

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 969 145**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2017 E 20215786 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3838274**

(54) Título: **Derivado de pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina para su uso en el tratamiento de trastornos del CNS**

(30) Prioridad:

**26.01.2016 US 201662287264 P
29.12.2016 US 201662440130 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.05.2024

(73) Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US**

(72) Inventor/es:

**LI, PENG y
YAO, WEI**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 969 145 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina para su uso en el tratamiento de trastornos del CNS

Campo de la invención

La invención se refiere a una gamma-carbolina fusionada con heterociclos sustituidos particulares, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de un grupo que consiste en ansiedad, depresión, depresión refractaria, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, psicosis, esquizofrenia, drogodependencia, dependencia del alcohol, abstinencia por dependencia de drogas y abstinencia por dependencia del alcohol.

Antecedentes de la invención

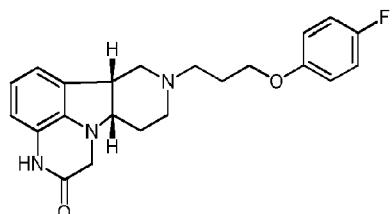
Se sabe que las gammacarbolinas fusionadas con heterociclos sustituidos son agonistas o antagonistas de los receptores de 5-HT₂, particularmente los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Estos compuestos se han descrito en los documentos de Patente U.S. Pat. No. 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; U.S. RE39680, y U.S. RE39679, como nuevos compuestos útiles para el tratamiento de trastornos asociados con la modulación del receptor de 5-HT_{2A} tales como obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas con dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal y obesidad. Los documentos de Patente PCT/US08/03340 (WO 2008/112280) y la solicitud de Patente U.S. Application Serial No. 10/786,935 también describen métodos para preparar gamma-carbolinas fusionadas con heterociclos sustituidos y los usos de estas gamma-carbolinas como agonistas y antagonistas de serotonina útiles para el control y prevención de trastornos del sistema nervioso central tales como el comportamiento adictivo y los trastornos del sueño.

Además, el documento de Patente WO/2009/145900 describe el uso de gamma-carbolinas fusionadas con heterociclos sustituidos particulares para el tratamiento de una combinación de psicosis y trastornos depresivos, así como trastornos del sueño, depresivos y/o del estado de ánimo en pacientes con psicosis o enfermedad de Parkinson. Además de los trastornos asociados con la psicosis y/o la depresión, esta solicitud de Patente describe y reivindica el uso de estos compuestos en dosis bajas para antagonizar selectivamente los receptores de 5-HT_{2A} sin afectar o afectar mínimamente a los receptores de dopamina D₂, por lo que es útil para el tratamiento de los trastornos del sueño sin los efectos secundarios de las vías de la dopamina D₂ o efectos secundarios de otras vías (por ejemplo, los receptores de GABA_A) asociados con agentes sedantes-hipnóticos convencionales (por ejemplo, benzodiazepinas) que incluyen, pero no se limitan a, el desarrollo de dependencia de drogas, hipotonía muscular, debilidad, dolor de cabeza, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, diarrea, dolores articulares y dolores en el pecho. El documento de Patente WO 2009/114181 también describe métodos para preparar cristales de la sal de adición de ácido toluensulfónico de estas gamma-carbolinas fusionadas con heterociclos sustituidos.

Compendio de la invención

La invención se define únicamente en las reivindicaciones adjuntas. En adelante, los términos "divulgación" y "presente divulgación" no significan "invención". La divulgación proporciona nuevos compuestos que tienen un nuevo perfil de unión al receptor, que se unen a los receptores de 5-HT_{2A}, D₁ y μ-opiáceos. El perfil farmacológico único de estos compuestos, incluyendo el antagonismo de 5-HT_{2A}, la actividad de D₁ y el antagonismo de la morfina, hace que los compuestos sean útiles para tratar una variedad de trastornos por uso de sustancias y trastornos psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad, trastornos del sueño, psicosis o demencia, como se describe con más detalle en la presente memoria, incluyendo el tratamiento de pacientes que padecen un trastorno por uso de sustancias y un trastorno psiquiátrico coexistente.

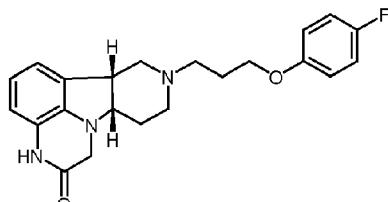
Por lo tanto, la presente divulgación proporciona Compuestos de Fórmula I que son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos del sistema nervioso central. En un primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula:



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo, en forma libre aislada o purificada o de sal, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, en una mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho compuesto o composición; en el que dicho

trastorno se selecciona del grupo que consiste en ansiedad, depresión, depresión refractaria, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, psicosis, esquizofrenia, dependencia de drogas, dependencia de alcohol, abstinencia de dependencia de drogas y abstinencia de dependencia de alcohol.

La presente divulgación proporciona el compuesto



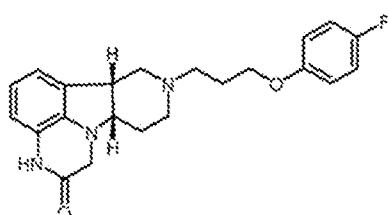
5

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable en una mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso como se define anteriormente. La presente divulgación proporciona realizaciones ejemplares adicionales del Compuesto para su uso como se define anteriormente, que incluyen:

- 10 5.1 El compuesto para su uso como se define anteriormente, en el que la sal es una sal de adición de ácido seleccionada de clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares;
- 15 5.2 El compuesto para su uso como se define anteriormente, en el que la sal es una sal de adición de ácido fumárico;
- 15 5.3 El compuesto para su uso como se define anteriormente, en el que la sal es una sal de adición de ácido fosfórico;
- 20 5.4 El compuesto para su uso como se define anteriormente, en el que la sal es una sal de adición de ácido toluensulfónico;
- 25 5.5 Uno cualquiera de 5.1 - 5.4 en donde la sal está en forma sólida.

20 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central que comprende administrar a un paciente que necesita dicho compuesto o composición;

25 en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en ansiedad, depresión, depresión refractaria, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, psicosis, esquizofrenia, dependencia de drogas, dependencia de alcohol, abstinencia de dependencia de drogas y abstinencia de dependencia de alcohol que comprende un compuesto de la fórmula



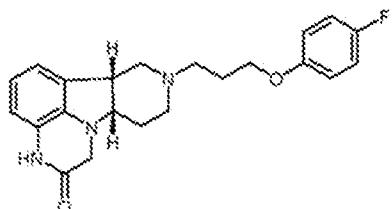
para su uso como se define anteriormente en una mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el Compuesto está en forma sólida;

30 En una realización, el Compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable como se describe para los Compuestos 5.1-5.5;

En una realización adicional, las Composiciones Farmacéuticas de la presente divulgación son para una formulación de liberación sostenida o retardada, por ejemplo, de depósito. En una realización, la formulación de depósito es la Composición Farmacéutica como se define anteriormente, preferiblemente en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, que proporciona una liberación sostenida o retardada como un depósito inyectable.

35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, que es la Composición Farmacéutica como se define anteriormente, en la que el Compuesto de Fórmula



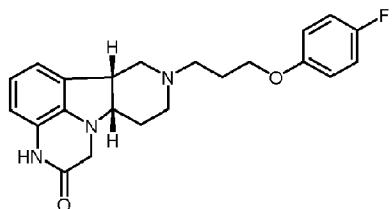
está en una matriz polimérica. En una realización, el Compuesto de la presente divulgación se dispersa o disuelve dentro de la matriz polimérica. En una realización adicional, la matriz polimérica comprende polímeros estándar usados en formulaciones de depósito tales como polímeros seleccionados de un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo, o un polímero de un alfa-cianoacrilato de alquilo, un oxalato de polialquíleno, un poliortoéster, un policarbonato, un poliortocarbonato, un poliaminoácido, un éster de ácido hialurónico y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el polímero se selecciona de un grupo que consiste en polilactida, poli(d,L-lactida, poliglicolida, polímero PLGA 50:50, PLGA 85:15 y PLGA 90:10. En otra realización, el polímero se selecciona de polí(ácido glicólico), poli-D,L-ácido láctico, poli-L-ácido láctico, copolímeros de los anteriores, polí(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli (ortocarbonatos), poli(acetales), polí(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como mono y diestearato de glicerol, y similares. En una realización preferida, la matriz polimérica comprende poli(d,L-lactida-co-glicolida).

En una realización de cada uno de los ejemplos anteriores de la Composición Farmacéutica como se define anteriormente, la matriz polimérica comprende una poli(d,L-lactida-co-glicolida).

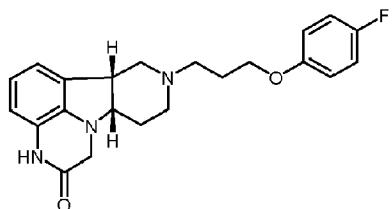
Las Composiciones (Farmacéuticas) son particularmente útiles para la liberación sostenida o retardada, en donde el Compuesto de la presente divulgación se libera tras la degradación de la matriz polimérica. Estas Composiciones se pueden formular para la liberación controlada y/o sostenida de los Compuestos de la presente divulgación (por ejemplo, como una composición de depósito) durante un período de hasta 180 días, por ejemplo, desde aproximadamente 14 hasta aproximadamente 30 hasta aproximadamente 180 días. Por ejemplo, la matriz polimérica se puede degradar y liberar los Compuestos de la presente divulgación durante un período de aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días. En otro ejemplo, la matriz polimérica se puede degradar y liberar los Compuestos de la presente divulgación durante un período de aproximadamente 120 o aproximadamente 180 días.

