

(11) Número de Publicação: **PT 1642576 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4035 (2007.10) **A61P 25/22**
(2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.04.16**

(30) Prioridade(s): **2001.04.30 US 287545 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.04.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.24**
098/2009

(73) Titular(es):

INDEVUS PHARMACEUTICALS, INC.
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 200 LEXINGTON,
MA 02421-7966 **US**

(72) Inventor(es):

CATHYRN MONTGOMERY CLARY **US**
SEAN DAVID DONEVAN **US**
PERRY STEVEN EISMAN **US**
RICHARD J. KAVOUSSI **US**
LYOU-FU MA **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROLE PARA COMBATE DA ANSIEDADE**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Utilização de derivados de pirrole para combate da ansiedade"

Referência relacionada com o pedido de patente

Este pedido de patente reivindica prioridade sobre o Pedido de Patente Provisório U.S. No. 60/287545 apresentado em 30 de Abril de 2001.

Domínio do invento

O presente invento proporciona composições para tratar desordens de ansiedade social.

Antecedentes do invento

O composto (+)-2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona, também designada como pagoclona, é um ligando do receptor GABA (ácido gama-aminobutírico) que está presentemente a ser avaliado em estudos clínicos humanos para o tratamento de desordens de ansiedade generalizada e desordens de pânico.

O composto 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona é um metabolito hidroxi da pagoclona que mostra actividade GABA e que pode ser utilizado para tratar desordens de ansiedade generalizada e desordens de pânico. Este composto é descrito e a sua preparação e a preparação de cada enantiómero é mostrada na patente U.S. Número 5494915.

A patente U.S. Número 4960779, concedida em 2 de Outubro de 1990, refere-se a derivados de pirrole e a composições compreendendo derivados de pirrole, incluindo pagoclona e a métodos para produzir um efeito terapêutico ansiolítico, hipnótico, anti-convulsivo, anti-epiléptico ou relaxante muscular que comprehende a administração de um derivado de pirrole.

O presente invento refere-se à utilização de derivados de pirrole, pagoclona ou um o metabolito hidroxi da pagoclona,

2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona, para tratar desordens de ansiedade social.

O GABA é um neurotransmissor que actua nos receptores GABA. Foram identificados dois tipos principais de receptores GABA, como GABAA e GABAB. O GABAA é um canal dos iões cloreto com porta GABA, enquanto que o GABAB é um receptor ligado à proteína G. O presente invento refere-se a compostos que actuam no receptor GABAA.

Sumário do invento

O presente invento proporciona uma composição para tratar desordens de ansiedade social compreendendo a 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável.

Noutra concretização preferida dos métodos, o composto é (+)-2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável.

Ainda noutra concretização dos métodos, o composto é 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável.

Ainda noutra concretização dos métodos, para além do composto I reivindicado ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável, é administrado ao doente um composto adicional que é um agonista de GABA.

Descrição detalhada do invento

O presente invento proporciona composições para tratar desordens de ansiedade social, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com as reivindicações que é um ligando GABAA. Preferivelmente, o composto é um agonista de GABAA e, mais preferivelmente, é um agonista parcial de GABAA.

Numa concretização preferida, o composto de Fórmula I é (+)-2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona. Noutra concretização preferida, o composto de Fórmula I é 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-5-hexen-1-il)-1-isoindolinona ou um isómero óptico ou sal farmaceuticamente aceitável. Noutra concretização preferida, o composto de Fórmula I é 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um isómero óptico ou sal farmaceuticamente aceitável.

A desordem obsessiva-compulsiva é caracterizada por ideias, imagens ou impulsos intrusivos, não desejados, recorrentes e por forte necessidade de fazer algo para diminuir o desconforto provocado pelas ideias, imagens ou impulsos. Os presentes tratamentos incluem os inibidores de reassimilação de serotonina selectivos (SSRIs), tais como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. A clomipramina e outros antidepressivos tricíclicos têm sido também utilizados.

As desordens de stress pós-traumático ocorrem quando um doente repete a experiência de um evento traumático que tenha ocorrido, repetição da experiência essa que provoca medo intenso, sensação de desamparo, horror e resulta no evitar de estímulos associados ao trauma. Os presentes tratamentos para as desordens de stress pós-traumático incluem antidepressivos, tais como os SSRIs ou inibidores da monoamina oxidase ou ansiolíticos.

