



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 314 362**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/06 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04702584 .6**

(96) Fecha de presentación : **15.01.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1587789**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

(54) Título: **Agonistas inversos selectivos de los receptores 2A o 2C de serotonina utilizados como agentes terapéuticos contra enfermedades neurodegenerativas.**

(30) Prioridad: **16.01.2003 US 441406 P**
17.06.2003 US 479346 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

(73) Titular/es: **Acadia Pharmaceuticals Inc.**
3911 Sorrento Valley Blvd.
San Diego, California 92121-1402, US

(72) Inventor/es: **Weiner, David, M.;**
Davis, Robert, E.;
Brann, Mark, R.;
Nash, Norman;
Andersson, Carl - Magnus A. y
Uldam, Allan K.

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 314 362 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

Agonistas inversos selectivos de los receptores 2A o 2C de serotonina utilizados como agentes terapéuticos contra enfermedades neurodegenerativas.

La presente invención se refiere al uso terapéutico de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxy)fenilmetil)carbamida para tratar una diversidad de enfermedades neurodegenerativas humanas que incluyen Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia de Cuerpos de Lewy, y Enfermedad de Alzheimer. Específicamente, este agente mejora la función motora en la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Huntington. Específicamente, la N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxy)fenilmetil)carbamida puede utilizarse para controlar las manifestaciones conductuales y neuropsiquiátricas presentes en la totalidad de estos estados de enfermedad. Se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxy)fenilmetil)-carbamida y agentes terapéuticos existentes.

Antecedentes de la invención

Los trastornos neurodegenerativos (NDs) son un grupo de enfermedades humanas afines que comparten una característica patofisiológica común, la degeneración progresiva de poblaciones neuronales selectivas a lo largo del curso del tiempo. Estas enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero sin carácter limitante, Enfermedad de Alzheimer y demencias afines, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Demencia de Cuerpos de Lewy y trastornos del movimiento afines, así como la Ataxia de Friedrich y la Ataxia Espinocerebelar afín. Cada uno de estos trastornos tiene aspectos clínicos singulares que incluyen edad de aparición, curso de progresión con el tiempo, signos y síntomas neurológicos, síntomas neuropsiquiátricos, y sensibilidad a agentes terapéuticos conocidos. Adicionalmente, la base patofisiológica de cada uno de estos trastornos está causada por el mecanismos genéticos singulares para cada enfermedad.

A pesar del importante progreso en el esclarecimiento de las causas genéticas que subyacen en estos diferentes trastornos, se sabe relativamente poco acerca de los mecanismos bioquímicos que causan la degeneración neuronal selectiva común a todos ellos. Adicionalmente, para los más comunes de estos trastornos, que incluyen Enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Alzheimer, se han descubierto los factores genéticos que causan las formas familiares raras de estas enfermedades, pero la base patofisiológica de la gran mayoría de los casos esporádicos es todavía desconocida. Debido a ello, no existen actualmente agentes terapéuticos específicos que puedan modificar directamente la progresión de la enfermedad. En su lugar, los clínicos utilizan una diversidad de agentes existentes para proporcionar alivio sintomático de las manifestaciones motoras, cognitivas, y neuropsiquiátricas que caracterizan dichos trastornos. Ninguno de estos agentes existentes fue diseñado y desarrollado para tratar específicamente pacientes con NDs.

De los diversos síntomas neurológicos que caracterizan los NDs, anomalías de la función motora, que incluyen bradiquinesias, disquinesias y corea, y la aparición de síntomas neuropsiquiátricos, con inclusión de psicosis, y síntomas afectivos tales como ansiedad y depresión, son comunes e impactan de modo severo en el estado funcional y la calidad de vida del paciente. Lamentablemente, la mayoría de los agentes terapéuticos existentes, con inclusión de antipsicóticos y antidepresivos, demuestran a menudo eficacia, pero son muy mal tolerados en estos pacientes. Adicionalmente, los agentes terapéuticos disponibles para la Enfermedad de Parkinson, con inclusión de L-dopa y agonistas de dopamina, si bien son efectivos por regla general, causan la aparición de severos efectos secundarios limitantes del tratamiento que son actualmente intratables por la farmacoterapia.

Factores múltiples, relacionados tanto con la enfermedad como con los fármacos, son fundamentalmente responsables de la tolerabilidad limitada de estos agentes. En primer lugar, los pacientes con enfermedades neurodegenerativas son particularmente sensibles a la mayoría de los agentes terapéuticos que están diseñados para atravesar la barrera hematoencefálica e interaccionan con dianas neuronales que confieren eficacia contra los síntomas adversos motores o neuropsiquiátricos. Por ejemplo, los antipsicóticos atípicos son generalmente bien tolerados por los sujetos voluntarios sanos, o en pacientes con trastornos psiquiátricos primarios como la esquizofrenia; estados de enfermedad que no se caracterizan por degeneración neuronal. En contraste, cuando estos agentes se administran a pacientes con la Enfermedad de Parkinson o la de Huntington, los mismos presentan efectos severos adversos limitantes del tratamiento sobre la función motora, causan sedación severa, y pueden empeorar la función cognitiva. Se postula que los efectos directos de la pérdida neuronal característicos de los NDs, así como los cambios adaptativos que ocurren secundariamente a ello crean a la vez un estado neuroquímico y/o neurofisiológico en los pacientes con ND que confieren esta sensibilidad adicional.

En segundo lugar, los mecanismos de acción conocidos de estos fármacos, con inclusión del antagonismo de los receptores de dopamina, no son tolerados en algunas poblaciones de pacientes secundariamente a alteraciones específicas en distintos sistemas neuronales. Por ejemplo, los pacientes de Parkinson tienen una degeneración relativamente selectiva de los sistemas neuronales dopaminérgicos ascendentes, y como consecuencia de esto son deficientes en la neurotransmisión central de dopamina. Por esta razón, no es sorprendente que los fármacos que atenúan adicionalmente la neurotransmisión dopaminérgica, por bloqueo de los receptores de dopamina, no sean bien tolerados.

En último lugar, prácticamente la totalidad de los agentes terapéuticos actualmente conocidos carecen de especificidad en sus mecanismos de acción. Los fármacos antipsicóticos y antidepresivos poseen una multitud de interacciones

farmacológicamente relevantes con proteínas neuronales críticas que incluyen una multitud de receptores celulares superficiales, canales iónicos, y transportadores de reabsorción. Es sabido que esta carencia de especificidad de diana de los fármacos confiere una diversidad de efectos adversos en las poblaciones de pacientes que no sufren ND, que son cualitativa y cuantitativamente peores en los pacientes con ND.

Estas observaciones hacen resaltar la necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos que estén diseñados específicamente y que no sólo demuestren eficacia contra estos síntomas incapacitantes particulares, sino que posean también tolerabilidad en estas poblaciones de pacientes específicas. Esto puede conseguirse mejorando la selectividad de las interacciones entre el fármaco y la diana de nuevos agentes terapéuticos. Específicamente, se desea el desarrollo de agentes con nuevos mecanismos de acción que eviten las deficiencias conocidas asociadas con los agentes existentes. Adicionalmente, la selectividad mejorada puede evitar los conocidos efectos adversos asociados con las interacciones con dianas de fármacos que no confieren eficacia.

El documento WO 0166521 describe compuestos azacíclicos que son agonistas inversos selectivos del receptor 5-HT2A.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra gráficas de la actividad agonista de los receptores D₂ y 5-HT2A de los agentes terapéuticos de la Enfermedad de Parkinson como se determina por el ensayo R-SAT *in vivo* fisiológicamente predictivo, basado en células. La Figura 1A representa gráficamente la actividad de los fármacos sobre los receptores D₂ humanos. La Figura 1B representa la actividad de los fármacos sobre los receptores 2A de serotonina humanos.

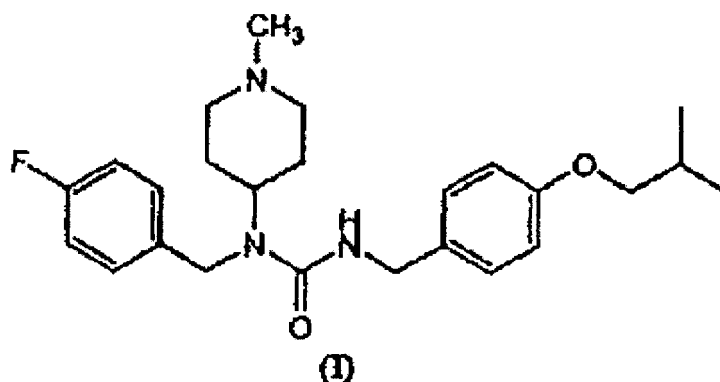
La Figura 2A es un gráfico de la eficacia del compuesto de fórmula (I) en la reducción de los comportamientos locomotores inducidos por MK-801 en las ratas contra un control después de administración subcutánea a lo largo de un periodo de tiempo de diez (10) minutos. La Figura 2B es un gráfico de la eficacia del compuesto de fórmula (I) en la reducción de los comportamientos locomotores inducidos por MK-801 en ratas contra un control después de la administración oral a lo largo de un periodo de tiempo de treinta (30) minutos.

La Figura 3 muestra un gráfico de barras que indica tres niveles de dosificación del compuesto de fórmula (I) y el efecto de cada dosificación sobre la reducción de la disquinesia en un modelo de primate.

La Figura 4 muestra el efecto del compuesto de fórmula (I) sobre la hiperactividad inducida por anfetaminas en los ratones cuando se utiliza en combinación con dosis variables de Haloperidol.

Sumario de la invención

Se describe en esta memoria una composición que comprende un compuesto de fórmula (I):



y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de levodopa, (SINEMETTM, SINEMET-CRTM), bromocriptina (PARLODELTM), pergolida (PERMAXTM), sulfato de efedrina (EPHEDRINETM), pernolina (CYLERTTM), mazindol (SANOREXTM), d,l- α -metilfenetilamina (ADDERALLTM), metilfenidato (RITALINTM), pramipexol (MIRAPEXTM), modafinil (PROVIGILTM), y ropinirol (REQUIPTM). En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anti-disquinesia seleccionado de baclofeno (LioresalTM), toxina botulínica (BotoxTM), clonazepam (KlonopinTM), y diazepam (ValiumTM). En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anti-distonía, anti-mioclono, o anti-temblor seleccionado de baclofeno (LIORESALTM), toxina botulínica (BOTOXTM), clonazepam (KLONOPINTM), y diazepam (VALIUMTM). En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antisicótico con antagonismo para los receptores dopaminérgicos. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antisicótico seleccionado de clorpromazina (THORAZINETM), haloperidol (HALDOLTM), molindona (MOBANTM), tioridazina (MELLARILTM), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutil-

piperidina (pimozida), tioxantinas (flufentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona)).

5 La invención proporciona también un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa que comprende: identificar un paciente que sufre una enfermedad neurodegenerativa y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo para un receptor de serotonina; por el cual se reduce la disquinesia asociada a la terapia dopaminérgica. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, Atrofia Espinocerebelar, Síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Machado-Joseph, Demencia de Cuerpos de Lewy, Distonía, Parálisis Supranuclear Progresiva, o Demencia Frontotemporal. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se fija a un receptor 5HT2A o un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Una realización comprende adicionalmente administrar un agente dopaminérgico en combinación con el compuesto de fórmula (I).
10 En algunas realizaciones, el reactivo aumenta la actividad dopaminérgica y se selecciona del grupo constituido por levodopa, SINAMETTM, SINAMETCRTM, bromocriptina (PARLODELTM), pergolida (PERMAXTM), efedrasulfato (EPHEDRINETM), pernolina (CYLERTTM), mazindol (SANOREXTM), d,l- α -metilfenetilamina (ADDERALLTM), metilfenidato (RITALINTM), pramipexol (MIRAPEXTM), modafinil (PROVIGILTM), y ropinirol (REQUIPTM).

20 La invención proporciona también un método para tratamiento de la disquinesia asociada con la terapia dopaminérgica que comprende: identificar un paciente que sufre una disquinesia asociada a la terapia dopaminérgica y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo para un receptor de serotonina; por el cual se reduce la disquinesia asociada a la terapia dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se fija a un receptor 5HT2A y un receptor 5HT2C. En una realización, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden adicionalmente administrar un agente anti-disquinesia en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el agente anti-disquinesia se selecciona del grupo constituido por baclofeno (LioresalTM), toxina botulínica (BotoxTM), clonazepam (KlonopinTM), y diazepam (ValiumTM). En algunas realizaciones, el paciente sufre una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que comprende
25 Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, Atrofia Espinocerebelar, Síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Machado-Joseph, Demencia de Cuerpos de Lewy, Distonía, Parálisis Supranuclear Progresiva, y Demencia Frontotemporal.

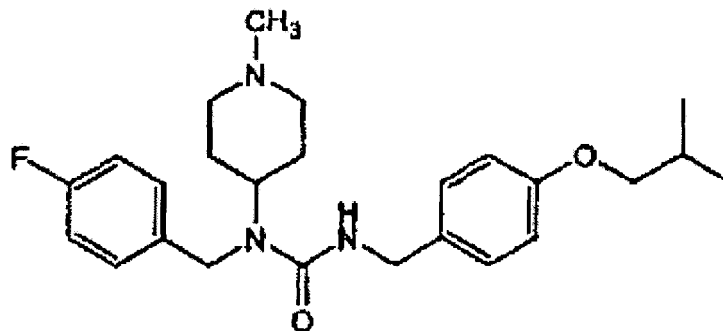
35 La invención proporciona también un método para tratamiento de la Distonía, el mioclono, o el temblor asociado con terapia dopaminérgica que comprende: identificar un paciente que sufre Distonía, mioclono o temblor asociados con terapia dopaminérgica; y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo para un receptor de serotonina; por el cual se reduce la Distonía, el mioclono, o el temblor asociado con la terapia dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se fija a un receptor 5HT2A y un receptor 5HT2C.
40 En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden adicionalmente un agente anti-Distonía, anti-mioclono o anti-temblor en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el agente anti-Distonía, anti-mioclono o anti-temblor se selecciona del grupo constituido por baclofeno (LIORESALTM), toxina botulínica (BOTOXTM), clonazepam (KLONOPINTM), y diazepam (VALIUMTM).