En otra realización más, las Composiciones Farmacéuticas de la presente divulgación, por ejemplo, la composición de depósito de la presente divulgación, se formula para administración mediante inyección.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona los Compuestos de

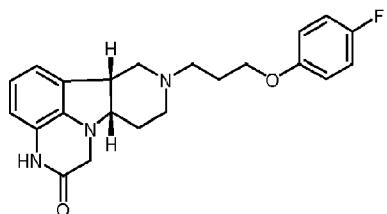


para su uso como se describe anteriormente en la presente memoria, en un sistema de administración oral de liberación con control osmótico (OROS), que se describe en los documentos de Patente WO 2000/35419 y EP 1 539 115 (U.S. Pub. No. 2009/0202631). Por lo tanto, en una realización de un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición o dispositivo farmacéutico que comprende (a) una cápsula de gelatina que contiene un Compuesto de Fórmula



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o una Composición Farmacéutica de la presente divulgación, como se describe anteriormente en la presente memoria; (b) una pared multicapa superpuesta a la cápsula de gelatina que comprende, en orden hacia afuera desde la cápsula: (i) una capa de barrera, (ii) una capa expandible y (iii) una capa semipermeable; y (c) y un orificio formado o formable a través de la pared. (Composición P. 1)

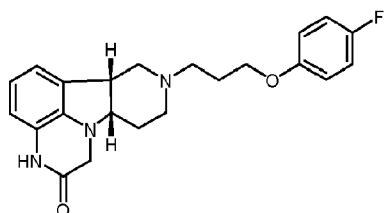
En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el Compuesto de Fórmula



- 5 o una Composición Farmacéutica de la presente divulgación en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable estando la cápsula de gelatina rodeada por una pared compuesta que comprende una capa de barrera en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expandible en contacto con la capa de barrera, una capa semipermeable que abarca la capa expandible, y un orificio de salida formado o formable en la pared.

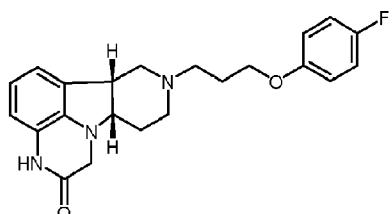
(Composición P.2)

- 10 En otra realización más, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el Compuesto de Fórmula



- 15 o una Composición Farmacéutica de la presente divulgación en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, estando rodeada la cápsula de gelatina por una pared compuesta que comprende una capa de barrera en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expandible en contacto con la capa de barrera, una capa semipermeable que abarca la capa expandible, y un orificio de salida formado o formable en la pared, en donde la capa de barrera forma una junta entre la capa expandible y el entorno en el orificio de salida. (Composición P.3)

En otra realización más, la presente divulgación proporciona una composición que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el Compuesto de Fórmula

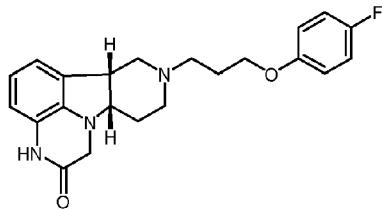


- 20 o una Composición Farmacéutica de la presente divulgación, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, estando rodeada la cápsula de gelatina por una capa de barrera en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expandible en contacto con una porción de la capa de barrera, una capa semipermeable que abarca al menos la capa expandible, y un orificio de salida formado o formable en la forma de dosificación que se extiende desde la superficie externa de la cápsula de gelatina hasta el entorno de uso. (Composición P.4). La capa expandible puede formarse en una o más secciones discretas, tales como, por ejemplo, dos secciones localizadas en lados o extremos opuestos de la cápsula de gelatina.

- 25 En una realización particular, el Compuesto de la presente divulgación en el Sistema de administración oral de liberación con control osmótico (es decir, en la Composición P.1-P.4) está en una formulación líquida, cuya formulación puede ser un agente activo líquido puro, un agente activo líquido en una solución, suspensión, emulsión o composición autoemulsionante o similar.

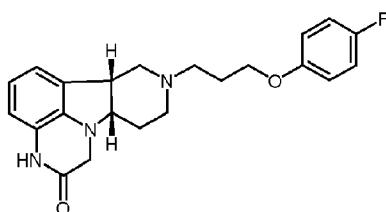
Más información sobre la composición del sistema de administración oral de liberación con control osmótico, incluyendo las características de la cápsula de gelatina, la capa de barrera, una capa expandible, una capa semipermeable; y el orificio se puede encontrar en el documento de Patente WO 2000/35419.

- 30 35 Otro Sistema de administración oral de liberación con control osmótico para el Compuesto de Fórmula



o la Composición Farmacéutica de la presente divulgación se puede encontrar en el documento de Patente EP 1 539 115 (U.S. Pub. No. 2009/0202631. Por lo tanto, en otra realización, la presente divulgación proporciona una composición o dispositivo que comprende (a) dos o más capas, comprendiendo dichas dos o más capas una primera capa y una segunda capa, dicha primera capa comprende el Compuesto de Fórmula

5



et seq., en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una Composición Farmacéutica como se describe anteriormente en la presente memoria dicha segunda capa comprende un polímero; (b) una pared exterior que rodea dichas dos o más capas; y (c) un orificio en dicha pared exterior. (Composición P.5)

- 10 La composición P.5 utiliza preferiblemente una membrana semipermeable que rodea un núcleo de tres capas: en estas realizaciones, la primera capa se denomina como primera capa del fármaco y contiene bajas cantidades de fármaco y un agente osmótico tal como la sal, la capa intermedia denominada como segunda capa del fármaco contiene mayores cantidades de fármaco, excipientes y sin sal; y la tercera capa, denominada como capa de empuje, contiene agentes osmóticos y ningún fármaco. Se perfora al menos un orificio a través de la membrana en el extremo de la primera capa del fármaco del comprimido en forma de cápsula. (Composición P.6)
- 15

La composición P.5 o P.6 puede comprender una membrana que define un compartimento, rodeando la membrana una subcapa protectora interior, al menos un orificio de salida formado o formable en el mismo y siendo al menos una parte de la membrana semipermeable; una capa expansible localizada dentro del compartimiento alejada del orificio de salida y en comunicación fluida con la porción semipermeable de la membrana; una primera capa del fármaco localizada junto al orificio de salida; y una segunda capa de fármaco localizada dentro del compartimento entre la primera capa del fármaco y la capa expandible, comprendiendo las capas del fármaco el Compuesto de la presente divulgación en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dependiendo de la viscosidad relativa de la primera capa del fármaco y la segunda capa del fármaco, se obtienen diferentes perfiles de liberación. Es imperativo identificar la viscosidad óptima para cada capa. En la presente invención, la viscosidad se modula mediante la adición de sal, cloruro de sodio. El perfil de administración desde el núcleo depende del peso, la formulación y el grosor de cada una de las capas del fármaco.

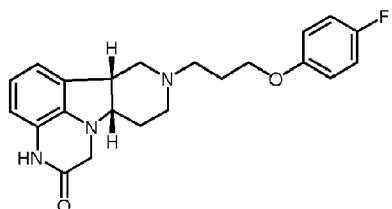
(Composición P.7)

- En una realización particular, la presente divulgación proporciona la Composición P.7 en donde la primera capa del fármaco comprende sal y la segunda capa de fármaco no contiene sal. La Composición P.5-P.7 puede comprender opcionalmente una capa promotora de flujo entre la membrana y las capas del fármaco.
- 30

Las composiciones P.1-P.7 generalmente se denominarán Composición del Sistema de administración oral de liberación con control osmótico.

- Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante los mismos.
- 35

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método (Método 1) para el tratamiento o profilaxis de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que lo necesita un Compuesto de Fórmula



o una Composición Farmacéutica como se define anteriormente.

En una realización, en la que la cantidad eficaz es de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg;

5 En una realización, en la que la cantidad eficaz es de 1 mg a 100 mg por día, preferiblemente de 2,5 mg a 50 mg por día;

10 Los trastornos por uso de sustancias y los trastornos inducidos por sustancias son las dos categorías de trastornos relacionados con sustancias definidos en la quinta edición del DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Un trastorno por uso de sustancias es un patrón de síntomas que resultan del uso de una sustancia que el individuo continúa tomando, a pesar de experimentar problemas como resultado. Un trastorno inducido por sustancias es un trastorno inducido por el uso de la sustancia. Los trastornos inducidos por sustancias incluyen intoxicación, abstinencia, trastornos mentales inducidos por sustancias, incluyendo la psicosis inducida por sustancias, trastornos bipolares y relacionados inducidos por sustancias, trastornos depresivos inducidos por sustancias, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados inducidos por sustancias, trastornos del sueño inducidos por sustancias, disfunciones sexuales inducidas por sustancias, delirio inducido por sustancias y trastornos neurocognitivos inducidos por sustancias.

15 El DSM-V incluye criterios para clasificar un trastorno por uso de sustancias como leve, moderado o grave. En algunas realizaciones de los métodos descritos en la presente memoria, el trastorno por uso de sustancias se selecciona de un trastorno por uso de sustancias leve, un trastorno por uso de sustancias moderado o un trastorno por uso de sustancias grave. En algunas realizaciones, el trastorno por uso de sustancias es un trastorno por uso de sustancias leve. En algunas realizaciones, el trastorno por uso de sustancias es un trastorno por uso de sustancias moderado. En algunas realizaciones, el trastorno por uso de sustancias es un trastorno por uso de sustancias grave.

20 La ansiedad es un trastorno co-mórbido altamente prevalente en pacientes que se someten a tratamiento por uso o abuso de sustancias. Un tratamiento común para el trastorno por abuso de sustancias es la combinación del agonista opioide parcial buprenorfina con el antagonista opioide naloxona, pero ninguno de estos fármacos tiene ningún efecto significativo sobre la ansiedad, conduciendo así al resultado común de que un tercer fármaco, tal como un agente ansiolítico de la clase de la benzodiacepina. Esto dificulta los regímenes de tratamiento y el cumplimiento del paciente. Por el contrario, los Compuestos de la presente divulgación proporcionan antagonismo de opiáceos junto con antagonismo de serotonina y modulación de dopamina. Esto puede dar como resultado una mejora significativa del tratamiento de pacientes con trastorno por uso o abuso de sustancias concomitantes con ansiedad.

25 30 Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método como se define anteriormente, en donde el trastorno del sistema nervioso central es una adicción a sustancias, trastornos por uso de sustancias y/o trastornos inducidos por sustancias, o un trastorno por uso de sustancias, por ejemplo, en un paciente que padece síntomas de ansiedad o que es diagnosticado con ansiedad como un trastorno co-mórbido, o como un trastorno residual, en donde el método no comprende la administración adicional de un agente ansiolítico, tal como una benzodiazepina. Las benzodiazepinas son compuestos moduladores de GABA.