A desordem da ansiedade social é também designada como fobia social e é caracterizada por uma ansiedade que resulta de situações sociais ou de situações baseadas no desempenho. Um doente possuindo uma desordem de ansiedade social fica desconfortável em situações sociais em geral e pode evitar situações sociais para reduzir a ansiedade associada.

A desordem de somatização é uma perturbação psiquiátrica aguda crónica caracterizada por muitas queixas recorrentes clinicamente significativas, incluindo dor ou sintomas gastrointestinais, sexuais ou neurológicos que não podem ser explicados por um problema físico.

A fobia social específica é uma desordem em que um doente evita uma situação social específica. Esta desordem pode ser contrastada com a desordem de ansiedade social porque a ansiedade do doente pode ser atribuída a uma situação específica social ou baseada no desempenho, em vez de situações sociais ou baseadas no desempenho em geral. Por exemplo, o doente pode ficar incaracteristicamente ansioso relativamente a falar em público.

O transtorno disfórico pré-menstrual é caracterizado por fortes alterações do humor e sintomas físicos que interferem com o dia-a-dia, incluindo interferências nas relações com os amigos e a família. Tipicamente, os sintomas aparecem cerca de uma semana antes e acabam alguns dias depois do início da menstruação. O transtorno disfórico pré-menstrual pode incluir uma combinação de sintomas, tais como a irritabilidade, perda de humor, ansiedade, perturbações do sono, dificuldade de concentração, explosões de fúria, peito dorido ou inchado. O tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual inclui a utilização de SSRIs.

A ansiedade associada a uma condição médica é uma ansiedade clinicamente significativa que é considerada como sendo devida a uma condição médica. Um exemplo de uma condição médica que pode provocar ansiedade é a doença de Alzheimer. Exemplos de outras condições médicas que provocam ansiedade são o HIV/SIDA e o cancro.

Desordens de ajuste com disposição ansiosa é um tipo de ansiedade que, ao contrário da desordem de stress pós-traumático que resulta em estímulos extremos, resulta em menos estímulos extremos. Os sintomas emocionais e comportamentais são, geralmente, uma resposta a um agente de stress psicossocial identificável.

A distimia, também conhecida como desordem distímica, é uma forma de depressão que começa, tipicamente, na infância ou na adolescência. O doente pode estar ligeiramente deprimido durante um longo período de tempo com depressões mais graves também presentes durante o período de tempo. Um doente possuindo distimia pode ser habitualmente melancólico, pessimista, sem sentido de humor ou incapaz de se divertir. O

doente pode ser também passivo, letárgico, introvertido, séptico, hiperkritico ou queixoso e pode ser auto-crítico, auto-censurável, auto-detactor e preocupado com a inadequação, falha ou eventos negativos. Os SSRIs são o tratamento favorecido, mas antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase têm também sido utilizados para tratar a distimia.

A fobia específica é um medo excessivo ou não razoável, sem justificação aparente de um lugar, coisa ou situação específicos, por exemplo, medo de sangue, multidões, cães, cobras, alturas, viajar em transportes públicos, conduzir um carro, voar, trovoadas, água, etc. Tipicamente, um doente adulto reconhece que o medo é excessivo ou não razoável, mas as crianças podem não reconhecer isto.

A fibromialgia é um grupo de doenças não articulares caracterizados por sensação dolorosa, sensibilidade e rigidez dos músculos, áreas da inserção dos tendões e estruturas de tecidos moles adjacentes. As doenças que compreendem a fibromialgia incluem síndrome da dor miofascial, fibrosite e fibromiosite. A fibromialgia tem sido tratada utilizando antidepressivos tricíclicos, compostos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs) e SSRIs.

As desordens e condições anteriores são bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Métodos de diagnóstico e a descrição destas condições podem ser encontradas em *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders*, Quarta Edição, American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994.

Os termos "tratar", "tratamento" e "tratando" incluem tratamento preventivo (e.g. profilático) e paliativo e o acto de proporcionar tratamento preventivo ou paliativo.

