentares e/ou obesidade e/ou anorexia (e.g., fluoxetina, fluvoxamina), preferencialmente em doses de entre aproximadamente 0,1 e 500 mg, em particular entre 5 e 300 mg por unidade de dose. A dose diária está

preferencialmente entre aproximadamente 0,01 e 10 mg/kg de peso corporal.

Contudo, a dose específica para cada paciente depende de todos os tipos de factores, por exemplo da actividade do composto específico empregue, da idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, da dieta, do tempo e via de administração, da taxa de excreção, combinação da substância farmacêutica e gravidade da patologia particular com a qual a terapia se relaciona. É preferida a administração oral, mas também podem ser utilizadas vias de administração perorais (e.g., intravenosa ou transdérmica).

Todas as preparações farmacêuticas usadas no tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade, demência, patologias relacionadas com a substância, disfunções sexuais, patologias alimentares, obesidade, ou anorexia podem ser usadas como farmacêuticos em medicina humana ou veterinária.

Um processo para o fabrico de uma preparação farmacêutica utilizada para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade, demência, patologias relacionadas com a substância, disfunções sexuais, patologias alimentares, obesidade, ou anorexia é caracterizado por a 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis ser convertida numa forma de dosagem apropriada juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido.

Os excipientes adequados são substâncias orgânicas ou inorgânicas que são apropriadas para administração entérica (e.g., oral), parentérica ou tópica e que não reagem com a

1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um dos seus sais compatíveis biologicamente, por exemplo água, óleos vegetais, álcoois benzílicos, alcilenoglicóis, polietilenoglicóis, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tais como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, glicerina. As formas que são utilizadas para administração oral são, em particular, comprimidos, pílulas, comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas, pós, grânulos, xaropes, líquidos ou gotas, as formas para administração rectal são, em particular supositórios, as formas para administração parentérica são, em particular, solventes, preferencialmente soluções oleosas ou aquosas, além disso, emulsões ou implantes, e as formas para administração tópica são emplastros transdérmicos, unguentos, cremes ou pós. A 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina e/ou um seu sal farmaceuticamente aceitável pode também ser liofilizada e os liofilizados resultantes usados por exemplo para a preparação de produtos injectáveis. As preparações mencionadas acima podem estar na forma esterilizada e /ou compreender auxiliares tais como deslizantes, conservantes, estabilizantes e/ou agentes humidificantes, emulsionantes, sais para modificação da pressão osmótica, substâncias tampão, corantes, aromatizantes e/ou outros componentes activos, e.g., uma ou mais vitaminas. As preparações podem, se desejado, ser concebidas para originar a libertação lenta de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal compatível biologicamente.

Os exemplos que se seguem relacionam-se com produtos farmacêuticos:

Exemplo A: Vials

Uma solução de 100 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável e 5 g de hidrogenofosfato dissódico em 3 l de água bi-destilada é levada até pH 6,5 com ácido clorídrico 2 N, esterilizada por filtração, colocada nos vials, liofilizada sob condições estéreis e selada de forma estéril. Cada vial comprehende 5 mg de componente activo.

Exemplo B: Supositórios

Uma mistura de 20 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável é fundida com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau, e a mistura é colocada em moldes e deixada arrefecer. Cada supositório comprehende 20 mg de componente activo.

Exemplo C: Solução

É preparada uma solução a partir de 1 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcónio em 940 ml de água bi-destilada. O pH é levado até 6,8, e a solução é perfeita a 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser usada na forma de gotas oculares.

Exemplo D: Unguento

500 mg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável são misturados com 99,5 g de vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

Uma mistura de 1 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou 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 comprimido da maneira habitual de tal forma que cada comprimido comprehende 10 mg de componente activo.

Exemplo F: Comprimido revestidos com açúcar

Uma mistura é comprimida de forma análoga à do Exemplo E, e os comprimidos são subsequentemente revestidos da maneira habitual com um revestimento de sacarose, amido de batata, talco, goma adragante e corante.

Exemplo G: Cápsulas

2 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável são cheios em cápsulas de gelatina da maneira habitual de modo que cada cápsula comprehende 20 mg do componente activo.

Exemplo H: Ampolas

Uma solução de 1 kg de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável em 60 l de água bi-destilada é esterilizada por filtração, colocada em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada de forma estéril. Cada ampola comprehende 10 mg de componente activo.

Exemplo I: Aerossol para inalação

14 g de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável são dissolvidos em 10 l de solução de NaCl

isotónica, e a solução é colocada em contentores de vaporização operados por bombas disponíveis comercialmente. A solução pode ser vaporizada na boca ou nariz. Uma actuação (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a uma dose de aproximadamente 0,14 mg.

Lisboa, 20 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias do sub-tipo ansiedade seleccionadas da patologia do sub-tipo pânico com ou sem agorafobia, agorafobia, patologias de espectro obsessivo-compulsivo, fobia social, patologia de tensão pós-traumática, indicação de tensão aguda e/ou patologia de ansiedade generalizada.
2. Utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de demência.
3. Utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias relacionadas com a substância, em que as substâncias são seleccionadas do grupo álcool, anfetamina, canabis, alucinogéno cocaína, opióide, fenciclidina, nicotina e/ou tabaco.
4. Utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de disfunções sexuais.
5. Utilização de 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamoil-benzofuran-5-il)-piperazina ou um seu sal fisiologicamente aceitável, para o fabrico de um

medicamento para o tratamento de patologias alimentares, anorexia ou obesidade.

Lisboa, 20 de Novembro de 2006