35 En otra realización más, la presente divulgación proporciona uno cualquiera de los Métodos como se describe anteriormente en la presente memoria, en los que el trastorno es esquizofrenia.

40 45 En otra realización más, la presente divulgación proporciona uno cualquiera de los Métodos como se describe anteriormente, en donde la Composición de Depósito de la presente divulgación o la Composición (Farmacéutica), se administra para la liberación controlada y/o sostenida de los Compuestos de la presente divulgación durante un período de aproximadamente 14 días, de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 días, preferiblemente durante el período de aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días. La liberación controlada y/o sostenida es particularmente útil para evitar la interrupción prematura de la terapia, particularmente para la terapia con fármacos antipsicóticos donde el incumplimiento o la no adherencia a los regímenes de medicación es un incidente común.

50 En otra realización más, la presente divulgación proporciona uno cualquiera de los Métodos como se define anteriormente, en donde la Composición de Depósito de la presente divulgación se administra para una liberación controlada y/o sostenida de los Compuestos de la presente divulgación durante un período de tiempo.

Los Compuestos de la presente divulgación, las Composiciones Farmacéuticas de la presente divulgación o las Composiciones de Depósito de la presente divulgación se pueden usar en combinación con un segundo agente

terapéutico, particularmente en dosis más bajas que cuando los agentes individuales se usan como una monoterapia para potenciar las actividades terapéuticas de los agentes combinados sin provocar los efectos secundarios no deseados que se producen comúnmente en la monoterapia convencional. Por lo tanto, los Compuestos de la presente divulgación pueden administrarse simultánea, secuencial o contemporáneamente con otros agentes antidepresivos, 5 antipsicóticos, otros agentes hipnóticos y/o agentes utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson o los trastornos del estado de ánimo. En otro ejemplo, los efectos secundarios pueden reducirse o minimizarse administrando un Compuesto de la presente divulgación en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos en forma libre o de sal, en donde las dosis de (i) el segundo o los segundos agentes terapéuticos o (ii) tanto el Compuesto de la 10 presente divulgación como los segundos agentes terapéuticos son más bajas que si los agentes/compuestos se administraran como monoterapia. En una realización particular, los Compuestos de la presente divulgación son útiles para tratar la discinesia en un paciente que recibe medicamentos dopaminérgicos, por ejemplo, seleccionados de levodopa y adyuvantes de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, tal como los utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un Método, como se define anteriormente, que 15 comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados de compuestos que modulan la actividad de GABA (por ejemplo, potencian la actividad y facilitan la transmisión de GABA), un agonista de GABA-B, un modulador de 5-HT (por ejemplo, un agonista de 5-HT_{1A}, un antagonista de 5-HT_{2A}, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, etc.), un agonista de melatonina, un modulador del canal iónico (por ejemplo, bloqueante), un antagonista/inhibidor de la recaptación de 20 serotonina-2 (SARIs), un antagonista del receptor de orexina, un agonista o antagonista de H3, un agonista o antagonista noradrenérgico, un agonista de la galanina, un antagonista de la CRH, una hormona del crecimiento humana, un agonista de la hormona del crecimiento, un estrógeno, un agonista de estrógeno, un fármaco de neuroquinina-1, un antidepresivo y un agonista opiáceo y/o un agonista opiáceo parcial y un agente antipsicótico, por ejemplo, un agente antipsicótico atípico, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona el Método I-A o II-A como sigue, que además 25 comprenden uno o más agentes terapéuticos.

3.1 El Método I-A o II-A, en donde el (los) agente(s) terapéuticos son compuestos que modulan la actividad de GABA (por ejemplo, potencia la actividad y facilita la transmisión de GABA);

3.2 El Método IA o II-A o 0, en donde el compuesto GABA se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, 30 lorazepam, midazolam, nitazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) y estazolam;

3.3 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un antagonista de 5HT_{2A} adicional;

3.4 El Método IA o II-A o 0, en donde dicho antagonista adicional de 5HT_{2A} se selecciona de uno o más de ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, France), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, 35 France), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA) y AVE8488 (Sanofi-Aventis, France);

3.5 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista de melatonina;

3.6 El Método IA o II-A o 0, en donde el agonista de melatonina se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de melatonina, ramelteon (ROZEREM®, Takeda Pharmaceuticals, Japan), VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery) y agomelatina;

40 3.7 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un bloqueante del canal iónico;

3.8 El Método I-A o II-A o 0, en donde dicho bloqueante del canal iónico es uno o más de lamotrigina, gabapentina y pregabalina.

3.9 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un antagonista del receptor de orexina;

45 3.10 El Método I-A o II-A o 0, en donde el antagonista del receptor de orexina se selecciona de un grupo que consiste en orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK), GW649868 (GlaxoSmithKline) y un derivado de benzamida;

3.11 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es el antagonista/inhibidor de la recaptación de serotonina-2 (SARI);

50 3.12 El Método I-A o II-A o 0, en donde el antagonista/inhibidor de la recaptación de serotonina-2 (SARI) se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de Org 50081 (Organon-Netherlands), ritanserina, nefazodona, serzona y trazodona;

3.13 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es el agonista de 5HT_{1A};

- 3.14 El Método I-A o II-A o 0, en donde el agonista de 5HT_{1A} se selecciona de un grupo que consiste en uno o más de repinotan, sarizotan, eptapirona, buspirona y MN-305 (MediciNova, San Diego, CA);
- 3.15 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es el fármaco de neuroquinina-1;
- 3.16 El Método I-A o II-A o 0, en donde el fármaco de neuroquinina-1 es Casopitant (GlaxoSmithKline);
- 5 3.17 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agente antipsicótico;
- 3.18 El Método IA o II-A o 0, en donde el agente antipsicótico se selecciona de un grupo que consiste en clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 10 3.19 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un antidepresivo;
- 3.20 El Método IA o II-A o 0, en donde el antidepresivo se selecciona de amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protriptilina, sertralina, trancipromina, trazodona, trimipramina y venlafaxina;
- 15 3.21 El Método I-A o II-A, 0 o 0, en donde el agente antipsicótico es un agente antipsicótico atípico;
- 3.22 El Método I-A o II-A, o uno cualquiera de 0-0, en donde el agente antipsicótico atípico se selecciona de un grupo que consiste en clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 20 3.23 El Método IA o II-A, en donde el agente terapéutico se selecciona de uno cualquiera de los métodos 0-0, por ejemplo, se selecciona de un grupo que consiste en modafinilo, armodafinilo, doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon, Zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam, ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, France), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, France), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), AVE8488 (Sanofi-Aventis, France), repinotan, sarizotan, eptapirona, buspirona, MN-305 (MediciNova, San Diego, CA), melatonina, ramelteon (ROZEREM®, Takeda Pharmaceuticals, Japan), VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery), agomelatina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK), GW649868 (GlaxoSmithKline), un derivado de benzamida, Org 50081 (Organon-Netherlands), ritanserina, nefazodona, serzona, trazodona, Casopitant (GlaxoSmithKline), amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protriptilina, sertralina, trancipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxamina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 25 3.24 El Método I-A o II-A en donde el agente terapéutico es un agonista de H3;
- 3.25 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un antagonista de H3;
- 3.26 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista o antagonista noradrenérgico;
- 30 3.27 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista de galanina;
- 3.28 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un antagonista de CRH;
- 40 3.29 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es una hormona del crecimiento humana;
- 3.30 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista de la hormona del crecimiento;
- 3.31 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es estrógeno;
- 3.32 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista de estrógenos;
- 3.33 El Método I-A o II-A, en donde el agente terapéutico es un fármaco de neuroquinina-1;
- 45 3.34 El Método IA o II-A, en donde un agente terapéutico se combina con compuestos de Fórmula (I) y el agente terapéutico es un agente anti-Parkinson tal como L-dopa, co-careldopa, duodopa, stalevo, Symmetrel, benztropina, biperideno, bromocriptina, entacapona, pergolida, pramipexol, procyclidina, ropinirol, selegilina y tolcapona;

3.35 El Método IA o II-A, en donde el agente terapéutico es un agonista opiáceo o un agonista opiáceo parcial, por ejemplo, un mu-agonista o un agonista parcial, o un kappa-agonista o un agonista parcial, incluyendo agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, con actividad mu-agonista parcial y actividad kappa-antagonista);

5 3.36 El Método 3.35, en donde el agente terapéutico es buprenorfina, opcionalmente, en donde dicho método no incluye el co-tratamiento con un agente ansiolítico, por ejemplo, un compuesto de GABA o benzodiazepina;

3.37 El Método I-A o II-A, en donde los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse para tratar trastornos del sueño, depresión, psicosis o cualquier combinación de los mismos, en pacientes que padecen las enfermedades enumeradas y/o la enfermedad de Parkinson;

10 3.38 El Método I-A o II-A, en donde el trastorno se selecciona de al menos uno o más de psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, depresión, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño (por ejemplo, mantenimiento del sueño y/o inicio del sueño) o cualquier combinación de trastornos de los mismos;

3.39 Uno cualquiera de los métodos anteriores en los que el trastorno es un trastorno del sueño;

3.40 Uno cualquiera de los métodos anteriores, en donde el trastorno es un trastorno del sueño asociado con psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto de la invención, la combinación de un Compuesto de la presente divulgación y uno o más segundos agentes terapéuticos como se describe en los Métodos IA, II-A o uno cualquiera de los Métodos 3 o 3.1-3.40 se puede administrar como una Composición Farmacéutica o una Composición de Depósito como se describió anteriormente en la presente memoria. Las composiciones de combinación pueden incluir mezclas de los fármacos combinados, así como dos o más composiciones separadas de los fármacos, cuyas composiciones individuales pueden, por ejemplo, co-administrarse juntas a un paciente.

20 En una realización particular, los Métodos IA, II-A, 3 o 3.1-3.40 comprenden administrar a un paciente que lo necesite, un Compuesto de la presente divulgación en combinación con un agente antipsicótico atípico, por ejemplo, un compuesto seleccionado de clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona o paliperidona, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en donde se reduce la dosis del agente antipsicótico atípico y/o se reducen los efectos secundarios.