O termo "paciente" significa animais, particularmente mamíferos. Os pacientes preferidos são os humanos.

A frase "um paciente que disso necessite" é um paciente que tem, ou está em risco de ter, uma condição, tal como aqui descrita.

A expressão "saís farmaceuticamente aceitáveis" inclui ambos os saís de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis e os saís catiónicos farmaceuticamente aceitáveis. A expressão "saís catiónicos farmaceuticamente aceitáveis" pretende incluir saís tais como saís de metais alcalinos (e.g. de sódio e de potássio), saís de metais alcalino-terrosos (e.g. cálcio e magnésio), saís de alumínio, saís de amónio, e saís com aminas orgânicas, tais como benzatina (*N,N'*-dibenzil-etenodiamina), colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), benetamina (*N*-benzil-fenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) e procaina. A expressão "saís de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis" pretende incluir saís como os saís cloridrato, bromidrato, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, acetato, succinato, tartarato, citrato, metanossulfonato (mesilato) e *p*-toluenossulfonato (tosilato).

Os saís de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos deste invento podem ser formados pelo próprio composto, ou de qualquer um dos seus ésteres e incluem os saís farmaceuticamente aceitáveis que são frequentemente utilizados na química farmacêutica. Por exemplo, podem ser formados saís com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácidos sulfónicos incluindo agentes, tais como os ácidos naftalenossulfónico, metanossulfónico e toluenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido pirossulfúrico, ácido metafosfórico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido ftálico, ácido láctico, e similares, muito preferivelmente com ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido maleico, ácido acético ou ácido propiónico.

Os saís de compostos básicos podem ser formados por reacção do composto com um ácido adequado. Os saís são, tipicamente, formados com elevados rendimentos a temperaturas moderadas e, frequentemente, são preparados por isolamento do composto a partir de uma lavagem acídica adequada como passo final da síntese. O ácido que forma sal é dissolvido num solvente orgânico adequado ou num solvente orgânico aquoso, tal como um alkanol, cetona ou éster. Por outro lado, se um

composto for desejado na sua forma de base livre, este pode ser isolado a partir de um passo de lavagem final básico. Uma técnica preferida para preparar cloridratos é o de dissolver a base livre num solvente adequado e secar bem a solução, tal como com peneiros moleculares, antes de borbulhar ácido clorídrico gasoso nesta. Será também reconhecido que é possível administrar formas amorfas dos compostos.

Um especialista na matéria reconhecerá que certos compostos deste invento conterão um ou mais átomos que podem estar numa configuração estereoquímica, tautomérica ou geométrica particular, dando origem a estereoisómeros, tautómeros e isómeros configuracionais. Todos os tais tautómeros e isómeros e misturas destes estão incluídos neste invento. Hidratos e solvatos dos compostos deste invento estão também incluídos.

O presente invento inclui também compostos isotopicamente marcados, que são estruturalmente idênticos aos descritos atrás, mas devido ao facto de um ou mais átomos serem substituídos com um átomo possuindo uma massa atómica ou um número de massa diferente da massa atómica ou do número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos do invento incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Compostos do presente invento e sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos que contêm os isótopos atrás mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos que estão no domínio deste invento. Certos compostos do presente invento marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles em que os isótopos radioactivos, tais como ^3H e ^{14}C , estão incorporados, são úteis em ensaios de distribuição no tecido de fármaco e/ou substrato. Os isótopos de trítio, i.e. ^3H e de carbono 14 i.e. ^{14}C , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério, i.e. ^2H pode originar certas vantagens terapêuticas que resultam em maior estabilidade metabólica, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou menores requisitos de dosagem e, assim, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Os compostos marcados

isotopicamente deste invento podem ser preparados de uma maneira geral utilizando procedimentos conhecidos ou referenciados e substituindo um reagente isotopicamente marcado disponível por um reagente não isotopicamente marcado.

As pessoas competentes na matéria reconhecerão que compostos fisiologicamente activos que possuem grupos hidroxi acessíveis podem ser administrados sob a forma de ésteres farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos deste invento podem ser administrados eficazmente como um éster formado nos grupos hidroxi. É possível ajustar a velocidade ou a duração da acção do composto através de escolhas apropriadas dos grupos éster.