45 La invención proporciona también un método para tratamiento de la psicosis asociada con terapia dopaminérgica que comprende: identificar un paciente que sufre psicosis asociada con terapia dopaminérgica; y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo para un receptor de serotonina; por el cual se reducen los síntomas de la psicosis asociada a la terapia dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se fija a un receptor 5HT2A y un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden adicionalmente un agente antisicótico en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el agente antisicótico se selecciona del grupo constituido por clorpromazina (THORAZINETM), haloperidol (HALDOLTM), molindona (MOBANTM), tioridazina (MELLARILTM), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flufentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona)). En algunas realizaciones, el paciente sufre una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que comprende Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, Atrofia Espinocerebelar, Síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Machado-Joseph, Demencia de Cuerpos de Lewy, Distonía, Parálisis Supranuclear Progresiva, y Demencia Frontotemporal.
50
55
60

La invención proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica que comprende: identificar un paciente que sufre una enfermedad neuropsiquiátrica; y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo para un receptor de serotonina. En algunas realizaciones, la enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, alteraciones de la conducta asociadas con demencia y depresión psicótica. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se fija a un receptor 5HT2A o un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista
65

inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden adicionalmente un agente antisicótico en combinación con el agonista inverso, el agente antisicótico seleccionado del grupo constituido por clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flufentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetil-olanzapina, 9-OH-risperidona)).

Se describe también en esta memoria un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



Se describe adicionalmente en esta memoria un método *in vitro* de inhibición de la actividad de un receptor de serotonina que comprende poner en contacto el receptor de serotonina o un sistema que contiene el receptor de serotonina con una cantidad del compuesto de fórmula (I) que es eficaz para inhibir la actividad del receptor de serotonina. En una realización, el receptor de serotonina es la subclase 5-HT_{2A}. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en el sistema nervioso central. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en el sistema nervioso periférico. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en los glóbulos de la sangre o las plaquetas. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina está mutado o modificado. En algunas realizaciones, la actividad es actividad de señalización. En algunas realizaciones, la actividad es constitutiva. En algunas realizaciones, la actividad está asociada con la activación del receptor de serotonina.

Se describe también en esta memoria un método *in vitro* de inhibición de la activación de un receptor de serotonina que comprende poner en contacto el receptor de serotonina o un sistema que contiene el receptor de serotonina con una cantidad del compuesto de fórmula (I) que es eficaz para inhibir la activación del receptor de serotonina. En algunas realizaciones, la activación es por un agente agonista. En algunas realizaciones, el agente agonista es exógeno. En algunas realizaciones, el agente agonista es endógeno. En algunas realizaciones, la activación es constitutiva. En algunas realizaciones, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina es la subclase 5-HT_{2A}. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en el sistema nervioso central. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en el sistema nervioso periférico. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina se encuentra en los glóbulos de la sangre o las plaquetas. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina está mutado o modificado.

Se describe también en esta memoria el uso de los compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada del grupo constituido por esquizofrenia, psicosis, migraña, hipertensión, trombosis, vasoespasma, isquemia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos del apetito.

En una realización, la enfermedad es esquizofrenia.

En otra realización, la enfermedad es migraña.

En una realización adicional, la enfermedad es psicosis.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

Para el propósito de la presente exposición, se utilizarán las definiciones siguientes en su totalidad para definir términos técnicos, y se utilizarán también en su totalidad para definir el alcance de la composición de materia para la cual se solicita protección en las reivindicaciones.

“Actividad constitutiva” se define como la actividad basal elevada de un receptor que es independiente de la presencia de un agonista. La actividad constitutiva de un receptor puede medirse utilizando varios métodos diferentes, que incluyen preparaciones celulares (v.g., membrana) (véase, v.g., Barr & Manning, *J. Biol. Chem.* 272:32979-87 (1997)), receptores reconstituidos purificados con o sin la proteína G asociada en vesículas de fosfolípidos (Cerione *et*

al., *Biochemistry* 23:4519-25 (1984)), y ensayos celulares funcionales (Solicitud de Patente U.S. No. Ser. 60/103.317) o cualquier otro método conocido en la técnica.

“Agonista” se define como un compuesto que aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con el receptor.

Un “antagonista” se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso para fijarse a un receptor, bloqueando con ello la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (conocido también como un antagonista “neutro”) no tiene efecto alguno sobre la actividad constitutiva del receptor.

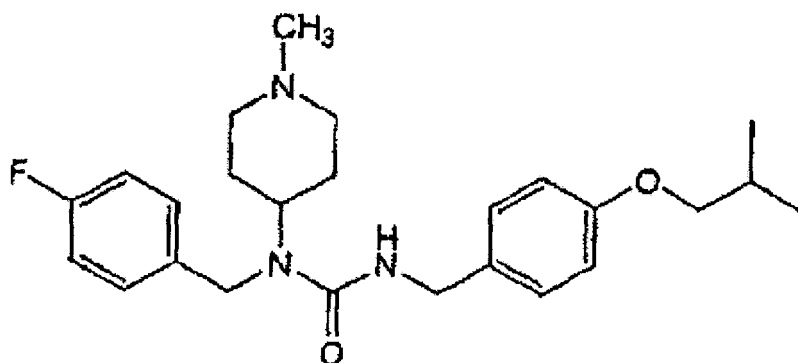
Un “agonista inverso” se define como un compuesto que reduce la actividad basal de un receptor (es decir, la señalización mediada por el receptor). Tales compuestos se conocen también como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando para un receptor que hace que el receptor adopte un estado inactivo con relación a un estado basal que ocurre en ausencia de cualquier ligando. Así, mientras que un antagonista puede inhibir la actividad de un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista. El concepto de un agonista inverso ha sido explorado por Bond *et al.* en *Nature* 374:272 (1995). Más específicamente, Bond *et al.* han propuesto que un adrenoceptor β_2 no unido a ligando alguno está en equilibrio entre una conformación inactiva y una conformación espontáneamente activa. Se ha propuesto que los agonistas estabilizan el receptor en una conformación activa. Inversamente, se cree que los agonistas inversos estabilizan una conformación inactiva del receptor. Así, si bien un antagonista manifiesta su actividad en virtud de inhibir un agonista, un agonista inverso puede manifestar adicionalmente su actividad en ausencia de un agonista por inhibición de la conversión espontánea de un receptor no unido a ligando alguno en una conformación activa.

El “receptor 5-HT_{2A}” se define como un receptor, que tiene una actividad correspondiente a la actividad del subtipo de receptores humanos de serotonina, que fue caracterizado por clonación molecular y farmacología como se detalla en Saltzman *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 181:1469-78; y Julius *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:928-932.

El término “sujeto” se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que es objeto de tratamiento, observación o experimento.

“Selectivo” se define como una propiedad de un compuesto por la cual una cantidad del compuesto suficiente para producir una respuesta deseada de un tipo, subtipo, clase o subclase de receptor particular con significativamente menos o sustancialmente poco o ningún efecto sobre la actividad de otros tipos de receptor. Por ejemplo, un compuesto selectivo puede tener al menos un efecto diez veces mayor sobre la actividad del receptor deseado que sobre otros tipos de receptor. En algunos casos, un compuesto selectivo puede tener al menos un efecto 20 veces mayor sobre la actividad del receptor deseado que sobre otros tipos de receptor, o al menos un efecto 50 veces mayor, o al menos un efecto 100 veces mayor, o al menos un efecto 1000 veces mayor o al menos un efecto 10.000 veces mayor, o al menos un efecto 100.000 veces mayor, o más que un efecto 100.000 veces mayor. “Selectividad” o “selectivo”, referido a un agonista inverso, se entiende como una propiedad del compuesto de la invención por la cual una cantidad de compuesto que agoniza de modo inversamente efectivo el receptor 5HT_{2A}, y por la cual reduce su actividad, causa poca o ninguna actividad agonista inversa o antagonista sobre otros receptores, afines o no afines. En particular, en una realización, se ha encontrado que un compuesto no interacciona fuertemente con otros receptores de serotonina (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6, y 7) a concentraciones en las cuales se inhibe en gran parte o completamente la señalización del receptor 5-HT_{2A}. En una realización, el compuesto es también selectivo con respecto a otros receptores de fijación de monoaminas, tales como los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos. Los compuestos que son altamente selectivos para los receptores 5-HT_{2A} pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la psicosis, esquizofrenia o trastornos neuropsiquiátricos similares, al tiempo que evitan los efectos adversos asociados con los fármacos sugeridos hasta ahora para este propósito.

Algunas realizaciones descritas en esta memoria se refieren a un agonista inverso de los receptores 2A o 2C de serotonina, con inclusión de composiciones y métodos para el tratamiento de ciertos efectos secundarios causados o exacerbados por las terapias asociadas con agentes dopaminérgicos utilizadas comúnmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, el compuesto descrito en esta memoria tiene utilidad en la reducción de la disquinesia y la psicosis asociadas con terapias dopaminérgicas utilizadas en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, una enfermedad neurodegenerativa. De acuerdo con una realización, se proporciona el compuesto N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenil-metil)-N-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que tiene la estructura de fórmula (I):



(I)

Una realización se refiere a una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede contener también otros compuestos tales como compuestos para el tratamiento de la disquinesia, la Disonía, o la psicosis.

De acuerdo con una realización, la sal tartrato del compuesto, N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenil-metil)-N-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida es un agonista inverso potente y selectivo del receptor 5-HT_{2A} biodisponible por vía oral. El compuesto de fórmula (I) posee también menor potencia como agonista inverso del receptor 5-HT_{2C} y carece de actividad intrínseca en los subtipos de receptores monoaminérgicos restantes. Quizás lo más notable es que el compuesto de fórmula (I) carece de actividad en los subtipos de receptores de dopamina. (Véase la Solicitud de Patente US No. 09/800.096). La descripción amplia del perfil farmacológico conductual del compuesto de fórmula (I), con inclusión de modelos pre-clínicos de acciones de los fármacos antipsicóticos y anti-disquinéticos, respaldan el uso terapéutico del compuesto en la Enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas humanas afines.

La Enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad neurodegenerativa común y progresiva. Estimaciones actuales sugieren que aproximadamente 900.000 en los Estados Unidos sufren PD y que la prevalencia está aumentando a medida que envejece la población de los Estados Unidos. Se utilizan agonistas de los receptores de dopamina para aliviar los síntomas de PD, tales como la disfunción motora. Lamentablemente, el uso prolongado de estos agentes dopaminérgicos causa a lo largo del tiempo efectos secundarios neuropsiquiátricos (psicosis) y efectos secundarios motores molestos (disquinesia) en el 30 al 80% de los pacientes, respectivamente.

Los antipsicóticos y antagonistas de los receptores de dopamina pueden ser eficaces para mejorar estos efectos adversos. Lamentablemente, muchos de estos compuestos deterioran significativamente la función motora de PD secundariamente a su estado hipo-dopaminérgico. Los datos bioquímicos y farmacológicos respaldan la hipótesis de que la potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica puede estar ligada patofisiológicamente al desarrollo de disquinesias y psicosis en estos pacientes. Si bien no se desea quedar ligados por esta teoría, los compuestos descritos en esta memoria fueron seleccionados para aprovechar la relación de la actividad serotoninérgica y los efectos secundarios negativos asociados con la terapia dopaminérgica.

L-dopa es un compuesto dopaminérgico típico utilizado para tratar PD. Se ha demostrado que L-dopa aumenta la liberación central de serotonina, la renovación, y las concentraciones de metabolitos en el cerebro de los roedores. Los agonistas de acción directa sobre los receptores de dopamina como la pergolida poseen, además de sus propiedades agonistas sobre los receptores de dopamina, actividad agonista potente en los receptores 2A (5-HT-2A) y 2C (5-HT_{2C}) de serotonina como se demuestra por varios ensayos farmacológicos *in vitro*.

En una realización, el compuesto descrito en esta memoria puede utilizarse para tratar muchos efectos secundarios que surgen como resultado de la terapia dopaminérgica. Por ejemplo, el compuesto descrito es útil también para el tratamiento de la disquinesia o la psicosis causada o exacerbada como efecto secundario de otros agentes terapéuticos tales como L-dopa. En una realización, los compuestos se utilizan preferiblemente para el tratamiento de la disquinesia o psicosis asociada al tratamiento con L-dopa.

El compuesto puede utilizarse para tratar disquinesia o psicosis existentes o puede utilizarse de modo profiláctico cuando, por ejemplo, se considera necesario iniciar la terapia con L-dopa y se teme que puedan desarrollarse disquinesia o psicosis.

El compuesto puede utilizarse para tratar disquinesia o psicosis como monoterapia o como adyuvante a medicamentos para prevenir o tratar los efectos secundarios de disquinesia o psicosis causados por el medicamento, o alternativamente, los compuestos pueden administrarse en combinación con otros compuestos que reducen también la disquinesia.