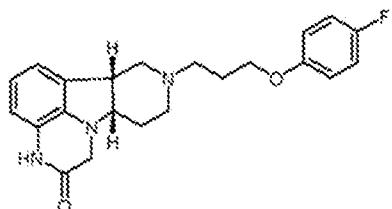
25 En otra realización, los Métodos IA, II-A, 3 o 3.1-3.40 comprenden administrar a un paciente que lo necesite, un Compuesto de la presente divulgación en combinación con un antidepresivo, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protriptilina, sertralina, trancilcipromina, trazodona, trimipramina, o venlafaxina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el antidepresivo se puede utilizar como medicación complementaria además del compuesto de la presente divulgación.

30 En otra realización más, los métodos IA, II-A, 3 o 3.1-3.40 comprenden administrar a un paciente que lo necesite, un Compuesto de la presente divulgación en combinación con un compuesto que modula la actividad de GABA, por ejemplo, un compuesto seleccionado de doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon, Zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam o cualquier combinación de los mismos, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria no comprenden además la administración de un compuesto de GABA, una benzodiazepina o cualquier otro agente ansiolítico.

35 En otra realización preferida, los Métodos I-A, II-A, 3 o 3.1-3.40 comprenden administrar a un paciente que lo necesite, un Compuesto de la presente divulgación en combinación con doxepina en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Las dosis de doxepina pueden variar en cualquier intervalo conocido por un experto en la técnica. En un ejemplo, se puede combinar una dosis de 10 mg de doxepina con cualquier dosis de un compuesto de la presente divulgación.

40 En otra realización, los Métodos IA, II-A, 3 o 3.1-3.40 comprenden administrar a un paciente que lo necesite, un Compuesto de la presente divulgación en combinación (incluyendo como parte de un régimen de dosificación diario) con un estimulante atípico, por ejemplo, un modafinilo, adrafinilo o armodafinilo. Un régimen que incorpora un Compuesto de la presente divulgación con dichos fármacos promueve un sueño más regular y evita efectos secundarios tales como psicosis o manía asociados con niveles más altos de dichos fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de la depresión bipolar, cognición asociada con la esquizofrenia y somnolencia excesiva y fatiga en afecciones tales como la enfermedad de Parkinson y el cáncer.

45 En algunas realizaciones de cada uno de los Compuestos de Fórmula



Composiciones Farmacéuticas como se definen anteriormente; Composiciones de Depósito como se define anteriormente; Métodos como se define anteriormente; el compuesto de la presente divulgación está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula A.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto como se describe a continuación:
 (en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o profilaxis de uno o más trastornos como se describe anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, en uno cualquiera de los métodos 1 o 1.1-1.35, uno cualquiera de los métodos 2 y 2.1-2.20, y el método 3 o 3.3-3.40, o cualquier método descrito previamente.

- 10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica como se describe anteriormente en la presente memoria, por ejemplo:

para su uso en el tratamiento o profilaxis de uno o más trastornos como se describe anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, en uno cualquiera de los Métodos como se describe anteriormente.

Descripción detallada de la invención

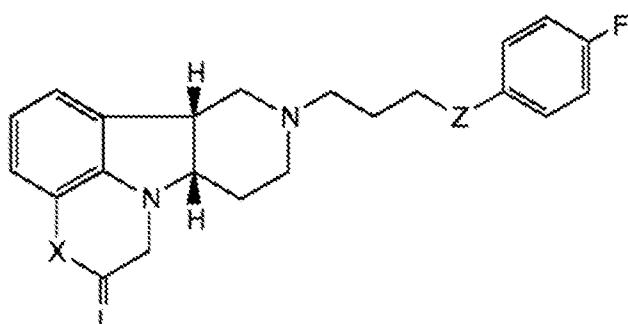
- 15 Si no se especifica lo contrario o no está claro por el contexto, los siguientes términos, tal como se usan en la presente memoria, tienen las siguientes confluencias:

"Alquilo", como se usa en la presente memoria, es un resto de hidrocarburo saturado o insaturado, por ejemplo, de uno a veintiún átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificado (por ejemplo, n-butilo o tert-butilo), preferiblemente lineal, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, "alquilo de C₁₋₂₁" indica un alquilo que tiene de 1 a 21 átomos de carbono. En una realización, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi o alcoxi de C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi). En otra realización, el alquilo contiene de 1 a 21 átomos de carbono, preferiblemente de cadena lineal y opcionalmente saturado o insaturado, por ejemplo en algunas realizaciones en las que R_i es una cadena de alquilo que contiene de 1 a 21 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 15 átomos de carbono, de 16 a 21 átomos de carbono, por ejemplo, de modo que junto con el -C(O)- al que se une, por ejemplo, cuando se escinde del compuesto de Fórmula I forma el resto de un ácido graso saturado o insaturado, natural o no natural.

30 El término "diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende significar diluyentes y vehículos que son útiles en preparaciones farmacéuticas y que están libres de sustancias que son alergénicas, pirógenas o patógenas y que se sabe que pueden provocar o promover enfermedades. Los diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables excluyen así los fluidos corporales tales como por ejemplo sangre, orina, fluido espinal, saliva y similares, así como sus componentes constituyentes tales como células sanguíneas y proteínas circulantes. Los diluyentes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden encontrar en cualquiera de varios tratados bien conocidos sobre formulaciones farmacéuticas, por ejemplo Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; y Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, Londres, 1999).

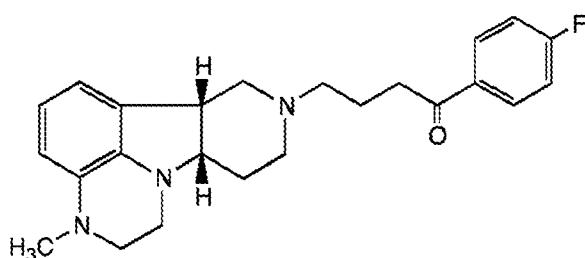
40 Los términos "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de haber sido aislado de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), o de una fuente natural o combinación de los mismos. Por lo tanto, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de haber sido obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en la presente memoria o bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización, técnicas de LC-MS y LC-MS/MS y similares), con una pureza suficiente para ser caracterizado por técnicas analíticas estándar descritas en la presente memoria o bien conocidas por el experto en la materia.

45 Los compuestos de Fórmula I,

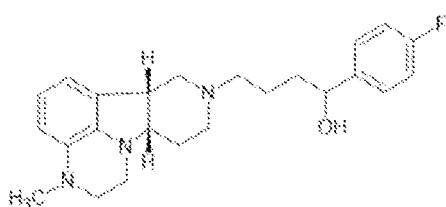


Formula I

en la que Z es -(C=O)- o -(CH(OH))-, incluyendo, por ejemplo, los Compuestos de Fórmulas II-B y II-C, pueden producirse como metabolitos de un compuesto de Fórmula A, y/o como metabolitos de un compuesto de Fórmula B:



Formula A

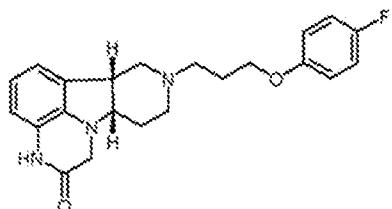


Formula B

- 5 Se sabe que el compuesto de Fórmula A proporciona un tratamiento eficaz de los trastornos relacionados con el receptor de 5-HT_{2A}, SERT y/o D₂ sin efectos secundarios extrapiramidales significativos, como se describe y reivindica de manera similar en el documento de Patente WO 2009/145900. Sin embargo, los niveles plasmáticos de compuestos de Fórmulas II-B y II-C producidos a partir del metabolismo de un compuesto de Fórmula A son, bastante bajos y probablemente no contribuyen significativamente a la actividad terapéutica del compuesto de Fórmula A. Los Compuestos de Fórmula II-D y II-E también podrían estar presentes como metabolitos, aunque esto hasta ahora no se ha detectado. Se ha descubierto inesperadamente que los Compuestos de Fórmula I tienen actividad como antagonistas del receptor μ-opiáceo. Esto es inesperado debido a que el compuesto de Fórmula A no se conoce ni se entiende que tenga actividad o unión al receptor μ-opiáceo. Se ha demostrado que los Compuestos de Fórmula I en los que X es -NH- y en los que L es -O- tienen un antagonismo del receptor μ-opioide particularmente bueno. Por lo tanto, dichos Compuestos de Fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de la dependencia de drogas, tal como la dependencia de opiáceos y/o la dependencia del alcohol, inhibiendo la respuesta de opiáceos endógenos a la administración de drogas ilícitas, así como inhibiendo los efectos directos de la ingestión de drogas opiáceas ilícitas.

Es sorprendente que los metabolitos de un Compuesto de Fórmula A tengan una afinidad de unión al receptor relativa algo diferente a la de los compuestos de Fórmula A. Por ejemplo, el perfil de unión al receptor del compuesto de Fórmula II-B es muy único, con una combinación de actividades antagonistas en los receptores de 5-HT_{2A}, D₁ y mu-opiáceos, lo que hace que este compuesto sea muy interesante para tratar los trastornos del estado de ánimo. El compuesto de Fórmula A no es activo en el receptor Mu-opiáceo, por ejemplo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la fórmula



pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. Una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, ácido acético,

5 trifluoroacético, cítrico, ácido maleico, toluenosulfónico, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascóbico, palmoico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Además, una sal de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)-amina. En una realización particular, la sal de los Compuestos de la Invención es una sal de adición de ácido toluensulfónico. En otra realización particular, la sal de los Compuestos de la Invención es una sal de adición de ácido fumárico. En una realización particular, la sal de los Compuestos de la Invención es una sal de adición de ácido fosfórico.

10 15 Los compuestos de la presente divulgación están destinados para su uso como productos farmacéuticos, por lo que se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de Compuestos de la presente divulgación libres y, por lo tanto, también se incluyen.