Tal como aqui utilizado, o termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade de composto que é capaz de tratar as condições descritas. A dose específica de um composto administrado de acordo com o invento será, com certeza, determinada pelas circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração e a gravidade da condição a ser tratada.

A dose de um composto deste invento a ser administrada a um sujeito é bastante variável e sujeita ao julgamento do médico assistente. Deve notar-se que pode ser necessário ajustar a dose de um composto quando este é administrado sob a forma de um sal, tal como laurato, cuja porção que forma sal tem um peso molecular apreciável.

As quantidades de dosagem seguintes são para um ser humano médio possuindo um peso de cerca de 65 kg a cerca de 70 kg. Um especialista na matéria será rapidamente capaz de determinar a quantidade de dosagem necessária para um sujeito cujo peso esteja fora da gama dos 65 kg a 70 kg, com base na história médica do sujeito. Todas as doses aqui referidas são doses diárias das formas de base livre ou de ácido. O cálculo da quantidade de dosagem para outras formas das formas de base livre ou de ácido, tais como sais ou hidratos é facilmente concretizado realizando uma razão simples em relação aos pesos moleculares das espécies envolvidas.

A gama geral das quantidades de administração eficazes dos compostos de Fórmula I é de cerca de 0,01 mg/dia até cerca de 20 mg/dia. Uma gama de dosagem preferida é de cerca de 0,05 mg/dia até cerca de 5,0 mg/dia. Uma gama mais preferida é de cerca de 0,3 mg/dia até cerca de 1,2 mg/dia. Com certeza que é, frequentemente, prático administrar a dose diária de um composto em porções, a várias horas do dia. Contudo, em qualquer dado caso, a quantidade de composto administrado dependerá de factores tais como a potência do composto específico, a solubilidade do composto, a formulação utilizada e a via de administração.

Os parágrafos seguintes descrevem exemplos de formulações, dosagens, etc. úteis para animais não humanos. A administração de um composto do presente invento pode ser efectuada oralmente ou não oralmente, por exemplo, por injecção. Uma quantidade de um composto é administrada de forma a que uma dose eficaz seja recebida, geralmente uma dose diária que, quando administrada oralmente a um animal está usualmente entre cerca de 0,01 e cerca de 100 mg/kg de peso corporal, preferivelmente entre cerca de 0,1 e cerca de 50 mg/kg de peso corporal. Convenientemente, a medicação pode ser colocada na água para beber de forma a que a dosagem terapêutica do agente seja ingerida com o fornecimento diário de água. O agente pode ser directamente medido para a água de beber, preferivelmente sob a forma de um líquido, concentrado solúvel em água (tal como uma solução aquosa de um sal solúvel em água). Convenientemente, o ingrediente activo pode ser também directamente adicionado à alimentação, como tal, ou sob a forma de um suplemento de alimentação animal, também referido como pré-mistura ou concentrado. Uma pré-mistura ou concentrado de um agente terapêutico num portador é mais correntemente empregue para a inclusão do agente na alimentação. Portadores adequados são líquidos ou sólidos, como desejado, tais como água, vários alimentos como a alfafa, a soja, óleo de semente de algodão, óleo de linhaça, espiga de milho ou milho, melaços, ureia, ossos e misturas minerais, tais como as correntemente empregues em alimentos para aves de capoeira. Um portador particularmente eficaz é o respectivo próprio alimento animal; ou seja, uma pequena porção de tal alimento. O portador facilita a distribuição uniforme dos materiais activos no alimento acabado com o qual

a pré-mistura é misturada. É importante que o composto seja intensamente misturado na pré-mistura e, subsequentemente, no alimento. A este respeito, o agente pode ser disperso ou dissolvido num veículo oleoso adequado, tal como o óleo de soja, óleo de milho, óleo de semente de algodão e outros do género, ou num solvente orgânico volátil e então misturado com o portador. Será apreciado que as proporções do material activo no concentrado sejam capazes de variar amplamente uma vez que a quantidade de agente no alimento acabado pode ser ajustada misturando a proporção adequada de pré-mistura com o alimento para se obter um nível desejado de agente terapêutico.