En algunas realizaciones, el compuesto descrito en esta memoria puede formularse en composiciones para administración a pacientes que se encuentran en necesidad de ello. Las composiciones apropiadas pueden tomar varias formas diferentes dependiendo del modo en que se utilice la composición. Por ejemplo, la composición puede encontrarse en la forma de un polvo, tableta, cápsula, líquido, ungüento, crema, gel, hidrogel, aerosol, spray, micela, liposoma o cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica apreciaría fácilmente que un vehículo apropiado para uso con los compuestos descritos de la invención debería ser uno que sea bien tolerado por un destinatario de la composición. Asimismo, el vehículo debería facilitar el suministro de los compuestos a los receptores de la diana apropiados. Por ejemplo, una persona con experiencia ordinaria en la técnica sabría consultar *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, por Ansel, *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 7ª edición (1999) o un texto similar para guía con relación a tales formulaciones.

La composición de la invención puede utilizarse de diversas maneras. Por ejemplo, puede requerirse administración sistémica, en cuyo caso los compuestos descritos se pueden formular en una composición que puede ingerirse por vía oral en la forma de una tableta, cápsula o líquido. Alternativamente, la composición puede administrarse por inyección en el torrente sanguíneo. Las inyecciones pueden ser intravenosas (bolus o infusión) o subcutáneas (bolus o infusión). Los compuestos descritos pueden administrarse también centralmente por suministro intracerebral, intracerebroventricular, o intratecal.

El compuesto puede utilizarse también con un dispositivo de liberación retardada en el tiempo. Tales dispositivos pueden insertarse, por ejemplo, bajo la piel y el compuesto puede liberarse a lo largo de semanas o meses. Un dispositivo de este tipo puede ser particularmente útil para pacientes con disquinesia de larga duración tales como pacientes sometidos a terapia continua con L-dopa para el tratamiento de PD. Los dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se utiliza un compuesto que requeriría normalmente administración frecuente (v.g., inyección frecuente).

Se apreciará fácilmente que la cantidad requerida de un compuesto está determinada por la actividad biológica y la biodisponibilidad, que dependen a su vez del modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del compuesto empleado y de si el compuesto se utiliza como monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración se verá influida también por los actores arriba mencionados y particularmente por la semivida del compuesto en el organismo del sujeto que se trate.

Una persona con experiencia ordinaria en la técnica apreciaría que las formulaciones específicas de composiciones y regímenes terapéuticos precisos (tales como las dosis diarias de los compuestos y la frecuencia de administración) pueden determinarse utilizando procedimientos conocidos. Tales procedimientos empleados convencionalmente por la industria farmacéutica incluyen experimentación *in vivo* y pruebas clínicas.

Generalmente, puede utilizarse una dosis diaria comprendida entre 0,01 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal y 1,0 g/kg de peso corporal de un agonista inverso del receptor 2A/2C de serotonina con los métodos descritos en esta memoria. En una realización, la dosis diaria está comprendida entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal, o cualquier cantidad de miligramos o semi-miligramos dentro de este intervalo descrito, v.g., 1,5, 2, 2,5, etc.

Las dosis diarias pueden administrarse como una sola administración (v.g. una tableta diaria para consumo oral o como una sola inyección diaria). Alternativamente, el compuesto utilizado puede requerir administración dos o más veces durante un día, dependiendo de la cinética del fármaco asociado con el paciente individual. Alternativamente, puede utilizarse un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin necesidad de administrar dosis repetidas,

Evidencia Bioquímica

La piedra angular de la intervención farmacológica actual en la PD sigue siendo la terapia basada en L-dopa. La L-dopa atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, es absorbida por las neuronas y sufre una conversión enzimática rápida en dopamina, por la vía de la actividad de descarboxilasa de los ácidos L-aromáticos (LAAD) en las neuronas dopaminérgicas. La disponibilidad y liberación incrementadas de dopamina por estas neuronas conduce claramente a una transmisión dopaminérgica incrementada, y a la eficacia clínica en la inversión de los efectos motores del estado hipo-dopaminérgico observados en la PD. Sin embargo, la L-dopa carece de especificidad para los sistemas dopaminérgicos, y se expresa abundantemente LAAD en el cerebro. Observaciones bioquímicas tempranas en el cerebro de la rata indicaron que la L-dopa reducía sustancialmente los almacenes serotoninérgicos centrales, y aumentaba la concentración del metabolito principal de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (1). Métodos histoquímicos han demostrado que L-dopa se acumula en las neuronas serotoninérgicas, y experimentos de liberación de neurotransmisores han demostrado que la L-dopa aumentaba notablemente la liberación tanto de dopamina como de serotonina, que la liberación de serotonina depende de la actividad de LAAD, y que la misma no es eliminada por la destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas (2, 3). Estas observaciones sugieren que la administración de L-dopa a los pacientes de PD da como resultado aumentos notables en la liberación de serotonina central, potenciando la neurotransmisión serotoninérgica. Finalmente, el análisis bioquímico post-mortem de pacientes de PD que desarrollaron psicosis, cuando se compara con un grupo coincidente que no desarrolló alteraciones neuropsiquiátricas, encontró que los pacientes con psicosis tenían aumentos significativos en los niveles de serotonina y 5-HIAA en estructuras corticales y sub-corticales múltiples, muy notablemente en diversos núcleos mesencefálicos con inclusión del núcleo rojo (4).

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) juega un papel significativo en el funcionamiento del cuerpo de los mamíferos. En el sistema nervioso central, 5-HT es un neurotransmisor y neuromodulador importante que está implicado en comportamientos y respuestas tan diversos como el sueño, la comida, la locomoción, la percepción del dolor, el aprendizaje y la memoria, el comportamiento sexual, el control y la temperatura corporal y la presión sanguínea. En la columna vertebral, la serotonina juega un papel importante en los sistemas de control de los nociceptores aferentes periféricos (Moulinier, *Rev. Neurol.* 150:3-15, (1994)). Funciones periféricas en los sistemas cardiovascular, hematológico, y gastrointestinal han sido adscritas también a 5-HT. Se ha encontrado que 5-HT media una diversidad de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos que incluyen la contracción de la musculatura lisa vascular y no vascular, así como la agregación de las plaquetas. (Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Botillin, *Serotonin in Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas, *et al.*, *Serotonin and Behavior*, (1973)). El subtipo de receptor 5-HT_{2A} (al que se hace referencia también como subclase) se expresa amplia pero discretamente en el cerebro humano, con inclusión de muchas regiones corticales, límbicas y prosencefálicas que se ha postulado están implicadas en la modulación de funciones cognitivas y afectivas superiores. Este subtipo de receptor se expresa también en las plaquetas maduras en donde media, en parte, la agregación plaquetaria, uno de los pasos iniciales en el proceso de la trombosis vascular.

Dada la amplia distribución de la serotonina en el cuerpo, es comprensible el enorme interés que existe en fármacos que afecten a los sistemas serotoninérgicos (Gershon, *et al.*, *The Peripheral Actions of 5-Hydroxy-tryptamine*, 246 (1989); Saxena, *et al.*, *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)). Los receptores de serotonina son miembros de una gran familia de genes humanos de proteínas que abarcan la membrana que se comportan como transductores de la comunicación intercelular. Los mismos existen en la superficie de diversos tipos de células, con inclusión de neuronas y plaquetas, donde, después de su activación por su serotonina ligando endógena, fármacos administrados exógenamente cambian su estructura conformacional e interaccionan subsiguientemente con mediadores aguas debajo de la señalización celular. Muchos de estos receptores, que incluyen la subclase 5-HT_{2A}, son receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) que señalizan por activación de proteínas de fijación de nucleótidos de guanina (proteínas G), dando como resultado la generación, o inhibición, de moléculas de segundo mensajero tales como AMP cíclico, inositol-fosfato, y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros modulan luego la función de una diversidad de enzimas intracelulares, con inclusión de quinasas y canales iónicos, que afectan últimamente a la excitabilidad y función celulares.

Al menos 15 subtipos de receptores de 5-HT genéticamente distintos han sido identificados y asignados a una de siete familias (5-HT₁₋₇). Cada subtipo presenta una distribución singular, preferencia para diversos ligandos y uno o más correlatos funcionales. La serotonina puede ser un componente importante en diversos tipos de condiciones patológicas tales como ciertos trastornos psiquiátricos (depresión, agresividad, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, psicosis, esquizofrenia, tendencia al suicidio), ciertos trastornos neurodegenerativos (demencia de tipo Alzheimer, Parkinsonismo, Corea de Huntington), anorexia, bulimia, trastornos asociados con el alcoholismo, accidentes cerebrovasculares, y migraña (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology*, 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)). Pruebas recientes implican fuertemente el subtipo de receptor 5-HT₂ en la etiología de afecciones médicas tales como hipertensión, trombosis, migraña, vasoespasmos, isquemia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y trastornos del apetito.

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico particularmente devastador que afecta principalmente al 1% de la población humana. Se ha estimado que el coste financiero total para el diagnóstico, tratamiento, y productividad social perdida de los sujetos afectados por esta enfermedad supera el 2% del producto nacional bruto (GNP) de los Estados Unidos. El tratamiento actual implica fundamentalmente farmacoterapia con una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos. Los antipsicóticos son eficaces para la mejora de los síntomas positivos (v.g., alucinaciones y delirios), pero frecuentemente no mejoran los síntomas negativos (v.g., exclusión social y emocional, apatía, y pobreza de discurso).

En la actualidad, se prescriben nueve clases principales de antipsicóticos para tratar los síntomas de psicosis. El uso de estos compuestos está limitado, sin embargo, por sus perfiles de efectos secundarios. Prácticamente la totalidad de los compuestos "típicos" o de antigua generación tienen efectos adversos importantes sobre la función motora humana. Estos efectos secundarios "extrapiramidales", denominados así por sus efectos sobre los sistemas motores humanos moduladores, pueden ser tanto agudos (v.g., reacciones distónicas, un síndrome neuroléptico maligno potencialmente amenazante para la vida, si bien poco frecuente) como crónicos (v.g., akatisias, temblores, y disquinesia tardía). Los esfuerzos para desarrollo de fármacos se han concentrado, por esta razón, en nuevos agentes "atípicos" exentos de estos efectos adversos.

Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos interaccionan con un gran número de receptores de neurotransmisores monoaminérgicos centrales, con inclusión de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos, e histaminérgicos. Es probable que los efectos terapéuticos y adversos de estos fármacos estén mediados por distintos subtipos de receptores. El alto grado de homología genética y farmacológica entre estos subtipos de receptores ha dificultado el desarrollo de compuestos selectivos de subtipo, así como la determinación del papel fisiológico normal o patofisiológico de cualquier subtipo de receptor particular. Así pues, existe necesidad de desarrollar fármacos que sean selectivos para clases y subclases de receptores individuales entre los receptores de neurotransmisores monoaminérgicos.

La teoría prevaleciente sobre el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos implica el antagonismo de los receptores D2 de dopamina. Lamentablemente, es probable que el antagonismo de los receptores D2 de dopamina medie también los efectos secundarios extrapiramidales. El antagonismo de 5-HT2A es un mecanismo molecular alternativo para fármacos con eficacia antipsicótica, posiblemente por antagonismo de la transducción de señales incrementada o exagerada a través de los sistemas serotoninérgicos. Los antagonistas de 5-HT2A son por tanto buenos candidatos para tratamiento de la psicosis sin efectos secundarios extrapiramidales.

Tradicionalmente, se ha supuesto que estos receptores se encuentran en un estado de reposo a no ser que sean activados por la fijación de un agonista (un fármaco que activa un receptor). Se ha considerado ahora que muchos, si no la mayoría, de los receptores de monoaminas GPCR, con inclusión de los receptores de serotonina, pueden existir en un estado parcialmente activado en ausencia de sus agonistas endógenos. Esta actividad basal incrementada (actividad constitutiva) puede ser inhibida por los compuestos denominados agonistas inversos. Tanto los agonistas como los agonistas inversos poseen actividad intrínseca en un receptor, en el sentido de que los mismos pueden activar o desactivar por sí solos estas moléculas, respectivamente. En contraste, los antagonistas clásicos o neutros compiten contra los agonistas y agonistas inversos en cuanto al acceso al receptor, pero no poseen la capacidad intrínseca para inhibir las respuestas elevadas de los receptores basales o constitutivas.

Se ha esclarecido un aspecto importante de la función de los receptores 5-HT2A por aplicación de la Tecnología de Selección y Amplificación de Receptores (Patente U.S. 5.707.798, 1998; *Chem. Abstr.* **128**:111548 (1998) y las referencias citadas en dicho lugar), al estudio de la subclase 5-HT2 de los receptores de serotonina. R-Sat es un ensayo fenotípico de función de receptores que implica la expresión heteróloga de los receptores en fibroblastos de mamífero. Utilizando esta tecnología, los autores de la presente invención pudieron demostrar que los receptores 5-HT2A nativos poseen actividad constitutiva, o independiente de agonistas receptora importante (Solicitud de Patente U.S. No. SER. 60/103.317). Adicionalmente, por tests de un gran número de compuestos medicinales de acción central con actividad clínica conocida en la enfermedad neuropsiquiátrica, se ha podido determinar que los compuestos con eficacia antipsicótica comparten todos ellos una propiedad molecular común. Se ha encontrado que prácticamente la totalidad de estos compuestos, que son utilizados por los psiquiatras para tratar la psicosis, son agonistas inversos potentes de 5-HT2A. Esta correlación clínico-farmacológica singular en un subtipo único de receptor es una prueba convincente de que el agonismo inverso del receptor 5-HT2A es un mecanismo molecular de eficacia antipsicótica en los humanos.