20 25 Los compuestos de la presente divulgación pueden comprender uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, los compuestos existen en forma isomérica individual, por ejemplo, forma enantiomérica o diastereomérica o como mezclas de formas individuales, por ejemplo, mezclas racémicas/diastereoméricas. Puede estar presente cualquier isómero en donde el centro asimétrico esté en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. Debe entenderse que la invención abarca tanto isómeros ópticamente activos individuales como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas/diastereoméricas) de los mismos. Por consiguiente, los Compuestos de la presente divulgación pueden ser una mezcla racémica o pueden estar predominantemente, por ejemplo, en forma isomérica pura o sustancialmente pura, por ejemplo, más del 70% de exceso enantiomérico/diastereoisomérico ("ee"), preferiblemente más del 80% de ee, más preferiblemente más del 90% de ee, lo más preferiblemente más del 95% de ee. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede realizar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica (por ejemplo, cromatografía en columna, TLC preparativa, HPLC preparativa, lecho móvil simulado y similares).

30 35 Los isómeros geométricos por naturaleza de los sustituyentes alrededor de un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma cis (Z) o trans (E), y ambas formas isoméricas están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

También se pretende que los compuestos de la presente divulgación abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos no radiactivos que contienen un neutrón adicional en comparación con los abundantes núclidos de la misma especie (es decir, elemento). Se espera que se retenga la actividad de los compuestos que comprenden dichos isótopos, y dicho compuesto también tendría utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una determinada posición en los compuestos de la divulgación puede reemplazarse con deuterio (un isótopo estable que no es radiactivo). Los ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O. Alternativamente, los isótopos inestables, que son isótopos radiactivos que contienen neutrones adicionales en comparación con los abundantes núclidos de la misma especie (es decir, elemento), por ejemplo, ¹²³I, ¹³¹I, ¹²⁵I, ¹¹C, ¹⁸F, puede sustituir las correspondientes especies abundantes de I, C y F. Otro ejemplo de isótopo útil del compuesto de la presente divulgación es el isótopo ¹¹C. Estos radioisótopos son útiles para los estudios de la formación de imágenes por radio y/o farmacocinéticos de los compuestos de la presente divulgación. Además, la sustitución de átomos que tienen la distribución isotópica natural con isótopos más pesados puede dar como resultado un cambio deseable en las velocidades farmacocinéticas cuando estas sustituciones se realizan en sitios metabólicamente susceptibles. Por ejemplo, la incorporación de deuterio (²H) en lugar de hidrógeno puede ralentizar la degradación metabólica cuando la posición del hidrógeno es un sitio de actividad enzimática o metabólica.

40 45 50 Alternativamente y/o adicionalmente, los Compuestos de la presente divulgación pueden incluirse como una formulación de depósito, por ejemplo, dispersando, disolviendo o encapsulando los Compuestos de la presente divulgación en una matriz polimérica como se describe en una cualquiera de las Composiciones definidas anteriormente, de tal manera que el Compuesto se libera continuamente a medida que el polímero se degrada con el tiempo. La liberación de los Compuestos de la presente divulgación a partir de la matriz polimérica proporciona la liberación controlada y/o retardada y/o sostenida de los Compuestos, por ejemplo, de la composición farmacéutica de

depósito, en un sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente tal como el hombre, al que se administra el depósito farmacéutico. Por lo tanto, el depósito farmacéutico suministra los Compuestos de la presente divulgación al sujeto a concentraciones efectivas para el tratamiento de la enfermedad o afección médica particular durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 14-180 días, preferiblemente aproximadamente 30, aproximadamente 60 o 5 aproximadamente 90 días.

Los polímeros útiles para la matriz polimérica en la Composición de la presente divulgación (por ejemplo, la Composición de Depósito de la presente divulgación) pueden incluir un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo u otros agentes tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policítrico, ácido polimálico, ácido poli-beta-hidroxibutírico, polímero de apertura del anillo de épsilon-capro-lactona, copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, copolímero de ácido 2-hidroxibutírico-ácido glicólico, copolímero de ácido poliláctico-polietilenglicol o copolímero de ácido poliglicólico-polietilenglicol), un polímero de un alfa-cianoacrilato de alquilo (por ejemplo poli (2-cianoacrilato de butilo)), un oxalato de polialquíleno (por ejemplo oxalato de politrimetileno u oxalato de politetrametileno), un poliortoéster, un policarbonato (por ejemplo carbonato de polietileno o carbonato de polietilenpropileno), un poliortocarbonato, un poliaminoácido (por ejemplo poli-gamma-L-alanina, ácido poli-gamma-bencil-L-glutámico o ácido poli-y-metil-L-glutámico), un éster de ácido hialurónico, y similares, y pueden usarse uno o más de estos polímeros.

Si los polímeros son copolímeros, pueden ser cualquiera de copolímeros aleatorios, de bloques y/o de injerto. Cuando los ácidos alfa-hidroxicarboxílicos, los ácidos hidroxidicarboxílicos y los ácidos hidroxiticarboxílicos anteriores tienen actividad óptica en sus moléculas, se puede usar uno cualquiera de los isómeros D, isómeros L y/o isómeros DL. Entre 10 otros, se pueden utilizar el polímero del ácido alfa-hidroxicarboxílico (preferiblemente el polímero del ácido láctico-ácido glicólico), su éster, ésteres del ácido poli-alfa-cianoacrílico, etc., y el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (también denominado como poli (lactida-alfa-glicólido) o poli (ácido láctico-co-glicólico), y en lo sucesivo denominados como PLGA). Por lo tanto, en un aspecto, el polímero útil para la matriz polimérica es PLGA. Como se usa en la 15 presente memoria, el término PLGA incluye polímeros de ácido láctico (también denominados como polilactida, poli (ácido láctico) o PLA). Lo más preferiblemente, el polímero es el polímero poli (d,L-lactida-co-glicólido) biodegradable.

En una realización preferida, la matriz polimérica de la presente divulgación es un material polimérico biocompatible y 20 biodegradable. El término "biocompatible" se define como un material polimérico que no es tóxico, no es cancerígeno y no induce significativamente la inflamación en los tejidos corporales. El material de la matriz debe ser biodegradable en donde el material polimérico debe degradarse mediante procesos corporales a productos fácilmente desecharables 25 por el cuerpo y no deben acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación también deben ser biocompatibles con el cuerpo, ya que la matriz polimérica es biocompatible con el cuerpo. Ejemplos particulares útiles 30 de materiales de matriz polimérica incluyen poli (ácido glicólico), poli-ácido D,L-láctico, poli-ácido L-láctico, copolímeros de los anteriores, poli (ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli (ortocarbonatos), poli (acetales), poli (ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli (ácido glicólico-caprolactona), 35 polianhídridos y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como mono y diestearato de glicerol, y similares. El polímero preferido para su uso en la práctica de esta invención es dL (polilactida-co-glicólido). Se prefiere que la relación molar de lactida a glicólido en dicho copolímero esté en el intervalo de aproximadamente 75:25 a 50:50.

Los polímeros de PLGA útiles pueden tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5000 a 500000 40 dalton, preferiblemente aproximadamente 150000 dalton. Dependiendo de la velocidad de degradación a alcanzar, se pueden usar diferentes pesos moleculares de polímeros. Para un mecanismo de difusión de liberación de fármaco, el polímero debe permanecer intacto hasta que todo el fármaco se libere de la matriz polimérica y después se degrade. El fármaco también se puede liberar de la matriz polimérica a medida que el excipiente polimérico se bio-corroa.

El PLGA se puede preparar mediante cualquier método convencional o puede estar disponible comercialmente. Por 45 ejemplo, el PLGA se puede producir mediante polimerización con apertura de anillo con un catalizador adecuado a partir de lactida cíclica, glicólido, etc. (véase el documento de Patente EP-0058481B2; Efectos de las variables de polimerización sobre las propiedades del PLGA: peso molecular, composición y estructura de la cadena).

Se cree que el PLGA es biodegradable por medio de la degradación de toda la composición de polímero sólido, debido 50 a la ruptura de los enlaces éster hidrolizables y escindibles enzimáticamente en condiciones biológicas (por ejemplo, en presencia de agua y enzimas biológicas que se encuentran en tejidos de animales de sangre caliente tales como los humanos) para formar ácido láctico y ácido glicólico. Tanto el ácido láctico como el ácido glicólico son productos solubles en agua y no tóxicos del metabolismo normal, que pueden biodegradarse aún más para formar dióxido de carbono y agua. En otras palabras, se cree que el PLGA se degrada mediante la hidrólisis de sus grupos éster en 55 presencia de agua, por ejemplo, en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el hombre, para producir ácido láctico y ácido glicólico y crear el microclima ácido. El ácido láctico y glicólico son subproductos de diversas vías metabólicas en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el hombre en condiciones fisiológicas normales y, por lo tanto, son bien tolerados y producen una toxicidad sistémica mínima.

En otra realización, la matriz polimérica útil para la invención puede comprender un polímero en estrella en donde la 60 estructura del poliéster tiene forma de estrella. Estos poliésteres tienen un único residuo de poliol como resto central rodeado por cadenas de residuos ácidos.

El resto de poliol puede ser, por ejemplo, glucosa o, por ejemplo, manitol. Estos ésteres son conocidos y descritos en el documento de Patente GB 2,145,422 y en el documento de Patente U. S. Patent No. 5,538,739.

Los polímeros en estrella se pueden preparar usando compuestos polihidroxi, por ejemplo, poliol, por ejemplo, glucosa o manitol como iniciador. El poliol contiene al menos 3 grupos hidroxi y tiene un peso molecular de hasta

5 aproximadamente 20000 Dalton, con al menos 1, preferiblemente al menos 2, por ejemplo, como una media, 3 de los grupos hidroxi del poliol están en forma de grupos éster, que contienen cadenas de polilactida o co-poláctica. Los poliésteres ramificados, por ejemplo, el poli (d,L-lactida-co-glicólido) tiene un resto de glucosa central que tiene rayos de cadenas lineales de polilactida.

10 Las composiciones de depósito de la presente divulgación (por ejemplo, las Composiciones 6 y 6.1-6.10, en una matriz de polímero) como se describe anteriormente en la presente memoria pueden comprender el polímero en forma de micropartículas o nanopartículas, o en una forma líquida, con los Compuestos de la presente divulgación dispersos o encapsulado en el mismo. "Micropartículas" se refiere a partículas sólidas que contienen los Compuestos de la 15 presente divulgación en solución o en forma sólida en donde dicho compuesto se dispersa o se disuelve dentro del polímero que sirve como matriz de la partícula. Mediante una selección apropiada de los materiales poliméricos, se puede preparar una formulación de micropartículas en donde las micropartículas resultantes muestren propiedades tanto de liberación por difusión como de liberación por biodegradación.