Concentrados com elevada potência podem ser misturados pelo produtor do alimento com um portador proteináceo, tal como o óleo de soja ou outros alimentos, tal como descrito atrás, para produzir suplementos concentrados, que são adequados para alimentação directa aos animais. Em tais circunstâncias é permitido que os animais consumam a dieta usual. Alternativamente, tais suplementos concentrados podem ser directamente adicionados ao alimento para produzir um alimento acabado nutricionalmente equilibrado contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com o invento. As misturas são intensamente misturadas através de procedimentos correntes, tais como num misturador de invólucro duplo, para assegurar homogeneidade.

Se o suplemento for utilizado como um revestimento do alimento, este auxilia, do mesmo modo, a assegurar a uniformidade de distribuição do material activo através do revestimento do alimento revestido.

Formulações em pasta podem ser preparadas dispersando o composto activo num óleo farmaceuticamente aceitável, tal como o óleo de amendoim, óleo de sésamo, óleo de milho ou outros do género.

Peletes contendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I podem ser preparados misturando um composto de Fórmula I com um diluente, tal como carbowax, cera de carnaúba e outros do género, e pode ser adicionado um lubrificante, tal como estearato de magnésio ou de cálcio para melhorar o processo de peletização.

É reconhecido que pode ser administrado mais do que um pelete a um animal para se conseguir o nível de dose desejado. Além disso, verificou-se que podem ser também feitos implantes periodicamente durante o período de tratamento animal de modo a manter o agente activo adequado no nível no corpo do animal.

Métodos de formulação são bem conhecidos na arte e são descritos, por exemplo, em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Alphonso R. Genaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). As composições farmacêuticas para utilização no presente invento podem estar sob a forma de soluções ou suspensões líquidas não pirogénicas estéreis, cápsulas revestidas, supositórios, pós liofilizados, emplastros transdérmicos ou outras formas conhecidas na arte.

As cápsulas são preparadas misturando o composto com um diluente adequado e enchendo com a quantidade adequada de mistura nas cápsulas. Os diluentes usuais incluem substâncias inertes em pó, tais como amido de muitos tipos diferentes, celulose em pó, especialmente celulose cristalina e microcristalina, açúcares, tais como a frutose, manitol, e sacarose, farinhas de grão e pós comestíveis semelhantes.

Os comprimidos são preparados por compressão directa, por granulação húmida ou através de granulação seca. As suas formulações incorporam usualmente diluentes, ligantes, lubrificantes e agentes de desintegração assim como o composto. Diluentes típicos incluem, por exemplo, vários tipos de amido, lactose, manitol, caulino, fosfato ou sulfato de potássio, sais inorgânicos, tais como cloreto de sódio e açúcar em pó. Derivados de celulose em pó são também úteis. Ligantes de comprimidos típicos são substâncias tais como amido, gelatina e açúcares, tais como a lactose, frutose, glucose e outros do género. Gomas naturais e sintéticas são também adequadas, incluindo goma arábica, alginatos, metilcelulose, polivinilpirrolidona e outros do género. Polietilenoglicol, etilcelulose e ceras podem também servir como ligantes.

Pode ser necessário um lubrificante numa formulação de comprimido para evitar que o comprimido e os punções se colem ao molde. O lubrificante é escolhido de sólidos deslizantes, tais como talco, estearato de magnésio e de cálcio, ácido esteárico e óleos vegetais hidrogenados.

Agentes de desintegração de comprimidos são substâncias que facilitam a desintegração de um comprimido para libertar um composto quando o comprimido fica húmido. Estes incluem amidos, argilas, celuloses, alginatos e gomas, mais particularmente amidos de milho e de batata, metilcelulose, agar, bentonite, celulose de madeira, esponja natural em pó, resinas de permuta catiónica, ácido algínico, goma de guar, pasta de citrinos e carboximetilcelulose, por exemplo, podem ser utilizados assim como laurilsulfato de sódio.

Os comprimidos são frequentemente revestidos com açúcar como agente de sabor e de revestimento, com agentes protectores com formação de filme para modificar as propriedades de dissolução do comprimido. Os compostos podem ser também formulados como comprimidos mastigáveis, utilizando grandes quantidades de substâncias de sabor agradável, tais como manitol, na formulação, tal como está agora bem estabelecido na arte.