La caracterización farmacológica detallada de un gran número de compuestos antipsicóticos reveló que los mismos poseen actividad general en subtipos de receptores múltiples afines. La mayoría de estos compuestos exhiben actividad agonista, antagonista competitiva, o agonista inversa en subtipos de receptores monoaminérgicos múltiples, con inclusión de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Esta actividad general es probablemente responsable de los efectos secundarios sedantes, hipotensores, y motores de estos compuestos. Por consiguiente sería sumamente ventajoso desarrollar compuestos que sean agonistas inversos selectivos del receptor 5-HT2A, pero que tengan poca o ninguna actividad sobre otros subtipos de receptores monoamínicos, especialmente los receptores D2 de dopamina. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades humanas (v.g., como antipsicóticos), y pueden evitar los efectos secundarios adversos asociados con las interacciones de receptores no selectivos.

El compuesto de fórmula (I) es activo en los receptores monoamínicos, específicamente los receptores de serotonina. En una realización, el compuesto actúa como agonista inverso en el receptor 5-HT2A. Así, experimentos realizados en células que expresan transitoriamente el fenotipo humano de dicho receptor han demostrado que el compuesto de fórmula (I) atenúa la señalización de tales receptores en ausencia de ligandos adicionales que actúen sobre el receptor. Así, se ha encontrado que el compuesto posee actividad intrínseca sobre este receptor y es capaz de atenuar las respuestas de señalización basales, estimuladas por sustancias no agonistas, y constitutivas de señalización que exhibe el receptor 5-HT2A. La observación de que el compuesto de fórmula (I) es un agonista inverso indica también que el compuesto tiene capacidad para antagonizar la activación de los receptores 5-HT2A que está mediada por los agonistas endógenos o ligandos agonistas sintéticos exógenos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) exhibe un grado relativamente alto de selectividad frente al subtipo 5-HT2A de receptores de serotonina con relación a otros subtipos de la familia de receptores de serotonina (5-HT) así como a otros receptores, muy particularmente los receptores monoaminérgicos acoplados a proteína G, tales como los receptores de dopamina.

El compuesto de fórmula (I) puede ser útil por tanto para tratar o aliviar síntomas de estados de enfermedad asociados con función deteriorada, en particular niveles elevados de actividad, especialmente de los receptores 5-HT2A, tanto si esta función deteriorada está asociada con niveles inadecuados de estimulación de receptores como si se debe a aberraciones fenotípicas.

Otros autores han supuesto previamente que ciertas enfermedades neuropsicológicas podrían estar causadas por niveles alterados de la actividad constitutiva de los receptores de monoaminas. Dicha actividad constitutiva podría modificarse por contacto del receptor relevante con un agonista inverso sintético. Por ensayo directo de un gran número de compuestos medicinales de acción central con actividad clínica conocida en la actividad neuropsiquiátrica, los autores de esta invención determinaron que los compuestos con eficacia antipsicótica compartían todos ellos una propiedad molecular común. Se encontró que prácticamente la totalidad de estos compuestos que son utilizados por

los psiquiatras para tratar la psicosis son agonistas inversos de 5-HT_{2A} potentes. Esta correlación es una prueba convincente de que el agonismo inverso del receptor 5-HT_{2A} es un mecanismo molecular de eficacia antipsicótica en los humanos.

La caracterización farmacológica detallada de un gran número de compuestos antisicóticos en el laboratorio de los autores de la invención reveló que los mismos poseen actividad amplia en subtipos de receptores afines múltiples. La mayoría de estos compuestos exhiben actividad agonista, antagonista competitiva, o agonista inversa en subtipos de múltiples de receptores monoaminérgicos que incluyen receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Esta amplia actividad es probablemente responsable de los efectos secundarios sedantes, hipotensores, y motores de estos compuestos. En una realización, el compuesto de fórmula (I) posee eficacia como, por ejemplo, un nuevo antisicótico, pero tendrá menos efectos secundarios, o de menor gravedad, que los compuestos existentes.

En una realización, se proporciona un método para inhibición de la actividad de un receptor monoamínico. Este método comprende poner en contacto un receptor monoamínico o un sistema que contiene el receptor monoamínico, con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I). De acuerdo con una realización, el receptor monoamínico es un receptor de serotonina. En una realización, el compuesto es selectivo para la subclase de receptores 5-HT_{2A}. En otra realización, el compuesto tiene poca o sustancialmente ninguna actividad sobre otros tipos de receptores, con inclusión de otros receptores serotoninérgicos y, muy particularmente, receptores monoaminérgicos acoplados a proteína G, tales como los receptores dopaminérgicos.

El sistema que contiene el receptor de aminoaminas puede, por ejemplo, ser un sujeto tal como un mamífero, un primate no humano o un humano. El receptor puede estar localizado en el sistema nervioso central o periférico, en los glóbulos de la sangre o en las plaquetas.

El sistema puede ser también un modelo experimental *in vivo* o *in vitro*, tal como un sistema modelo de cultivo de células que expresa un receptor de monoaminas, un extracto exento de células del mismo que contiene un receptor de monoaminas, o un receptor purificado. Ejemplos no limitantes de tales sistemas son células de cultivo de tejidos que expresan el receptor o extractos o lisados del mismo. Células que pueden utilizarse en el presente método incluyen células cualesquiera capaces de mediar la transducción de señales por la vía de receptores de monoaminas, especialmente el receptor 5-HT_{2A}, sea por expresión endógena de este receptor (v.g., ciertos tipos de linajes de células neuronales, por ejemplo, expresan naturalmente el receptor 5-HT_{2A}), o después de la transfección de células con plásmidos que contienen el gen receptor. Tales células son típicamente células de mamífero (u otras células eucariotas, tales como células de insecto u oocitos de *Xenopus*), debido a que las células de organismos inferiores carecen generalmente de los caminos apropiados de transducción de señales para el presente propósito. Ejemplos de células adecuadas incluyen: el linaje celular de fibroblastos de ratón NIH 3T3 (ATCC CRL 1658), que responde a los receptores 5-HT_{2A} transfectados por estimulación del crecimiento; células RAT 1 (Pace *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**: 7031-35 (1991)); y células de hipófisis (Vallar *et al.*, *Nature* **330**:556-58 (1987)). Otras células de mamífero útiles para el presente método incluyen células HEK 293, células CHO, y células COS.

Una realización proporciona métodos *in vitro* para inhibición de la actividad de un receptor de serotonina natural, mutado o modificado. Se proporcionan también kits para realización de los mismos. En una realización, la actividad del receptor es una actividad de señalización. En otra realización, la actividad del receptor es la actividad basal constitutiva del receptor.

En una realización, la actividad del receptor es una respuesta, tal como una respuesta de señalización, a un agonista endógeno, tal como 5-HT, o un agente agonista exógeno, tal como un fármaco u otro ligando sintético. El compuesto de fórmula (I) puede actuar sea por agonización inversa o antagonización del receptor.

En una realización, el compuesto (I) es un agonista inverso selectivo para el receptor 5-HT_{2A}, y el compuesto tiene poca o sustancialmente ninguna actividad frente a otros receptores serotoninérgicos u otros receptores monoaminérgicos, tales como los receptores dopaminérgicos.

En una realización adicional, se proporciona un método *in vitro* para inhibición de la activación de un receptor de serotonina que comprende poner en contacto el receptor de serotonina, o un sistema que contiene el receptor de serotonina, con el compuesto de fórmula (I). La activación del receptor puede ser debida a un agente agonista exógeno o endógeno, o puede ser activación constitutiva asociada con un receptor natural, mutado o modificado. El receptor puede estar purificado o presentarse en un sistema *in vivo* o *in vivo*. El receptor puede estar presente también en el sistema nervioso central o periférico, los glóbulos de la sangre o las plaquetas de un sujeto no humano o humano. Se proporcionan también kits para realización del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es selectivo para los receptores de serotonina de la clase 5-HT, tales como la subclase 5-HT_{2A} de receptores de serotonina. En otra realización, el compuesto tiene poca o sustancialmente ninguna actividad anti-dopaminérgica.

Una realización proporciona métodos de tratamiento en un estado de enfermedad asociado con un receptor de monoaminas que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I). Una realización proporciona métodos para tratar o aliviar estados

de enfermedad asociados con función o estimulación inadecuada de formas naturales, así como formas mutadas o modificadas de cualquier otro modo, de receptores de serotonina centrales, particularmente la clase 5-HT de tales receptores, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de fórmula (I) a un hospedador que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. Se proporcionan también kits para realización de los mismos.

En una realización, el receptor es la subclase 5-HT_{2A}. En una realización, el estado de enfermedad está asociado con disfunción del receptor de serotonina. En otra realización, el estado de enfermedad está asociado con la activación del receptor de serotonina, por ejemplo, activación inadecuadamente elevada o constitutiva, tono serotoninérgico elevado, así como estados de enfermedad asociados con funciones celulares secundarias deterioradas por tales patologías.

Ejemplos de enfermedades para las cuales es útil dicho tratamiento que utiliza el compuesto de fórmula (I) incluyen, pero sin carácter limitante, enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia y psicosis idiopáticas afines, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos tales como depresión mayor, trastorno bipolar, y depresión con características psicóticas, así como Síndrome de Tourette, psicosis inducidas por fármacos, psicosis secundarias a trastornos neurodegenerativos tales como la Enfermedad de Alzheimer o la de Huntington. Se prevé que el compuesto de fórmula (I), un agonista inverso particularmente selectivo de 5-HT_{2A} que exhibe poca o ninguna actividad sobre los receptores dopaminérgicos, puede ser especialmente útil para el tratamiento de la esquizofrenia. El tratamiento con utilización del compuesto de fórmula (I) puede ser útil también en la terapia de la migraña, el vasoespasmio, la hipertensión, y diversas afecciones tromboticas que incluyen infarto de miocardio, derrame cerebral trombotico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, y enfermedad vascular periférica.

En una realización adicional, la presente invención métodos para tratamiento o alivio de un estado de enfermedad asociado con función inadecuada, disfunción, o estimulación de formas naturales, así como formas mutadas o modificadas de cualquier otro modo de los receptores de monoaminas centrales o periféricos, comprendiendo tales métodos la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un hospedador que se encuentra en la necesidad de dicho tratamiento. En una realización, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina en el sistema nervioso periférico, la sangre o las plaquetas. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina es un receptor de la subclase 5-HT_{2A}. En realizaciones adicionales, el estado de enfermedad está asociado con la actividad incrementada o la activación de un receptor de serotonina. Se proporciona también kits para realización de los mismos.

Algunas realizaciones se refieren también al campo de la medicina predictiva, en la cual se utiliza farmacogenómica para propósitos de pronóstico (predictivos). La farmacogenómica abarca las variaciones hereditarias clínicamente significativas en la respuesta a los fármacos debida a una disposición alterada del fármaco y a la acción anormal en las personas afectadas. Véase, v.g., Eichelbaum, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **23**:983-985 (1996), y Linder, *Clin. Chem.* **43**:254-66 (1997). En general, pueden diferenciarse dos tipos de condiciones farmacogenéticas: condiciones genéticas transmitidas como un solo factor que alteran el camino por el cual actúan los fármacos en el cuerpo (acción alterada del fármaco), y condiciones genéticas transmitidas como factores simples que alteran la vía por la que actúa el cuerpo sobre los fármacos (metabolismo alterado del fármaco). Estas condiciones farmacogenéticas pueden presentarse como polimorfismos existentes naturalmente.

Un enfoque farmacogenómico para identificación de genes que predicen la respuesta de los fármacos, conocido como “una asociación de amplitud genómica”, está basado fundamentalmente en un mapa de alta resolución del genoma humano constituido por marcadores ya conocidos relacionados con genes (v.g., un mapa de marcadores de genes “bialélico” que está constituido por 60.000-100.000 sitios polimórficos o variables en el genoma humano, cada uno de los cuales tiene dos variantes). Un mapa genético de alta resolución de este tipo puede compararse a un mapa del genoma de cada uno de un número estadísticamente significativo de pacientes que han tomado parte en una prueba de fármacos en Fase II/III para identificar marcadores asociados con una respuesta o efecto secundario del fármaco particular observado. Alternativamente, un mapa de alta resolución de este tipo puede generarse a partir de una combinación de aproximadamente 10 millones de polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) conocidos en el genoma humano. Como se utiliza en esta memoria, un “SNP” es una alteración común que ocurre en una sola base de nucleótido en un tramo del DNA. Por ejemplo, puede presentarse un SNP una vez por cada 1.000 bases de DNA. Un SNP puede estar implicado en un proceso de enfermedad; sin embargo, la gran mayoría no están asociados a enfermedades. Dado un mapa genético basado en la existencia de tales SNPs, los sujetos pueden agruparse en categorías genéticas dependiendo de un patrón particular de SNPs en su genoma individual. De este modo, los regímenes de tratamiento pueden adaptarse a grupos de sujetos genéticamente similares, teniendo en cuenta características que pueden ser comunes entre tales sujetos genéticamente similares.

Alternativamente, puede utilizarse un método denominado el “enfoque de genes candidato” para identificar genes que predicen la respuesta a los fármacos. De acuerdo con este método, si se conoce un gen que codifica una diana de fármaco (v.g., una proteína o un receptor de la presente invención), todas las variantes comunes de dicho gen pueden identificarse con bastante facilidad en la población y puede determinarse si la posesión de una versión del gen frente a otra está asociada con una respuesta particular a los fármacos.