20 Cuando el polímero está en forma de micropartículas, las micropartículas se pueden preparar usando cualquier método apropiado, tal como mediante un método de evaporación del disolvente o extracción con disolvente. Por ejemplo, en el método de evaporación del disolvente, los Compuestos de la presente divulgación y el polímero pueden disolverse en un disolvente orgánico volátil (por ejemplo, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o cloruro de metileno, un hidrocarburo aromático halogenado, un éter cíclico tal como dioxano, un éster tal como acetato de etilo, un nitrilo tal como acetonitrilo o un alcohol tal como etanol) y dispersarse en una fase acuosa que contiene un estabilizador de emulsión adecuado (por ejemplo, alcohol polivinílico, PVA). A continuación, se evapora el disolvente orgánico para proporcionar micropartículas con los Compuestos de la presente divulgación encapsulados en ellas. En el método de extracción con disolvente, los Compuestos de la presente divulgación y el polímero pueden disolverse en un disolvente polar (tal como acetonitrilo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o formiato de metilo) y después dispersarse en una fase acuosa (tal como una solución de agua/PVA). Se produce una emulsión para proporcionar micropartículas con los Compuestos de la presente divulgación encapsulados en ellas. El secado por pulverización es una técnica de fabricación alternativa para preparar las micropartículas.

30 Otro método para preparar las micropartículas de la invención también se describe tanto en el documento de Patente U.S. Pat. No. 4,389,330 como en el documento de Patente U.S. Pat. No. 4,530,840.

35 La micropartícula de la presente invención se puede preparar mediante cualquier método capaz de producir micropartículas en un intervalo de tamaño aceptable para su uso en una composición inyectable. Un método preferido de preparación es el descrito en el documento de Patente U.S. Pat. No. 4,389,330. En este método, el agente activo se disuelve o dispersa en un disolvente apropiado. Al medio que contiene el agente se le añade el material de la matriz polimérica en una cantidad relativa al ingrediente activo que proporciona un producto que tiene la carga deseada de agente activo. Opcionalmente, todos los ingredientes del producto de micropartículas se pueden mezclar juntos en el medio de disolvente.

40 Los disolventes para los Compuestos de la presente divulgación y el material de matriz polimérica que se puede emplear en la práctica de la presente invención incluyen disolventes orgánicos, tales como acetona; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y similares; compuestos de hidrocarburos aromáticos; compuestos de hidrocarburos aromáticos halogenados; éteres cíclicos; alcoholes, tales como alcohol bencílico; acetato de etilo; y similares. En una realización, el disolvente para su uso en la práctica de la presente divulgación puede ser una mezcla de alcohol bencílico y acetato de etilo. Se puede encontrar más información para la preparación 45 de micropartículas útiles para la invención en el documento de Patente U.S. Patent Publication Number 2008/0069885.

La cantidad de los Compuestos de la presente divulgación incorporados en las micropartículas normalmente varía desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 90% en peso, preferiblemente del 30 al 50% en peso, más preferiblemente del 35 al 40% en peso. Por % en peso se entiende partes de los Compuestos de la presente divulgación por peso total de micropartículas.

50 Las composiciones farmacéuticas de depósito pueden comprender un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente o vehículo miscible en agua.

Los detalles de la composición del sistema de administración oral con control osmótico se pueden encontrar en los documentos de Patente EP 1 539 115 (U.S. Pub. No. 2009/0202631) y WO 2000/35419.

55 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de los Compuestos de la presente divulgación (por ejemplo, como contenidos en el depósito farmacéutico) que, cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, es eficaz para provocar una reducción, remisión o regresión de la enfermedad o trastorno durante el período de tiempo previsto para el tratamiento.

Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular a tratar, el Compuesto particular de la presente divulgación usado, el modo de administración y la terapia deseada. A menos que se indique lo contrario, una cantidad del Compuesto de la presente divulgación para la administración (ya sea que se administre en una forma como una base libre o como una sal) se refiere o se basa en la cantidad del Compuesto de la presente divulgación en forma de base libre (es decir, el cálculo de la cantidad se basa en la cantidad de base libre).

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por cualquier vía satisfactoria, incluyendo por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea) o transdérmica, pero preferiblemente se administran por vía oral. En cierta realización, los Compuestos de la presente divulgación, por ejemplo, en la formulación de depósito, se administran preferiblemente de manera parenteral, por ejemplo, mediante inyección.

En general, resultados satisfactorios para los Métodos como se describe anteriormente, o el uso de los Compuestos de la presente divulgación como se describe anteriormente en la presente memoria, por ejemplo, para el tratamiento de una combinación de enfermedades tales como una combinación de al menos depresión, psicosis, por ejemplo, (1) psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, en un paciente que padece depresión; (2) depresión en un paciente que padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia; (3) trastornos del estado de ánimo asociados con psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; (4) trastornos del sueño asociados con psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; y (5) adicción a sustancias, trastornos por uso de sustancias y/o trastornos inducidos por sustancias, como se establece anteriormente, están indicados para ser obtenidos mediante administración oral en dosis del orden de aproximadamente 1 mg a 100 mg una vez al día, preferiblemente 2,5 mg-50 mg, por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg, una vez al día, preferiblemente mediante administración oral.

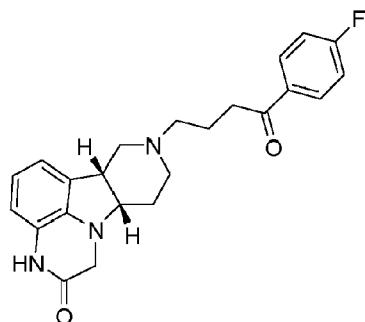
Para el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria, en los que la composición de depósito se usa para lograr una duración de acción más prolongada, las dosis serán más altas en relación con la composición de acción más corta, por ejemplo, más alta de 1-100 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg o más alta de 1000 mg. La duración de la acción de los Compuestos de la presente divulgación se puede controlar mediante la manipulación de la composición polimérica, es decir, la relación polímero:fármaco y el tamaño de las micropartículas. Cuando la composición de la presente divulgación es una composición de depósito, se prefiere la administración mediante inyección.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los Compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Detalles adicionales para la preparación de estas sales, por ejemplo, sal del toluensulfónico en forma amorfa o cristalina, se pueden encontrar en el documento de Patente PCT/US08/03340 y/o la solicitud de Patente U.S. Provisional Appl. No. 61/036,069.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los Compuestos de la presente divulgación se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales (un ejemplo incluye, pero no se limita a aceite de sésamo) y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por lo tanto, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones y similares.

40 Métodos para preparar los compuestos de la invención:

Ejemplo de Referencia 1: Síntesis de 4-((6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ona (No según la invención)

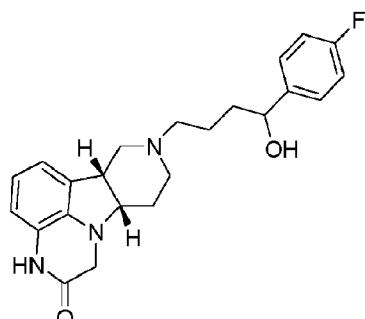


45 El éster etílico del ácido (6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-carboxílico (6,4 g, 21,2 mmol) se suspende en una solución de HBr en ácido acético (64 mL, 33% peso/peso) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50°C durante 16 h. Despues de enfriar y tratar con acetato de etilo (300 mL), la mezcla se filtra. La torta de filtración se lava con acetato de etilo (300 mL) y después se seca al vacío. La sal de HBr obtenida se suspende después en metanol (200 mL) y se enfria con hielo seco en isopropanol.

Con agitación vigorosa, se añade lentamente una solución de amoníaco (10 mL, 7 N en metanol) a la suspensión para ajustar el pH de la mezcla a 10. La mezcla obtenida se seca al vacío sin purificación adicional para dar el crudo de (6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina (8,0 g), que se utiliza directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 230,2 [M + H]⁺.

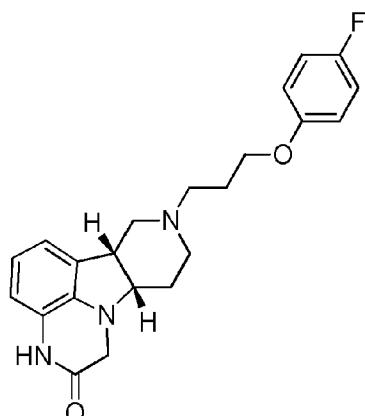
- 5 La (6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalina cruda (1,4 g) se disuelve en DMF (14 mL), y después se añaden sucesivamente KI (2,15 g) y 4-cloro-4'-fluorobutirofenona (2 mL). La mezcla se desgasifica con argón, seguido de la adición *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 2 mL). La mezcla se calienta a 78°C durante 2 h. Después de enfriar, los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo marrón oscuro se suspende en diclorometano (100 mL) y después se extrae con agua (30 mL). La fase orgánica se separa y se seca sobre K₂CO₃. Despues de la filtración, los disolventes se eliminan a presión reducida. El producto crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0 - 10% de metanol en acetato de etilo que contiene 0,1% de amoníaco 7 N en metanol para producir 4-((6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenilo)-butan-1-ona como un sólido amarillo claro (767 mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 8,1 - 8,0 (m, 2H), 7,3 (dd, *J* = 8,86 Hz, 2H), 6,8 (d, *J* = 7,25 Hz, 1H), 6,6 (dd, *J* = 7,55 Hz, 1H), 6,6 (d, *J* = 7,74 Hz, 1H), 3,8 (d, *J* = 14,49 Hz, 1H), 3,3 - 3,3 (m, 1H), 3,2 - 3,2 (m, 1H), 3,1 - 3,0 (m, 1H), 3,0 (t, *J* = 6,88 Hz, 2H), 2,8 - 2,8 (m, 1H), 2,6 - 2,5 (m, 1H), 2,3 - 2,2 (m, 2H), 2,1 - 2,0 (m, 1H), 1,9 - 1,8 (m, 1H), 1,8 (t, *J* = 6,99 Hz, 2H), 1,6 (t, *J* = 11,25 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 394,2 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 2: Síntesis de 4-((6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ol (No según la invención)