Quando se deseja administrar um composto, tal como um supositório, podem ser utilizadas as bases típicas. A manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, que pode ser modificado por adição de ceras para aumentar ligeiramente o seu ponto de fusão. Bases de supositório miscíveis em água compreendendo, em particular, polietileno-glicóis de vários pesos moleculares são de ampla utilização.

O efeito dos compostos pode ser atrasado ou prolongado através de formulação adequada. Por exemplo, um pelete lentamente solúvel do composto pode ser preparado e incorporado num comprimido ou numa cápsula. A técnica pode também incluir a produção de peletes com várias diferentes velocidades de dissolução e o enchimento das cápsulas com uma mistura de peletes. Os comprimidos ou cápsulas podem ser revestidos com um filme que resiste à dissolução durante um período de tempo previsível. As formulações tópicas podem ser

projectadas para originar uma absorção percutânea retardada e/ou prolongada de um composto. Mesmo as preparações parentéricas podem ter acção prolongada, dissolvendo ou suspendendo o composto em veículos oleosos ou emulsionados que permitem que tenha uma dispersão lenta no soro.

Os compostos reivindicados podem ser utilizados de acordo com o presente invento na forma de um kit compreendendo: A) uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal, isómero óptico ou pró-droga farmaceuticamente aceitável deste; e B) instruções descrevendo a utilização da composição farmacêutica para tratar as desordens de ansiedade social. Nos kits preferidos, o composto é (+)-2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona, ou um sal farmaceuticamente aceitável de 2-(7-cloro-1,8 naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um isómero óptico ou sal farmaceuticamente aceitável.

Um "kit" tal como utilizado no presente pedido de patente inclui um recipiente para conter as composições farmacêuticas e pode também incluir recipientes divididos, tais como um frasco dividido ou uma saqueta dividida. O recipiente pode ter qualquer formato convencional ou forma tal como conhecida na arte que é feita de um material farmaceuticamente aceitável, por exemplo, uma caixa de papel ou de cartão, um frasco ou um vaso de vidro ou de plástico, um saco que se pode voltar a fechar (por exemplo, para conter uma "recarga" de comprimidos para colocar num recipiente diferente) ou uma embalagem de blister com doses individuais para serem pressionadas para fora de acordo com o esquema terapêutico. O recipiente empregue pode depender da exacta forma de dosagem envolvida, por exemplo, uma caixa de cartão convencional não será geralmente utilizada para conter uma suspensão líquida. É exequível que mais do que um recipiente pode ser utilizado em conjunto numa única embalagem para comercializar uma forma de dosagem única. Por exemplo, os comprimidos podem ser contidos num frasco, que por seu lado está contido numa caixa.

Um exemplo de um tal kit é a designada embalagem de blister. As embalagens blister são bem conhecidas na

indústria da embalagem sendo amplamente utilizadas na embalagem de formas de dosagem unitárias (comprimidos, cápsulas, e outros do género). As embalagens blister consistem geralmente de uma folha de um material relativamente rígido coberto com uma película de um material plástico, preferivelmente transparente. Durante o processo de embalamento, formam-se cavidades na película de plástico. As cavidades possuem uma dimensão e uma forma para acomodar os múltiplos comprimidos e/ou cápsulas a serem embalados. A seguir, os comprimidos ou cápsulas são colocados nas concavidades correspondentes e a folha de material relativamente rígido é novamente selada contra a película de plástico na face da película que está oposta à direcção em que as concavidades foram formadas. Como resultado, os comprimidos ou cápsulas são individualmente selados ou colectivamente selados, como desejado, nas concavidades entre a película de plástico e a folha. Preferivelmente, a resistência da folha é tal que os comprimidos ou as cápsulas possam ser removidos da embalagem blister aplicando pressão manualmente nas concavidades formando assim uma abertura na folha no local da concavidade. O comprimido ou a cápsula podem ser removidos através da referida abertura.