Alternativamente, puede utilizarse un método denominado la “determinación del perfil de expresión de genes”, para identificar genes que predicen la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, la expresión génica de un animal dosificado con un fármaco (v.g., una molécula o modulador de la presente invención) puede dar una indicación de si se han activado los caminos génicos relacionados con la toxicidad.

La información generada por más de uno de los enfoques farmacogenómicos anteriores puede utilizarse para determinar los regímenes de dosificación y tratamiento apropiados para tratamiento profiláctico o terapéutico de un sujeto. Este conocimiento, cuando se aplica para la dosificación o selección de fármacos, puede evitar reacciones adversas o el fallo terapéutico y mejorar por tanto la eficiencia terapéutica o profiláctica cuando se trata un sujeto con una molécula o modulador de la invención, tal como un modulador identificado por uno de los ensayos de cribado ilustrativos descritos en esta memoria. Como se ha descrito previamente, este enfoque puede utilizarse también para identificar nuevos receptores candidato u otros genes adecuados para caracterización farmacológica adicional *in vitro* e *in vivo*.

De acuerdo con ello, una realización proporciona métodos y kits para identificación de un polimorfismo genético que predispone a un sujeto a ser sensible al compuesto de fórmula (I). El método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto; identificar un sujeto sensible que tiene un estado de enfermedad mejorado asociado con un receptor de monoaminas; e identificar un polimorfismo genético en el sujeto sensible, en donde el polimorfismo genético predispone a un sujeto a ser sensible al compuesto. Se prevé que este método puede ser útil, tanto para predecir qué sujetos son sensibles a los efectos terapéuticos del compuesto como para predecir aquéllos que experimentarán probablemente respuestas adversas de efectos secundarios. Este enfoque puede ser útil para identificar, por ejemplo, polimorfismos en un receptor de serotonina que conducen a la activación constitutiva y son por tanto susceptibles de terapia con agonistas inversos. Adicionalmente, este método puede ser útil para identificar polimorfismos que conducen a metabolismo alterado de los fármacos, por lo cual se generan en el cuerpo subproductos tóxicos. Un mecanismo de este tipo ha sido implicado en los efectos secundarios raros, pero potencialmente amenazantes para la vida del antipsicótico atípico clozapina.

En una realización afín, se proporciona un método para identificación de un sujeto adecuado para tratamiento con el compuesto de fórmula (I). De acuerdo con el método, se detecta la presencia de un polimorfismo que predispone al sujeto a ser sensible al compuesto, indicando la presencia del polimorfismo que el sujeto es adecuado para tratamiento. Se proporcionan también kits para la realización del mismo.

El compuesto de fórmula (I) muestra preferiblemente actividad selectiva de agonista inverso frente al receptor 5-HT_{2A}. Dicha actividad se define por una capacidad del ligando para atenuar o anular la actividad de señalización constitutiva de este receptor. La selectividad en el presente contexto debe entenderse como una propiedad de un compuesto de la invención por la cual una cantidad de compuesto que actúa eficazmente como agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} y reduce por tanto su actividad causa poca o ninguna actividad como agonista inverso o antagonista en otros receptores, afines o no afines. En particular, se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) no interacciona fuertemente con otros receptores de serotonina (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6, y 7) a concentraciones en las cuales la señalización del receptor 5-HT_{2A} está fuerte o completamente inhibida. En una realización, el compuesto es también selectivo con respecto a otros receptores de fijación de monoaminas, tales como los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos.

Una realización de la presente invención proporciona un método para aliviar o tratar un estado de enfermedad en el cual la modificación de la actividad de un receptor de monoaminas, en particular la actividad del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, tiene un efecto beneficioso por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) a un sujeto que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento. Enfermedades o condiciones de este tipo pueden surgir por ejemplo a consecuencia de estimulación o activación inadecuadas de receptores serotoninérgicos. Se prevé que por el uso de un compuesto que es selectivo para un subtipo de receptor de serotonina particular, en particular 5-HT_{2A}, pueden evitarse sustancialmente los problemas con efectos secundarios adversos observados con los fármacos antipsicóticos conocidos, tales como efectos extrapiramidales.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se utiliza en esta memoria, significa una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido o sistema, animal o humano que es deseada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye alivio, mejora, o disminución de los síntomas de la Enfermedad de que se trate, o previene o ralentiza el progreso de la enfermedad o el aumento de los síntomas.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse en una dosis diaria simple, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse en forma intranasal por uso tópico de vehículos intranasales adecuados, por rutas transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches terapéuticos en la piel que son bien conocidas por las personas expertas en la técnica, por bombas implantables; o por cualquier otro medio de administración adecuado. Para ser administrada en la forma de un sistema de suministro transdérmico, por ejemplo, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a todo lo largo del régimen de dosificación.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto de fórmula (I) se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad o trastorno de que se trate.

Para administración oral, las composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I) se proporcionan preferiblemente en la forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0 ó 50,0 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente de que se trate. En una realización, una dosis unitaria contiene desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En otra realización, una dosis unitaria contiene desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de ingrediente activo.

El compuesto de fórmula (I) puede utilizarse por sí solo en dosificaciones apropiadas definidas por sometimiento a tests rutinarios con objeto de obtener el efecto farmacológico óptimo sobre un receptor dopaminérgico, en particular el subtipo de receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, mientras que se minimizan cualesquiera efectos potencialmente tóxicos o indeseables por cualquier otro motivo. Adicionalmente, la co-administración o administración secuencial de otros agentes que mejoren el efecto del compuesto puede ser deseable en algunos casos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede combinarse con un agente terapéutico adicional. Agentes terapéuticos adicionales pueden incluir: levodopa (SINEMETTM), SINEMET-CRTM, bromocriptina (PARLODELTM), pergolida (PERMAXTM), efedrina sulfato (EPHEDRINETM), pemolina (CYLERTTM), mazindol (SANOEXTM), d,l- α -metilfenetilamina (ADDERALLTM), metilfenidato (RITALINTM), pramipexol (MIRAPEXTM), modafinil (PROVIGILTM), ropinirol (REQUIPTM), un agente anti-disquinesia, un agente anti-distonía, un anti-mioclono, un agente anti-temblor, o un agente antipsicótico. En algunas realizaciones, el agente antidisquinesia se selecciona de baclofeno (LioresalTM), toxina botulínica (BotoxTM), clonazepam (KlonopinTM), o diazepam (ValiumTM). En algunas realizaciones, los agentes anti-distonía, anti-mioclono, o anti-temblor se seleccionan de baclofeno (LIORESALTM), toxina botulínica (BOTOXTM), clonazepam (KLONOPINTM), o diazepam (VALIUMTM). En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se selecciona de clorpromazina (THORAZINETM), haloperidol (HALDOLTM), molindona (MOBANTM), tioridazina (MELLARILTM), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flufenixol), benzamidas sustituidas (sulpiride), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, o sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona).

Las propiedades farmacológicas y la selectividad del compuesto de fórmula (I) para subtipos de receptores serotoninérgicos específicos pueden demostrarse por varios métodos de ensayo diferentes que utilizan subtipos de receptores recombinantes, preferiblemente los receptores humanos si están disponibles éstos, v.g. ensayos convencionales de segundo mensajero o de fijación. Un sistema de ensayo funcional particularmente conveniente es el ensayo de selección y amplificación de receptores descrito en la patente U.S. No. 5.707.798, que describe un método de cribado para compuestos bioactivos por utilización de la capacidad de las células transfectadas con DNA receptor, v.g., codificación de los diferentes subtipos serotoninérgicos, para amplificación en presencia de un ligando del receptor. La amplificación de células se detecta como niveles incrementados de un marcador expresado también por las células.

35 Tratamiento de Trastornos Neuropsiquiátricos

En una realización, el compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con otros fármacos antipsicóticos, particularmente aquéllos que tienen propiedades antagonistas de la dopamina, se utilizan para tratar una diversidad de enfermedades neuropsiquiátricas humanas que incluyen esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía y depresión psicótica. Específicamente, el compuesto de fórmula (I) puede mejorar los síntomas psicóticos (sensaciones de estar controlado por fuerzas externas, audición, visión, olfato o sensación de cosas que no existen, alucinaciones y creencias inusuales, delirios), síntomas negativos (pérdida del comportamiento normal con inclusión de cansancio, pérdida de concentración y falta de energía y motivación, así como la función cognitiva en los pacientes psicóticos cuando se utilizan solos o en combinación con otros fármacos antipsicóticos. Estos agentes reducen también los efectos secundarios asociados con el uso de fármacos antipsicóticos existentes y reducen la dosis del agente existente que se requiere para alcanzar la eficacia antipsicótica. Específicamente, el compuesto de fórmula (I) solo o en combinación con los fármacos antipsicóticos existentes puede utilizarse para controlar las manifestaciones conductuales y neuropsiquiátricas presentes en la totalidad de estos estados de enfermedad. En algunas realizaciones, se utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación del compuesto de fórmula (I) y agentes antipsicóticos existentes.

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados con la psicosis afectan a una gran proporción de la población humana. La psicosis aparece como un síntoma dominante en diversos trastornos, que incluyen esquizofrenia, estados esquizoafectivos, manía, y depresión psicótica, entre otros. Las opciones actuales de tratamiento implican fundamentalmente farmacoterapia con una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos. Los antipsicóticos son eficaces para mejorar la sintomatología positiva de estos trastornos, pero frecuentemente no mejoran y pueden incluso empeorar los síntomas negativos y cognitivos. Los efectos secundarios significativos limitantes del tratamiento son comunes con el uso de fármacos antipsicóticos.

Los fármacos que poseen propiedades antipsicóticas se han encontrado en uso clínico desde principios de los años 1950. Los fármacos antipsicóticos se prescriben ampliamente para tratar síntomas psicóticos con indiferencia de su etiología. El uso clínico de estos compuestos está limitado, sin embargo, por sus perfiles de efectos secundarios. Prácticamente la totalidad de los compuestos "típicos" o de primera generación tienen efectos adversos importantes sobre la función motora humana. Estos efectos secundarios "extrapiramidales", así denominados debido a sus efectos sobre los sistemas motores humanos, pueden ser de naturaleza tanto aguda como crónica. Los efectos agudos incluyen reacciones dísticas, y una constelación de síntomas potencialmente amenazantes para la vida aunque raros; síndrome neuroléptico maligno. Los efectos secundarios crónicos incluyen acatisias, temblores, y disquinesia tardía. Debido en gran parte a estos efectos secundarios discapacitantes, el desarrollo de fármacos antipsicóticos se ha enfocado en nuevos

agentes “atípicos” (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidol, aripiprazol) que parecen tener una tendencia reducida a inducir efectos motores adversos. Sin embargo, estos nuevos fármacos antipsicóticos “atípicos”, adolecen de otros efectos secundarios limitantes, que incluyen la inducción de anomalías cardiovasculares, sedación extrema, obesidad mórbida, diabetes tipo II, discrasias sanguíneas y pancreatitis, entre otros.

Si bien los mecanismos moleculares precisos que median la acción de los fármacos antipsicóticos no están dilucidados todavía, se ha demostrado por métodos tanto *in vitro* como *in vivo*, que los fármacos antipsicóticos interactúan con un gran número de receptores de neurotransmisores centrales monoaminérgicos, con inclusión de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos, e histaminérgicos. Es probable que los efectos terapéuticos y adversos de estos fármacos sean separables y estén mediados por subtipos de receptores distintos.

En la actualidad, se cree que los fármacos antipsicóticos reducen los síntomas positivos en estos trastornos por bloquear los receptores D2 de dopamina. Esto está basado en la observación de que todos estos fármacos antipsicóticos tienen una afinidad razonable para este receptor *in vitro*, y que existe una correlación entre su potencia para bloquear los receptores D2 y su capacidad para reducir los síntomas positivos de estos trastornos. Lamentablemente, es probable que el antagonismo de los receptores D2 de dopamina medie también los efectos secundarios extrapiramidales discapacitantes.

La única otra interacción consistente con los receptores que exhiben estos fármacos como clase es el agonismo inverso de los receptores 5-HT_{2A}, lo que sugiere que el agonismo inverso de estos receptores es un mecanismo molecular alternativo que confiere eficacia antipsicótica. Esta teoría se ve respaldada por cierto número de observaciones científicas y clínicas básicas con respecto a los sistemas serotoninérgicos y el receptor 5-HT_{2A} en particular (US 6.358.698 i).

Sin embargo, prácticamente la totalidad de los agentes antipsicóticos conocidos carecen de especificidad en sus mecanismos de acción. Además de poseer actividad en los receptores D2 de dopamina y los receptores 5-HT_{2A}, estos fármacos, como clase, tienen una multitud de interacciones farmacológicamente relevantes con proteínas neuronales críticas que incluyen una multitud de receptores de la superficie celular, canales iónicos, y transportadores de reabsorción. Esta falta de especificidad fármaco-diana contribuye probablemente a la multiplicidad de efectos adversos asociados con el uso de los agentes antipsicóticos existentes.