- 20 4-((6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ona (50 mg, 0,127 mmol) se disuelve en metanol (5 mL). Con agitación, se añade NaBH₄ (31 mg, 0,82 mmol) en lotes. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El metanol se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano (10 mL) y después se extrae con agua (2 x 0,5 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre K₂CO₃. Despues de la filtración, el filtrado se concentra a presión reducida y después se seca adicionalmente al vacío para dar 4-((6bR,10aS)-2-oxo-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-1-(4-fluoro-fenil)-butan-1-ol como un sólido espumoso amarillo pálido (45 mg, rendimiento 90%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 2H), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 6,7 (d, *J* = 7,29 Hz, 1H), 6,7 - 6,6 (m, 1H), 6,6 (d, *J* = 7,74 Hz, 1H), 5,4 (s, 1H), 4,7 - 4,4 (m, 1H), 3,8 (d, *J* = 14,49 Hz, 1H), 3,3 - 3,3 (m, 1H), 3,3 - 3,2 (m, 1H), 3,2 - 3,1 (m, 1H), 2,8 - 2,7 (m, 1H), 2,6 - 2,5 (m, 1H), 2,3 - 2,1 (m, 2H), 2,1 - 2,0 (m, 1H), 2,0 - 1,9 (m, 1H), 1,8 - 1,7 (m, 1H), 1,7 - 1,5 (m, 3H), 1,5 - 1,4 (m, 1H), 1,4 - 1,3 (m, 1H). MS (ESI) m/z 396,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de (6bR,10aS)-8-(3-(4-fluorofenoxy)propil)-6b,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2(3H)-ona



Una mezcla de (6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-2(3H)-ona (100 mg, 0,436 mmol), 1-(3-cloroproxi)-4-fluorobenceno (100 μ L, 0,65 mmol) y KI (144 mg, 0,87 mmol) en DMF (2 mL) se desgasifica con argón durante 3 minutos y se añade DIPEA (150 μ L, 0,87 mmol). La mezcla resultante se calienta a 78°C y se agita a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y después se filtra. La torta de filtración se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo del 0-100% en una mezcla de metanol/NH₃ 7N en metanol (1:0,1 v/v) como un eluyente para producir un producto parcialmente purificado, que se purifica adicionalmente con un sistema de HPLC semipreparativo utilizando un gradiente de acetonitrilo del 0 - 60% en agua que contiene ácido fórmico al 0,1% durante 16 min para obtener el producto del título como un sólido (50 mg, rendimiento del 30%). MS (ESI) m/z 406,2 [M+1]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 7,0 - 6,9 (m, 2H), 6,8 (dd, *J* = 1,03, 7,25 Hz, 1 H), 6,6 (t, *J* = 7,55 Hz, 1H), 6,6 (dd, *J* = 1,07, 7,79 Hz, 1H), 4,0 (t, *J* = 6,35 Hz, 2H), 3,8 (d, *J* = 14,74 Hz, 1H), 3,3 - 3,2 (m, 3H), 2,9 (dd, *J* = 6,35, 11,13 Hz, 1H), 2,7 - 2,6 (m, 1H), 2,5 - 2,3 (m, 2H), 2,1 (t, *J* = 11,66 Hz, 1H), 2,0 (d, *J* = 14,50 Hz, 1H), 1,9 - 1,8 (m, 3H), 1,7 (t, *J* = 11,04 Hz, 1H).

Perfil farmacológico

Como se señaló anteriormente, los Compuestos de la Divulgación tienen un perfil farmacológico único, con unión a los receptores de 5-HT_{2A}, D₁ y mu opióceos.

Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 3 posee baja afinidad nanomolar por los receptores de 5-HT_{2A}, D₁ y mu opióceos con valores de Ki de 8,3 nM, 50 nM y 11 nM, respectivamente.

El perfil farmacológico del compuesto del Ejemplo 3 se explora usando los ensayos de unión del receptor y ensayos funcionales basados en células *in vitro* y ensayos de actividad funcional en los receptores de 5-HT_{2A}, D₁, D₂, y mu opióceos *in vivo*, que incluyen contracción de la cabeza inducida por DOI, hiperactividad inducida por morfina, mediciones de transferencia de Western de los niveles de fosfoproteínas cerebrales (tirosina hidroxilasa y GluN2B) y bloqueo de la actividad de la morfina en el ensayo clásico de dolor de movimiento de la cola de ratón.

El compuesto del Ejemplo 3 muestra actividad oral y excelente estabilidad metabólica en animales. La administración oral del compuesto del Ejemplo 3 bloquea de forma potente las sacudidas de la cabeza inducidas por DOI en ratones (EC₅₀ = 0,23 mg/kg, p.o.) que indica una fuerte actividad funcional como antagonista de 5-HT_{2A}. El compuesto del Ejemplo 3 no interrumpe la neurotransmisión de dopamina estriatal a las dosis probadas, como indica la falta de efecto sobre la tirosina hidroxilasa estriatal, la enzima limitante de la velocidad de síntesis de dopamina. El compuesto del Ejemplo 3 (0,3 mg/kg, p.o.) muestra un potente antagonismo de la morfina *in vivo*, bloqueando la hiperactividad inducida por morfina y la analgesia inducida por morfina en ratones a niveles de dosis comparables a sus efectos del receptor de 5-HT_{2A} (es decir, 0,1 mg/kg y más, p.o.).

En los siguientes ejemplos se describen más detalles de los perfiles farmacológicos de los Compuestos de la divulgación.

Ejemplo de Referencia 4: Ensayos funcionales de receptores celulares y nucleares

Los ensayos funcionales de receptores celulares y nucleares se realizan en los compuestos de Fórmula II-B y II-C según el procedimiento de Wang, J.B. et al. (1994), FEES Lett., 338:217-222. Los compuestos se prueban a varias concentraciones para determinar su IC₅₀ o EC₅₀. Los efectos agonistas celulares se calculan como porcentaje de la respuesta de control a un agonista de referencia conocido para cada objetivo y el efecto antagonista celular se calcula como un porcentaje de inhibición de la respuesta del agonista de referencia de control para cada objetivo.

Se realiza el siguiente ensayo para determinar el efecto del Compuesto de Fórmula II-B sobre el receptor μ (MOP) (h):

Ensayo (receptor)	Fuente	Estímulo	Incubación	Componente medido	Método de detección
μ (MOP) (h) (efecto agonista)	recombinante humano (células CHO)	ninguno (DAMGO 0,3 μ M para control)	10 min @ 37°C	cAMP	HTRF
μ (MOP) (h) (efecto antagonista)	recombinante humano (células CHO)	DAMGO (20 nM)	10 min @ 37°C	cAMP	HTRF

Para los antagonistas, las constantes de disociación aparente (K_B) se calculan utilizando la ecuación modificada de Cheng Prusoff:

$$K_B = \frac{IC_{50}}{1 + (A/EC_{50})}$$

donde A = concentración del agonista de referencia en el ensayo, y el EC_{50A} = EC₅₀ valor del agonista de referencia.

- 5 Se encuentra que el compuesto de Fórmula II-B tiene un μ (MOP) (h) (efecto antagonista) con una IC₅₀ de $1,3 \times 10^{-6}$ M; y una K_B de $1,4 \times 10^{-7}$ M; y se encuentra que el compuesto de Fórmula II-C tiene una IC₅₀ mayor que 1×10^{-5} , que fue la concentración más alta probada.

Los resultados se expresan como un porcentaje de la respuesta del agonista de control:

$$\frac{\text{Respuesta medida}}{\text{Respuesta de control}} \times 100$$

y como porcentaje de inhibición de la respuesta del agonista de control:

$$100 - \left(\frac{\text{Respuesta medida}}{\text{Respuesta de control}} \times 100 \right)$$

- 10 obtenido en presencia del Compuesto de Fórmula II-B o II-C.

Los valores de EC₅₀ (concentración que produce una respuesta semimáxima) y los valores de IC₅₀ (concentración que provoca una inhibición semimáxima de la respuesta del agonista de control) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de concentración-respuesta generadas con valores medios replicados utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill:

$$Y = D + \left[\frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

- 15 donde Y = respuesta, A = asíntota izquierda de la curva, D = asíntota derecha de la curva, C = concentración de compuesto y C₅₀ = EC₅₀ o IC₅₀ y nH = factor de pendiente. El análisis se realiza utilizando un software desarrollado internamente y validado por comparación con los datos generados por el software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 por SPSS Inc.).

- 20 **Ejemplo de Referencia 5: Perfil de unión al receptor del Compuesto de Fórmulas II-B y II-C (No según la invención)**

- La unión al receptor se determina para los compuestos de Fórmulas II-A y II-B y el Ejemplo 3, usando la sal de tosilato del compuesto de Fórmula A como un control. Se utilizan los siguientes procedimientos de la bibliografía: 5-HT_{2A}: Bryant, H.U. et al. (1996), Life Sci., 15:1259-1268; D2: Hall, D.A. and Strange, P.G. (1997), Brit. J. Pharmacol., 121:731-736.; D1: Zhou, Q.Y. et al. (1990), Nature, 347:76-80.; SERT: Park, Y.M. et al. (1999), Anal. Biochem., 269:94-104.; Mu opiate receptor: Wang, J.B. et al. (1994), FEBS Lett., 338:217-222.

En general, los resultados se expresan como porcentaje de unión específica del control:

$$\frac{\text{Unión específica medida}}{\text{Unión específica de control}} \times 100$$

y como porcentaje de inhibición de la unión específica del control:

$$100 - \left(\frac{\text{Unión específica medida}}{\text{Unión específica de control}} \times 100 \right)$$

- 30 obtenido en presencia de los compuestos de prueba.
- Los valores de IC₅₀ (concentración que provoca una inhibición semimáxima de la unión específica del control) y los coeficientes de Hill (nH) se determinan mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia generadas con valores medios replicados utilizando el ajuste de la curva de la ecuación de Hill:

$$Y = D + \frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}}$$

donde Y = unión específica, A = asíntota izquierda de la curva, D = asíntota derecha de la curva, C = concentración de compuesto, $C_{50} = IC_{50}$ y nH = factor de pendiente. Este análisis se realizó utilizando un software interno y se validó por comparación con los datos generados por el software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 por SPSS Inc.). Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y K_D = afinidad del radioligando por el receptor. Se utiliza una gráfica de Scatchard para determinar la K_D .