Pode ser desejável proporcionar um auxiliar de memória escrito, em que o auxiliar de memória escrito é do tipo que contém informação e/ou instruções para o médico, o farmacêutico ou o doente, e.g. sob a forma de números próximos dos comprimidos ou das cápsulas em que os números correspondem aos dias do regime aos quais os comprimidos ou as cápsulas assim especificados devem ser ingeridos ou um cartão que contém o mesmo tipo de informação. Outro exemplo de um tal auxiliar de memória escrito é um calendário impresso no cartão, e.g. como se segue "Primeira Semana, Segunda-feira, Terça-feira,...etc..." "Segunda Semana, Segunda-feira, Terça-feira,...etc..." Outras variações de auxiliares de memória são facilmente evidentes. Uma "dose diária" pode ser um comprimido ou cápsula único ou vários comprimidos ou cápsulas para serem tomados num dado dia.

Outro kit que pode ser utilizado de acordo com o invento é um dispensador projectado para dispensar as doses diárias uma de cada vez. Preferivelmente, o dispensador está equipado

com um auxiliar de memória, de modo a facilitar ainda mais o respeito do regime. Um exemplo de um tal auxiliar de memória é um contador mecânico que indica o número das doses diárias que foram dispensadas. Outro exemplo de um tal auxiliar de memória é um microchip de memória a pilha com um visor de cristal líquido ou um sinal de lembrança audível que, por exemplo, lê a data da última dose diária que foi tomada e/ou lembra alguém quando é que a próxima dose deve ser tomada.

Os kits e as composições utilizadas de acordo com o presente invento podem também incluir, adicionalmente a um composto de acordo com as reivindicações ou um sal, ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável deste, um ou mais compostos farmaceuticamente activos adicionais que é um agonista do receptor GABAA.

Qualquer agonista de GABA pode ser utilizado como composto adicional nas composições do presente invento. A actividade dos agonistas de GABA podem ser rapidamente determinada através de métodos conhecidos pelos especialistas na matéria, incluindo os procedimentos descritos em Janssens de Verebeke, P. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261 (1982), Loscher, W., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 837-842 (1982), e/ou Phillips, N. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 31, 2257-2261.

Agonistas de GABA preferidos que podem ser preparados através de procedimentos disponíveis na arte, incluem: muscimol, pro gabida, riluzole, baclofeno, gabapentina (Neurotin®), vigabatrina, ácido valpróico, tiagabina (Gabitril®), lamotrigina (Lamictal®), pregabalina, fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), topiramato (Topamax®) ou N-[[3-fluoro-4-(2-propilaminoetoxi)]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indole-3-carboxamida, ou isómeros ópticos ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes agonistas de GABA. Outros agonistas de GABA que podem ser utilizados de acordo com o presente invento incluem os descritos no documento WO 01/14337, que são ligandos selectivos para os receptores GABAA, com elevada afinidade de ligação em relação às subunidades alfa 2 e/ou alfa 3.

Combinações preferidas de compostos das presentes reivindicações ou um sal ou isómero óptico farmaceuticamente

aceitável destes, incluem pagoclona, incluem combinações com gabapentin, pregabalin, fenitoína.

Verifica-se também que a pagoclona pode ser utilizada em combinação com 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável.

No aspecto da combinação das composições do presente invento, o composto reivindicado ou um sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável deste e quaisquer compostos adicionais, podem ser administrados na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas. As formas de dosagem podem ser as mesmas (e.g. ambos comprimidos) ou diferentes. Do mesmo modo, os compostos podem ser administrados em simultâneo ou em tempos diferentes.

Lisboa, 2009-05-15

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto que é 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento curativo, paliativo ou profilático de desordem de ansiedade social.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é (+)-2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal ou isómero óptico farmaceuticamente aceitável, em combinação com um composto adicional para o tratamento de desordem de ansiedade social que é um agonista de GABA, na preparação de um medicamento para o tratamento curativo, paliativo ou profilático de desordem de ansiedade social.

Lisboa, 2009-05-15

RESUMO

"Utilização de derivados de pirrole para combate da ansiedade"

O presente invento proporciona métodos e kits para tratar desordens de ansiedade social, utilizando um composto que é a 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou a 2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-3-(5-metil-5-hidroxi-2-oxo-hexil)-1-isoindolinona ou um sal, isómero óptico ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável deste. O presente invento proporciona também composições que compreendem o referido composto ou um sal, isómero óptico ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável deste e um composto adicional útil para tratar as referidas condições atrás mencionadas.