Estas observaciones ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos regímenes terapéuticos que están diseñados específicamente no sólo para demostrar eficacia contra estos síntomas discapacitantes particulares, sino que poseen también tolerabilidad en estas poblaciones específicas de pacientes. Esto puede conseguirse por mejora de la selectividad de las interacciones fármaco-diana de nuevos agentes terapéuticos. Específicamente, se desea el desarrollo de agentes con nuevos mecanismos de acción que eviten las deficiencias conocidas asociadas con los agentes existentes. Adicionalmente, la selectividad mejorada evita los efectos adversos conocidos asociados con interacciones, con ineficacia de la interacción con receptores distintos de la diana. Por ejemplo, muchos fármacos antipsicóticos poseen interacciones de afinidad alta con los receptores H₁. El antagonismo de H₁ está asociado con sedación. Adicionalmente, otros fármacos antipsicóticos tienen interacciones de afinidad con los receptores alfa. El antagonismo de los receptores alfa-1 está asociado con la ortostasis. Mejoras en la eficacia terapéutica y la seguridad pueden conseguirse también por combinación de dos o más agentes cada uno con interacciones selectivas con la diana para conseguir beneficios aditivos o sinérgicos. Específicamente, por combinación de un fármaco que interacciona específicamente con los receptores D2 como antagonista y un fármaco de fórmula (I) que interacciona específicamente con los receptores 5-HT_{2A/2C} como antagonista o agonista inverso, puede evitarse la multitud de interacciones fuera de la diana de los fármacos antipsicóticos existentes.

En una realización, se utiliza un agonista inverso del receptor 2A y/o 2C de serotonina de fórmula I para tratar una diversidad de enfermedades neuropsiquiátricas humanas que incluyen esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, manía, alteraciones conductuales asociadas con demencia y depresión psicótica. Por ejemplo, los compuestos descritos en esta memoria tienen utilidad en la reducción de los síntomas positivos, mejora de los síntomas negativos y aumento de la función cognitiva en pacientes con ciertas enfermedades neuropsiquiátricas.

Los antipsicóticos y antagonistas de los receptores de dopamina pueden ser eficaces en cuanto a mejorar los síntomas positivos en la esquizofrenia y enfermedades afines. Lamentablemente, muchos de estos compuestos deterioran significativamente la función motora y aumentan los síntomas negativos o dejan estos y otros síntomas sin tratar en estos pacientes. Datos bioquímicos y farmacológicos respaldan la hipótesis de que la potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica puede ser patofisiológicamente importante en el desarrollo de estos efectos indeseables, y por el contrario, el bloqueo de la neurotransmisión serotoninérgica puede reducir los efectos secundarios asociados con la terapia con fármacos antipsicóticos. Aunque no se desea quedar ligados por esta teoría, se seleccionó el compuesto de fórmula (I) para aprovechar la relación de la actividad serotoninérgica y los efectos limitantes asociados con la terapia antipsicótica.

El haloperidol es un antipsicótico típico con especificidad como antagonista del receptor D2. Este compuesto se utiliza comúnmente para tratar los síntomas positivos asociados con las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia. Lamentablemente, el uso de este compuesto está asociado con una plétora de efectos secundarios motores indeseables, que incluyen acatisia, parkinsonismo, disquinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. Este compuesto no altera tampoco ni empeora tampoco los síntomas negativos y la función cognitiva en estos pacientes.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede utilizarse para tratar muchos efectos secundarios que se producen como consecuencia de la terapia antipsicótica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede ser útil para el tratamiento de efectos secundarios motores de otros agentes antipsicóticos tales como haloperidol. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se utiliza para el tratamiento de efectos secundarios motores asociados al tratamiento con haloperidol.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede utilizarse profilácticamente cuando, por ejemplo, se considera necesario iniciar la terapia con haloperidol y se sospecha que pueden presentarse déficits motores.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede utilizarse para tratar la psicosis como monoterapia o como adyuvante de medicamentos a fin de prevenir o tratar los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos causados por el medicamento. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse en combinación con otros compuestos, que reducen también los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos.

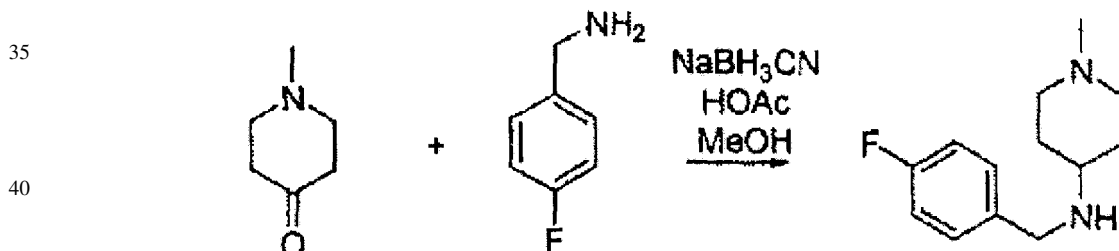
En una realización, el compuesto de fórmula (I) puede utilizarse para tratar los síntomas negativos de ciertas enfermedades neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia como monoterapia o como adyuvante a medicamentos utilizados para tratar los síntomas positivos de estas enfermedades.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede utilizarse también para mejorar la función cognitiva en ciertas enfermedades neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia como monoterapia o como adyuvante a medicamentos utilizados para tratar los síntomas positivos de estas enfermedades.

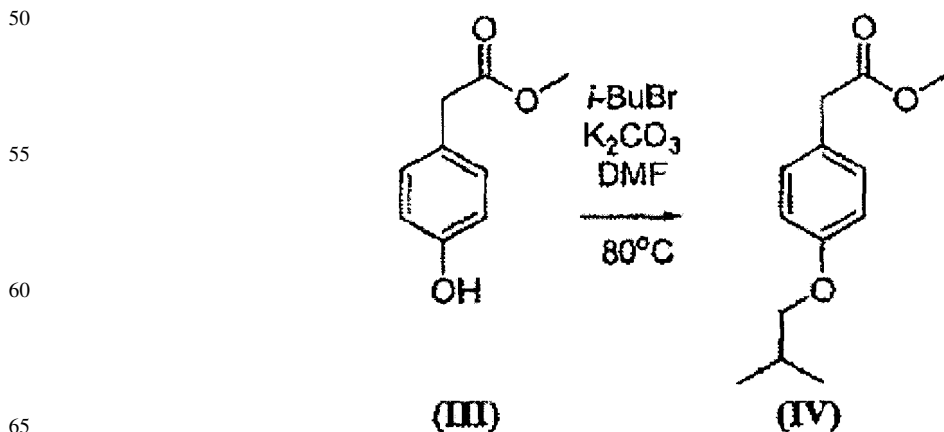
Métodos de Preparación

El compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse por los métodos descritos a continuación, o por modificación de estos métodos. Las vías de modificación de la metodología incluyen, entre otras, modificación de temperatura, disolvente, reactivos, etc.

El primer paso de la síntesis, ilustrado a continuación, se realiza en presencia de ácido acético, NaBH_3CN , y metanol para producir el compuesto de fórmula (II):

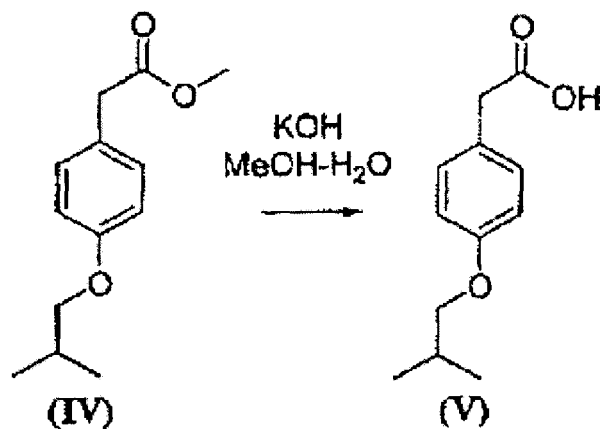


El compuesto de fórmula (IV) puede sintetizarse por tratamiento del compuesto de fórmula (III) con bromuro de isobutilo y carbonato de potasio en dimetil-formamida (DMF) a aproximadamente 80°C :

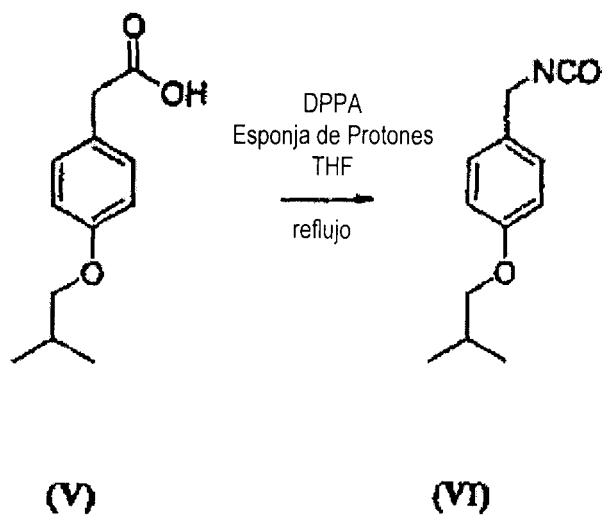


ES 2 314 362 T3

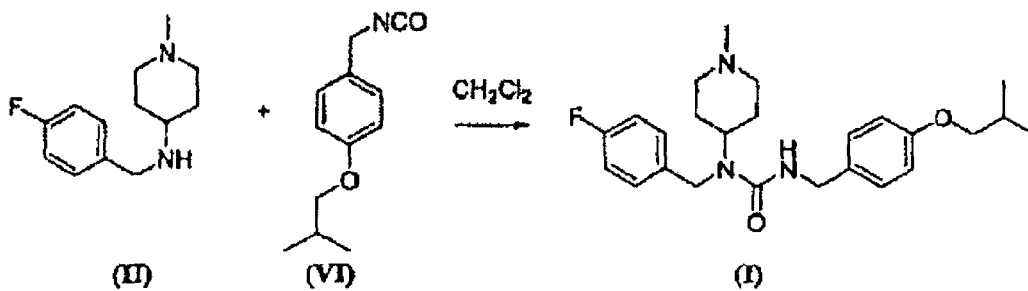
El compuesto de fórmula (IV) puede convertirse en el compuesto de fórmula (V) por reacción con hidróxido de potasio en metanol/agua:



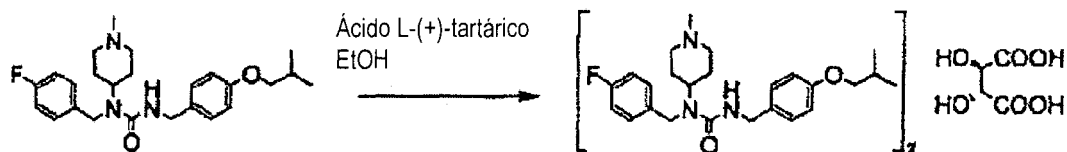
El compuesto de fórmula (V) se calienta a reflujo con difenilfosfonil-azida (DPPA) y una esponja de protones en tetrahidrofurano (THF) para producir el compuesto de fórmula (VI):



Finalmente, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VI) en cloruro de metileno produce el compuesto de fórmula (I):



La sal tartrato del compuesto de fórmula (I) puede producirse por mezcla con ácido L-(+)-tartárico en etanol:



Ejemplos

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar algunas de las realizaciones descritas en esta memoria.

Ejemplo 1

Estudios de Agonistas

La Enfermedad de Parkinson se trata típicamente utilizando agonistas de dopamina de acción directa. Ejemplos de esta clase de compuestos incluyen pergolida, bromocriptina, pramipexol y ropinirol. Se cree que estos fármacos son eficaces debido a su actividad agonista en los receptores D_2 , D_3 y D_4 de dopamina localizados en las regiones del cuerpo estriado y el prosencéfalo. Esta actividad puede compensar la pérdida progresiva de innervación dopaminérgica del prosencéfalo que caracteriza la PD. Sin embargo, estos fármacos no son específicos para estos receptores dopaminérgicos y poseen también actividad agonista potente en otros receptores, con inclusión de los receptores 5-HT $2A$ y 5-HT $2C$. Utilizando un ensayo funcional fisiológicamente predictivo *in vitro*, se demuestra más abajo que pergolida, lisurida, y bromocriptina exhiben potencias agonistas en los receptores 5-HT $2A$ humanos que son equivalentes a las observadas en el receptor D_2 humano. (Figura 1A y 1B, y Tabla I).

Utilizando el ensayo R-SAT, se estudió la actividad de compuestos dopaminérgicos comunes contra los tipos de receptor de dopamina y serotonina. (Véanse las patentes U.S. Núms. 5.912.132 y 5.955.281.) En la Figura 1, se presentaron los datos como porcentaje de respuesta agonista como se determina para un agonista pleno de referencia (100%) frente a concentración de fármaco. El agonista pleno de referencia utilizado para el receptor D_2 era quinpirol, mientras que se utilizó serotonina para el receptor 5-HT $2A$. Los compuestos testados incluyen dopamina (cuadrados llenos), quinpirol (círculos llenos), lisurida (triángulos llenos), bromocriptina (diamantes llenos), serotonina (cuadrados vacíos), y pergolida (triángulos invertidos llenos). Se determinaron las potencias de las curvas representativas de la respuesta a la dosis utilizando receptores D_2 de dopamina y se muestran en la Figura 1A; pergolida - 0,21 nM, dopamina - 8,0 nM, lisurida - 0,023 nM, quinpirol - 3,3 nM, bromocriptina - 0,43 nM y serotonina - sin respuesta). La Figura 1B muestra la potencia de los compuestos frente al receptor 5-HT $2A$ de serotonina; (dopamina - sin respuesta, quinpirol - 174 nM, lisurida - 0,028 nM, bromocriptina - 2,7 nM, serotonina - 33 nM, y pergolida - 0,22 nM).