Se obtienen los siguientes resultados de afinidad del receptor, usando la sal tosilato de un compuesto de Fórmula A como control:

Receptor	Fórmula II-B (Ej. 1)	Fórmula II-C (Ej. 2)	Ejemplo 3	Fórmula A (sal de tosilato)
		Ki (nM) o inhibición máxima		
5-HT _{2A}	11	31% de inhibición a 240 nM	8,3	10
D2	47% de inhibición a 240 nM	11% de inhibición a 240 nM	160	49
D1	22	13% de inhibición a 100 nM	50	41
SERT	44% de inhibición a 240 nM	No se observa inhibición	590	16
Receptor de mu opióceos	22	85	11	>10000

Ejemplo 6: Modelo de contracción de cabeza inducida por DOI en ratones

R-(*-*)-2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) es un agonista de la familia de receptores de serotonina 5-HT₂. Cuando se administra a ratones, produce un perfil de comportamiento asociado con frecuentes sacudidas de la cabeza. La frecuencia de estas sacudidas de la cabeza durante un período de tiempo predeterminado se puede tomar como una estimación del agonismo del receptor de 5-HT₂ en el cerebro. Por el contrario, este ensayo de comportamiento se puede utilizar para determinar el antagonismo del receptor de 5-HT₂ en el cerebro mediante la administración de DOI con o sin un antagonista y registrando la reducción de las sacudidas de la cabeza inducidas por DOI después de la administración del antagonista.

El método de Darmani et al., Pharmacol Biochem Behav. (1990) 36:901-906 se utiliza con algunas modificaciones. Se inyecta (\pm)-DOI HCl por vía subcutánea y los ratones se colocan inmediatamente en una jaula de plástico convencional. El número de sacudidas de la cabeza se cuentan durante 6 min, comenzando 1 min después de la administración de DOI. El compuesto ensayado se administra por vía oral 0,5 horas antes de la inyección de DOI. El área de resultados se calculó como la EC₅₀ por la reducción de las sacudidas de la cabeza inducidas por DOI. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

Compuesto	EC ₅₀ (mg/kg, p.o.)
Ejemplo de Referencia 1 (Fórmula II-B)	0,23

Compuesto	EC ₅₀ (mg/kg, p.o.)
Ejemplo de Referencia 2 (Fórmula II-C)	2,03
Ejemplo 3	0,44
Fórmula A	0,09
Fórmula B	0,31

Los resultados muestran que los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 bloquean de manera potente la sacudida de la cabeza con DOI, comparable a los compuestos de referencia de Fórmula A y C, y consistente con los resultados *in vitro* de 5-HT_{2A} mostrados en el Ejemplo 5. En contraste, el compuesto del Ejemplo 2 es relativamente más débil en este ensayo funcional, consistente con los datos *in vitro* del Ejemplo 5 que muestran que este compuesto es relativamente más débil en su antagonismo del receptor de serotonina (5-HT_{2A}) en comparación con otros compuestos estructuralmente similares.

Ejemplo 7: Ensayo de movimiento de la cola del ratón

El ensayo del movimiento de la cola de ratón es una medida de analgesia, indicada por el umbral del reflejo del dolor de los ratones inmovilizados. Los ratones machos CD-1 se colocan con sus colas bajo un haz enfocado con una fuente de calor infrarrojo de alta intensidad, lo que resulta en el calentamiento de la cola. Se registra la cantidad de tiempo (latencia) entre el encendido del instrumento de calentamiento y el movimiento de la cola del ratón fuera del camino de la fuente de calor. La administración de morfina da como resultado analgesia, y esto produce un retraso en la reacción del ratón al calor (aumento de la latencia). La administración previa de un antagonista de la morfina, es decir, naloxona, revierte el efecto y da como resultado un tiempo de latencia normal. Esta prueba se utiliza como ensayo funcional para medir el antagonismo de los receptores mu-opiáceos.

Se asignan diez ratones CD-1 machos (de aproximadamente 8 semanas de edad) a cada uno de los cinco grupos de tratamiento. Los grupos se tratan como sigue: Grupo (1) [control negativo]: se administró un vehículo de metilcelulosa al 0,25% p.o., 60 minutos antes de la prueba de movimiento de la cola y un vehículo salino 30 minutos antes de la prueba de movimiento de la cola; Grupo (2) [control positivo]: se administró un vehículo de metilcelulosa al 0,25% p.o., 60 minutos antes de la prueba y 5 mg/kg de morfina en solución salina 30 minutos antes de la prueba; Grupo (3) [control positivo]: se administró 3 mg/kg de naloxona en solución salina 50 minutos antes de la prueba y 5 mg/kg de morfina en solución salina 30 minutos antes de la prueba; Grupos (4) - (6): se administró 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg o 1 mg/kg del compuesto de ensayo en un vehículo de metilcelulosa al 0,25% p.o., 60 minutos antes del ensayo, y 5 mg/kg de morfina en 30 minutos antes de la prueba. El experimento se repite para los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 3. Los resultados se muestran en la siguiente tabla como latencia media medida en segundos:

	Grupo Veh/Veh 1	Grupo Veh/Mor 2	Grupo Nal/Mor 3	Grupo Comp/Mor (0,1 mg/kg) 4	Grupo Comp/Mor (0,3 mg/kg) 5	Grupo Comp/Mor (1 mg/kg) 6
Ex. Ref. 1	1,028	9,361	2,496	8,870	6,907	6,240
Ex. 3	0,887	8,261	3,013	6,947	5,853	6,537

Los resultados demuestran que los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 3 ejercen ambos un bloqueo dependiente de la dosis de la actividad del receptor mu-opiáceo inducida por morfina.

Ejemplo 8: Perfil de fosfoproteínas del CNS

También se lleva a cabo un estudio de fosforilación molecular completo para examinar el perfil del sistema nervioso central (CNS) de los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 3. Se mide el grado de fosforilación de proteínas para proteínas clave seleccionadas del sistema nervioso central en el núcleo accumbens de ratones. Las proteínas examinadas incluyen ERK1, ERK2, Glu1, NR2B y TH (tirosina hidroxilasa), y los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 se compararon con los agentes antipsicóticos risperidona y haloperidol. Solo el compuesto del Ejemplo 3 es según la invención

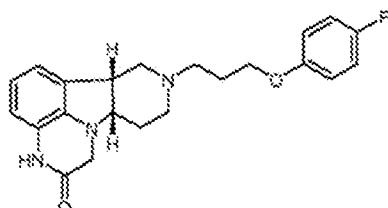
Los ratones se trataron con el compuesto del Ejemplo 1 o 3 a 3 mg/kg, o con haloperidol a 2 mg/kg. Los ratones se sacrificaron de 30 minutos a 2 horas después de la inyección mediante irradiación craneal focalizada de microondas, que conserva la fosfoproteína cerebral tal como existe en el momento de la muerte. A continuación, se disecó el núcleo accumbens de cada cerebro de ratón, se cortó en rodajas y se congeló en nitrógeno líquido. Las muestras se prepararon adicionalmente para el análisis de fosfoproteínas mediante electroforesis SDS-PAGE seguido de inmunotransferencia específica de fosfoproteínas, como se describe en Zhu H et al., Brain Res. 2010 Jun 25; 1342:11-23. Se cuantificó la fosforilación en cada sitio, se normalizó a los niveles totales de la proteína (no fosforilada) y se expresó como porcentaje del nivel de fosforilación en ratones de control tratados con el vehículo.

5 Los resultados demuestran que ni el compuesto del Ejemplo 1 ni el del Ejemplo 3 tienen un efecto significativo sobre la fosforilación de la tirosina hidroxilasa en Ser40 a los 30 minutos o 60 minutos, en contraste con el haloperidol que produce un aumento mayor del 400% y la risperidona que produce un mayor aumento del 500% en la fosforilación de TH. Esto demuestra que los compuestos de la invención no alteran el metabolismo de la dopamina.

10 Los resultados demuestran además que ni el compuesto del Ejemplo 1 ni el del Ejemplo 3 tienen un efecto significativo sobre la fosforilación de NR2B en Tyr1472 a los 30-60 minutos. Los compuestos producen un ligero aumento en la fosforilación de GluR1 en Ser845 y una ligera disminución en la fosforilación de ERK2 en Thr183 y Tyr185.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula:



- en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, en una mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho compuesto o composición; en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en ansiedad, depresión, depresión refractaria, trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, psicosis, esquizofrenia, dependencia de drogas, dependencia de alcohol, abstinencia de dependencia de drogas y abstinencia de dependencia de alcohol.
2. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en depresión, depresión refractaria, trastorno depresivo mayor y depresión bipolar.
3. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es depresión bipolar.
4. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es ansiedad.
5. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es esquizofrenia.
6. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1 en donde dicho trastorno es una dependencia de drogas.
7. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 6, en donde dicho trastorno es una dependencia de opiáceos.
8. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es una dependencia del alcohol.
9. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es una abstinencia de una dependencia de drogas (por ejemplo, dependencia de opiáceos) o abstinencia de una dependencia de alcohol.
10. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno es una dependencia a drogas, y en donde dicha dependencia a drogas es una adicción a sustancias, un trastorno por uso de sustancias, o un trastorno inducido por sustancias.
11. El compuesto o composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en donde el método comprende además administrar un agonista de opiáceo o un agonista de opiáceo parcial.
12. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, en donde dicho agonista de opiáceo o agonista de opiáceo parcial es buprenorfina.
13. El compuesto o composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el compuesto está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o en donde la composición comprende el compuesto en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
14. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 13, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido que usa un ácido seleccionado de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.
15. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 13, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido que usa un ácido seleccionado de los ácidos clorhídrico, toluensulfónico, oxálico, tartárico, ascórbico, succínico, fumárico, glutámico y málico.
16. El compuesto o composición para su uso según la reivindicación 13, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido que usa un ácido seleccionado de los ácidos toluenosulfónico y oxálico.