Dado que estos fármacos se administran en la clínica para conseguir la ocupación del receptor D_2 , dichos datos argumentan a favor de que los agonistas de dopamina de acción directa se comportan también como agonistas del receptor 5-HT $2A$ *in vivo* cuando se administran en dosis terapéuticas a pacientes de PD.

TABLA 1

Actividad Agonista sobre los Receptores de Serotonina de los Agentes Dopaminérgicos Utilizados en PD

Fármaco	D_2 de dopamina	2A de serotonina	2C de serotonina
Dopamina	8,40 +/- 0,32	NA	NA
Serotonina	NA	7,73 +/- 0,04	7,29 +/- 0,10
Lisurida	11,00 +/- 0,36	10,65 +/- 0,10	7,61 +/- 0,13
Pergolida	9,45 +/- 0,06	8,05 +/- 0,22	6,66 +/- 0,08
Bromocriptina	9,30 +/- 0,31	8,75 +/- 0,14	5,80 +/- 0,05
Ropinirol	8,19 +/- 0,58	6,85 +/- 0,77	NT
Pramipexol	8,15 +/- 0,38	5,93 +/- 0,74	NT
Apomorfina	6,24 +/- 0,11	NA	NA

Los datos se derivan de ensayos R-SAT. Como se muestra, todos los compuestos exhibían eficacias agonistas relativas plenas ($> 75\%$). Los datos se consignan como valores $-\text{Log}(\text{CE}_{50}) \pm$ desviación estándar de tres a ocho determinaciones separadas. Para estos estudios se utilizaron la isoforma VGV del receptor 5-HT2C y la forma corta del receptor D₂. NA designa sin actividad, NT designa no testado.

La actividad agonista de estos agentes anti-parkinsonianos en los receptores 5-HT2A/C humanos tiene implicaciones particulares para la generación y el tratamiento de las alucinaciones y psicosis humanas. El hecho de que ciertos compuestos químicos naturales y sintéticos pueden inducir estados de alucinación en humanos ha conducido a investigaciones detalladas de los mecanismos de acción de estos fármacos alucinógenos o psicotomiméticos. Estos esfuerzos han implicado cierto número de actividades moleculares de estas clases de fármacos como relevantes para su capacidad de inducir alucinaciones, particularmente alucinaciones visuales, en sujetos sanos normales. Los alucinógenos caen dentro de dos clases químicas distintas, las feniletanolaminas, y las triptaminas sustituidas, las dos cuales están relacionadas estructuralmente con la serotonina. Muchos estudios *in vitro*, utilizando técnicas de fijación de radioligandos, así como ensayos farmacológicos funcionales, han demostrado repetidas veces que estos fármacos son agonistas potentes de los receptores 5-HT2A y 5-HT2C (5). Estudios *in vivo* más recientes, en los cuales se administra a sujetos voluntarios normales el alucinógeno MDMA (Éxtasis) y son evaluados después en cuanto a respuesta clínica, así como medidas anatómicas de la activación del cerebro utilizando tecnologías funcionales de formación de neuroimágenes, han demostrado que las actividades psicométricas y farmacológicas de los alucinógenos pueden ser bloqueadas por fármacos antiscicóticos así como por el compuesto ketanserina (6, 7). Estos fármacos comparten una propiedad molecular común, el agonismo inverso del receptor 5-HT2A.

Ejemplo 2

Estudios de Agonistas Inversos

Una vez que se desarrollan los síntomas motores y neuropsiquiátricos inducidos por el tratamiento en los pacientes de PD, existen pocas opciones terapéuticas viables para tratar dichas alteraciones. Las estrategias de tratamiento difieren para estas dos clases de síntomas, pero un enfoque clínicamente eficaz por lo general, aunque no bien tolerado, implica el uso de agentes antiscicóticos. Se sabe que los antiscicóticos poseen afinidad alta para la subclase D₂ de receptores de dopamina, y el antagonismo neutro de estos receptores subyace en la eficacia terapéutica de estos fármacos en la psicosis humana. Además de antagonismo para el receptor D₂ de dopamina, estos agentes poseen una extensa gama de actividades adicionales potentes y farmacológicamente relevantes en muchos de los otros subtipos receptores monoaminérgicos con inclusión de receptores de serotonina, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. De estas acciones moleculares adicionales, las interacciones con el receptor 5-HT2A han sido objeto de estudios importantes. Que los antiscicóticos tienen afinidad alta para subtipos múltiples de receptores, con inclusión de los receptores 2 de serotonina, fue demostrado por la aplicación de técnicas de fijación de radioligandos (8). Las metodologías utilizadas para documentar esto no pueden definir la naturaleza de la interacción entre un antiscicótico y un receptor dado. Por ejemplo, los métodos son incapaces de distinguir si un fármaco posee actividad intrínseca positiva (agonista) o negativa (agonista inverso), o si el mismo carece de actividad intrínseca y funciona como un antagonista neutro. Recientemente se ha descrito el perfil de esta clase de fármacos utilizando un ensayo funcional que puede discriminar la naturaleza mecanística de una interacción fármaco-diana (9).

Este enfoque reveló varios aspectos nuevos de la acción de los fármacos antiscicóticos (véase la Patente U.S. No. 6.358.698). El mismo confirmó que estos fármacos como clase poseen actividad antagonista neutra potente en el receptor D₂. Es importante que el mismo reveló también que prácticamente todos los fármacos antiscicóticos, con excepción de las benzamidas sustituidas, poseen actividad intrínseca negativa potente (agonismo inverso) en el receptor 5-HT2A. Estos esfuerzos han identificado la actividad agonista inversa en el receptor 5-HT2A como un componente molecular crítico de la acción de los fármacos antiscicóticos, y sugieren que los compuestos que son agonistas inversos selectivos del receptor 5-HT2A pueden tener eficacia antipsicótica, incluso en ausencia de actividad sobre el receptor D₂.

Ninguno de los antiscicóticos típicos antiguos, ilustrados por haloperidol, puede administrarse a los pacientes de PD debido a un empeoramiento severo en sus estados motores. El desarrollo más reciente de agentes atípicos más nuevos, a saber aquéllos que poseen predisposición reducida (si bien evidentemente no ausente) a inducir efectos secundarios motores, ha sugerido que quizás estos agentes podrían utilizarse en pacientes de PD para controlar las disquinesias y la alucinosis. Lamentablemente, la mayoría de estos agentes no son tolerados en los pacientes de PD debido al empeoramiento de la función motora (10). De los agentes atípicos, solamente uno, clozapina, ha demostrado eficacia en la terapia de estos efectos secundarios adversos inducidos por el tratamiento en pacientes de PD sin predisposición a la inducción de efectos motores indeseables. Así pues, una comprensión mejorada del perfil molecular *in vitro* de la clozapina puede proporcionar ideas críticas en cuanto al diseño de nuevos agentes para estas indicaciones difíciles de tratar.

La demostración de que la clozapina es tolerada por los pacientes de PD proviene de estudios acerca de la psicosis inducida por tratamiento. Dos pruebas clínicas bien diseñadas, controladas por placebo y de tipo doble ciego, han demostrado que la clozapina es eficaz en los pacientes psicóticos con PD, y no empeora el parkinsonismo, a dosis comprendidas en el intervalo de 25-35 mg/día (11, 12). Análogamente, dos estudios abiertos con marcadores de clozapina en disquinesias inducidas por L-dopa y apomorfina demuestran también eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de clozapina, del orden de 50-100 mg/día en estos pacientes (13, 14). Las dosis utilizadas en estos pacientes de PD

son mucho menores que el intervalo típico de 600-900 mg/día de las dosis utilizadas en la esquizofrenia refractaria al tratamiento. Commensurablemente con esta menor dosificación, los niveles de clozapina en plasma en los pacientes de PD con psicosis estaban comprendidos entre 4,5 y 16,1 ng/ml (15). Esto es espectacularmente inferior a los niveles medios en suero ≥ 250 ng/ml que están asociados con la respuesta terapéutica en los pacientes esquizofrénicos refractarios.

No es sorprendente que la administración de la clozapina en dosis baja, y los niveles commensurables en plasma obtenidos a estas dosis, son muy inferiores a los necesarios para la ocupación del receptor D_2 , lo que proporciona una comprensión mecanística de por qué estas dosificaciones son toleradas con respecto a la predisposición a la inducción de efectos motores indeseables en estos pacientes. (Estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) en pacientes esquizofrénicos han definido las concentraciones de clozapina en plasma en estado estacionario que se requieren para generar una ocupación alta de los receptores D_2 estriatales de dopamina). Estos datos sugieren también que la eficacia en la disquinesia y la psicosis está mediada por una o más de las dianas de los receptores no- D_2 de este fármaco. Dado que se ha demostrado repetidamente que los órdenes de magnitud de las potencias de los receptores, como se determinan por ensayos farmacológicos *in vitro*, son un predictor fiable de la acción de los receptores *in vivo*, podría predecirse que los sitios de los receptores para los cuales la clozapina exhibe una mayor potencia que los receptores D_2 medien potencialmente su eficacia clínica en esta indicación. La obtención del perfil funcional detallado de la clozapina contra más de 30 de los subtipos de receptores monoaminérgicos conocidos ha identificado solamente 5 sitios con mayor afinidad que los receptores D_2 de dopamina, H_1 de histamina, m1 y m4 de muscarina, y los receptores 2A, 2B y 6 de serotonina. La Tabla 2 consigna las potencias absolutas y relativas de la clozapina en algunas de estas dianas de receptores de monoaminas como se determinan por el ensayo fisiológicamente predictivo R-SAT *in vitro*. Estos datos sugieren que a los niveles de dosificación clínica y niveles en suero de clozapina observados en la PD, están ocupados preferentemente dos sitios receptores, los receptores H_1 de histamina y 5HT2A.

Inversamente, los niveles en plasma alcanzados con 50 mg/día de clozapina dan como resultado la ocupación total de los receptores 5HT2A corticales, y la extrapolación para los niveles en plasma observados en los pacientes de PD tratados por psicosis sugieren asimismo una ocupación prácticamente completa de los receptores 5HT2A a estas dosis (16). Mientras que la ocupación central de los receptores 5HT2A, acoplada con actividad intrínseca negativa, puede mediar la eficacia en estos estados, se sabe que la ocupación central de los receptores H_1 de histamina causa sedación, efecto que fue observado en la mayoría de los pacientes de PD tratados con clozapina en dosis baja. Tomados en su conjunto, estos datos sugieren que la clozapina actúa fundamentalmente como agonista inverso del receptor 5HT2A en este escenario clínico.

TABLA 2

Potencias Antagonista y Agonista Inversa de la Clozapina en los Receptores de Monoaminas

	D_2	5HT2A	5HT2B	5HT2C	H_1
Clozapina	72 ± 56	$6,4 \pm 1,0$		$20 \pm 9250 \pm 60$	$0,40 \pm 0,07$
				(sic)	
Relación a D_2		11		3,6	0,3 180

Los datos se derivan de (9) y se consignan como valores K_i para el receptor D_2 determinado como antagonista competitivo, y valores CE_{50} para los receptores restantes determinados como agonistas inversos, en unidades de nanomoles $\pm$ desviación estándar de tres a ocho determinaciones separadas.

Evidencia Conductual Farmacológica

La sal tartrato del compuesto N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropilo)fenil-metil) carbamida (compuesto de fórmula (I)), es un agonista inverso potente, selectivo, y biodisponible por vía oral del receptor 5HT2A. El compuesto de fórmula (I) posee también menor potencia como agonista inverso del receptor 5HT2C y carece de actividad intrínseca en los subtipos de receptores monoaminérgicos restantes. Quizás lo más notable, es que el compuesto de fórmula (I) carece de actividad en los subtipos receptores de dopamina. (Véase la Solicitud de Patente US No. 09/800.096). La descripción del perfil farmacológico conductual extenso de este agente, con inclusión de modelos preclínicos de acciones de fármacos antisicóticos y anti-disquinéticos, respaldan el uso terapéutico del compuesto de fórmula (I) en la Enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas humanas afines.

Ejemplo 3

Estudios en Animales

Para determinar la actividad antipsicótica potencial *in vivo*, se estudió el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia en humanos. El compuesto de fórmula (I) atenúa la hiperactividad inducida por el antagonista no competitivo de N-metil-D-aspartato (NMDA), MK-801 (dizocilpina) con una dosis eficaz mínima de

1 mg/kg s.c. (Figura 2A), y 10 mg/kg p.o. (Figura 2B). El compuesto de fórmula (I) reducía también la locomoción espontánea a dosis subcutáneas de 3 mg/kg y superiores (Figura 2A), y a dosis orales comprendidas entre 10 y 100 mg/kg (Figura 2B). En las Figuras 2A y 2B, los asteriscos indican significación estadística ($p < 0,05$) comparada con el control de vehículo respectivo. La inhibición de MK-801 es una propiedad compartida por la mayoría de los agentes antipsicóticos atípicos, y después de administración por vía intraperitoneal, el compuesto de fórmula (I) atenúa la hiperactividad de MK-801 a 1 mg/kg, de una manera similar al antipsicótico atípico clozapina.

Ejemplo 4

10 Estudios en primates

Para determinar la actividad potencial antidisquinética *in vivo*, se estudió el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia en humanos. El uso de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) para inducir parkinsonismo en monos, acoplado con la administración prolongada de L-dopa, induce disquinesias severas. Se encontró que el compuesto de fórmula (I), cuando se administra por vía subcutánea a primates disquinéticos reduce significativamente las disquinesias inducidas por L-dopa de una manera dependiente de la dosis, como se determina por la reducción de los movimientos disquinéticos, registrada como porcentaje de los presentes en los animales inyectados con placebo (Figura 3).

20 Ejemplo 5

Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson con los Antagonistas 5HT_{2A/C} de la Serotonina

El ejemplo presente demuestra que el bloqueo de los receptores 5HT_{2A/C} con el compuesto de fórmula (I) en los pacientes parkinsonianos reduce las disquinesias asociadas con levodopa y las fluctuaciones de la respuesta motora. Adicionalmente, se ha demostrado que el compuesto de fórmula (I) es seguro y tolerable a dosis eficaces, y potencia los efectos beneficiosos de la levodopa sobre los síntomas parkinsonianos.

El compuesto de fórmula (I) se administra por vía oral a un grupo de 21 pacientes de Parkinson en un estudio doble ciego y controlado por placebo con una duración aproximada de 5 semanas. Se utiliza un diseño de escalación de dosis en grupos paralelos no equilibrados, que implica un periodo de prueba inicial con placebo, seguido por una fase aleatoria (activa) del compuesto de fórmula (I) o placebo. El compuesto de fórmula (I) se administra una sola vez al día durante 4 semanas, aumentando la dosis una vez cada semana. Las evaluaciones se realizan el primer día de cada aumento de dosis.

El estudio se conduce sobre una base de pacientes externos. Los estudios del efecto del compuesto de fórmula (I) sobre la respuesta motora a levodopa se conducen de acuerdo con el paradigma estándar de Ramificación Terapéutica Experimental (ETB), que hace uso de una infusión en estado estacionario de agentes dopaminomiméticos con objeto de maximizar la fiabilidad de la adquisición de los datos así como permitir la determinación del tiempo medio de eficacia anti-parkinsoniana.

Los pacientes que participan en el estudio tienen características particulares. Los pacientes tienen una edad comprendida entre 30 y 80 años, inclusive. Los pacientes habían sido diagnosticados de Enfermedad de Parkinson idiopática sobre la base de la presencia de una historia clínica característica y hallazgos neurológicos. Los pacientes exhibían síntomas relativamente avanzados de la enfermedad con complicaciones de respuesta motora asociadas con levodopa, que incluían disquinesias a la dosis pico y fluctuaciones de desaparición.

El tamaño de la muestra se calcula para el punto final primario: el examen motor de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), parte III. Un tamaño de muestra de 17 proporciona un 80% de potencia para detectar las diferencias predichas, una reducción de 40%, con un tamaño de efecto estandarizado de 1, utilizando un test t de dos colas con la significación de 0,05. Esto supone un efecto anti-disquinético del compuesto de fórmula (I) en comparación con el de la amantadina (como se observó en estudios ETB previos), y una respuesta lineal a la dosis del compuesto de fórmula (I). En este estudio de fase 2, se aceptará un alfa de dos lados para un nivel de significación de 0,05. Se añadirán cuatro pacientes para el grupo de placebo, totalizando 21 sujetos inscritos en el estudio.

Los pacientes entran en la parte del estudio de determinación de la tasa óptima de infusión de levodopa (hallazgo de la dosis) tan pronto como se ha retirado toda la medicación prohibida durante al menos 4 semanas. Si el paciente había tenido una tasa de dosificación intravenosa para levodopa optimizada durante los últimos 3 meses, estas dosis pueden utilizarse para el estudio.

La infusión intravenosa de levodopa se conduce en una sala de pacientes hospitalizados. La noche anterior a todas las infusiones, se retiran las medicaciones anti-parkinsonianas usuales de los sujetos (levodopa a las 12 am, agonistas de dopamina a las 6 pm). Durante los días primero y segundo de determinación de la tasa óptima, se realizan dos evaluaciones de la línea base UPDRS antes de la infusión de levodopa. Inicialmente, la tasa "óptima" de infusión de levodopa se titula cuidadosamente para cada sujeto a fin de determinar la dosis mínima necesaria para alcanzar un estado "conectado" caracterizado por una reducción "óptima" en los síntomas parkinsonianos y disquinesias moderadas pero evaluables (comparables al estado usual "conectado" de un paciente). La severidad de la disquinesia es

similar a la experimentada con el régimen terapéutico usual de cada paciente. Se administrará levodopa por medio de un catéter intravenoso residente. La tasa de infusión inicial de levodopa no excederá de 80 mg/h. Las tasas de infusión subsiguientes pueden aumentarse gradualmente hasta que se encuentre la tasa óptima, para un máximo de 2 mg/kg/hora.

Las infusiones de levodopa durarán ordinariamente hasta 8 horas, pero pueden continuarse ininterrumpidamente durante varios días o repetirse otros días para obtener una evaluación fiable de la función motora. Se administra el inhibidor periférico de descarboxilasa carbidopa (50 mg, administrados cada 3 horas) por vía oral comenzando al menos una hora antes de la administración intravenosa de levodopa y continuando hasta que los efectos de levodopa han desaparecido. Después del descubrimiento de la tasa “óptima” inicial para la infusión de levodopa, todas las infusiones subsiguientes se administran a la tasa “óptima” predeterminada. Dado que no está disponible comercialmente una formulación de levodopa intravenosa en este país, la misma se administra de acuerdo con ETB IND 22.663.

Los pacientes se dosifican de acuerdo con la Tabla 3:

TABLA 3

Grupo de pacientes	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
I	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
II	Placebo	30 mg compuesto (I)	70 mg compuesto (I)	150 mg compuesto (I)	300 mg compuesto (I)

Los pacientes prosiguen de acuerdo con este esquema de escalación hasta la semana 5 o hasta que se alcanza la dosis máxima tolerada.

A lo largo del estudio, se evalúan los pacientes semanalmente respecto a seguridad y tolerabilidad del fármaco durante su admisión hospitalaria y dos semanas después del tratamiento para una visita de seguimiento de los pacientes ambulatorios. Durante cada ingreso de los pacientes en el hospital, se mantienen éstos bajo observación médica estricta por el personal de médicos y enfermeros. Si, en cualquier momento durante el periodo de tratamiento, el personal médico determina que un paciente no tolera cualquier dosis dada, se considerará que el paciente ha alcanzado la dosis tolerada máxima y no recibirá dosis adicional alguna del compuesto de fórmula (I). Se estimula a los pacientes a fin de que estén en contacto con el personal del estudio durante los días del mismo para consignar cualesquiera experiencias adversas.

Se observan los pacientes en el hospital y no se retirarán del estudio hasta que estén libres de cualesquiera efectos adversos significativos, en su caso. Las evaluaciones de seguridad, que se analizan durante los días del estudio, incluyen experiencias adversas, observación de los signos vitales, monitorización estándar de seguridad, y monitorización cardíaca.

Los sujetos comprendidos en el Grupo de Pacientes II exhiben una reducción en las disquinesias asociadas con levodopa y fluctuaciones de la respuesta motora. Los sujetos del Grupo de Pacientes II toleran el compuesto de fórmula (I) a todas las dosis administradas. La terapia del compuesto de fórmula (I) potencia también los efectos beneficiosos de levodopa sobre los síntomas parkinsonianos.

Ejemplo 6

Ensayo R-SAT

Se utilizó el ensayo funcional de receptores Receptor Selection and Amplification Technology (R-SAT) para investigar la actividad del compuesto de fórmula (I) como agonista inverso en los receptores 5HT_{2A}. El compuesto de fórmula (I) exhibía alta potencia (pIC₅₀ de 9,1) y alta eficacia (98%) en los receptores 5HT_{2A}.

Ejemplo 7

Estudio de Actividad Anti-psicótica

Para estudiar la actividad antipsicótica potencial *in vivo*, se estudió el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia contra los síntomas positivos en humanos (Figura 4). En la Figura 4, ACP se refiere al compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) no reducía la hiperactividad inducida por 3,0 mg/kg i.p. del agonista indirecto de dopamina d-anfetamina cuando se administraba solo a dosis de 10,0 mg/kg P.O. e inferiores en los ratones. Como era de esperar, el haloperidol reducía de modo dependiente de la dosis la hiperactividad de la anfetamina con un efecto mínimamente significativo observado a 0,1 mg/kg, s.c. Cuando se administró una dosis

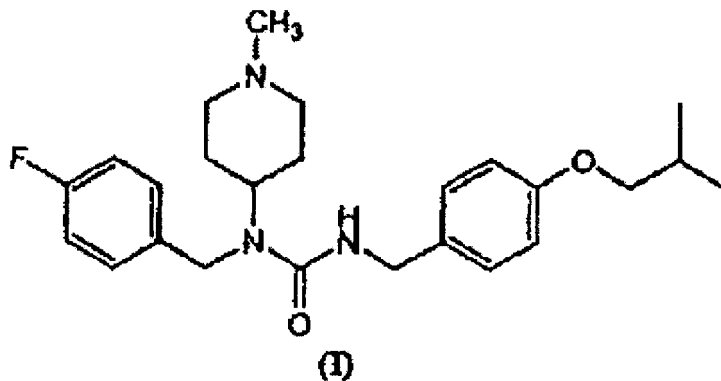
de 10,0 mg/kg P.O. del compuesto de fórmula (I) en combinación con diversas dosis s.c. de haloperidol, la dosis mínimamente significativa de haloperidol se redujo a 0,03 mg/kg. Con esta combinación, se invierte por completo la hiperactividad de la anfetamina. Así, una dosis inactiva del compuesto de fórmula (I), cuando se combina con una dosis inactiva de haloperidol produce una inversión completa de la hiperactividad de la anfetamina. Esto sugiere que la actividad antipsicótica de haloperidol puede mejorarse significativamente cuando se combina el mismo con el compuesto de fórmula (I). De modo igualmente importante, cuando los compuestos de fórmula (I) se combinan con haloperidol, la dosis de haloperidol puede reducirse sin pérdida de eficacia. Sería de esperar que esto mejore el margen de seguridad para el uso clínico de haloperidol en las enfermedades neuropsiquiátricas.

10 Bibliografía Citada

1. **Everett, G., M., and Borcharding, J., W. (1970)** L-dopa: effect on concentration of dopamine, norepinephrine and serotonin in brains of mice. *Nature*, 168: 849-850.
- 15 2. **Butcher, L., Engel, and Fuxe, K. (1970)** L-dopa induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition, *J. Pharm. Pharmac.*, 22: 313-316.
3. **NG, K., Y., Chase, T., N., Colburn, R. W., and Kopin, I., J. (1970)** L-dopa induced release of cerebral monoamines. *Science*, 170: 76-77.
- 20 4. **Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E., and Riederer, P. (1974)** Nucleus Ruber and L-dopa Psychosis: Biochemical Post mortem findings. *Journal of Neural Transmission*, 35: 93-116.
5. **Sadzot, B., Baraban, J., M., Glennon, R. A., Lyon, R., A., Leonhardt, S., Jan, C., R., and Tietler, M. (1989)** Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT₂ receptors; implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology*, 93(4): 495-499.
- 25 6. **Liechti, M., E., Geyer, M., A., Hell, D., and Vollenwieder, F., X. (2001)** Effects of MDMA(ecstasy) on pre-pulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin., *Neuropsychopharmacology*, 24(3): 240-252.
- 30 7. **Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Liechti, M., E., and Vollenweider, F., X. (2000)** 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [¹⁸F](2)-PET in healthy humans., *Neuropsychopharmacology*, 23(4): 388-395.
- 35 8. **Leysen, J., E., Niemegeers, C., J., Tollenaraere, J., P., and Laduron, P., M. (1978)** Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature (Lond)* 272: 168-171.
9. **Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N., Croston, G., E., Currier, E., A., Vanover, K., E., Harvey, S., C., Donohue, E., Hansen, H., C., Andersson, C., M., Spalding, T., A., Gibson, D., F., Krebs-Thomson, K., Powell, S., B., Geyer, M., A., Hackell, U., and Brann, M., R (2001)** 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther* 299(1): 268-76.
- 40 10. **Friedman, J., H., and Factor, S., A. (2000)** Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 15(2): 201-211.
11. **The Parkinson Study Group (1999)** Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New Eng. J. Med.*, 340(10): 757-763.
- 50 12. **The French Clozapine Study Group (1999)** Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*, 353: 2041-2042.
13. **Bennett, J., P., Landow, E., R., and Shuh, L., A. (1993)** Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's Disease. II Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms. *Neurology*, 43: 1551-1555.
- 55 14. **Durif, F., Vidailhet, M., Assal, F., Roche, C., Bonnet, A., M., and Agid, Y. (1997)** Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology*, 48: 658-662.
- 60 15. **Meltzer, H., Y., Kennedy, J., Dai, J., Parsa, M., and Riley, D. (1995)** Plasma clozapine levels and the treatment of L-DOPA-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, 12(1): 39-45.
16. **Nordstrom, A., L., Farde, L., and Halldin, C. (1993)** High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients as demonstrated by PET, *Psychopharmacology*, 110(3): 365-367.
- 65 17. **Bibbiani, F., Oh, F., D., and Chase, T., C. (2001)** Serotonin. 5-HT_{1A} agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology*, 57: 1829-1834.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I):



o la sal tartrato del mismo,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un agente terapéutico adicional.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo constituido por levodopa (SINEMETTM, SINEMET-CRTM), bromocriptina (PARLODELTM), pergolida (PERMAXTM), sulfato de efedrina (EPHEDRINETM), pemolina (CYLERTTM), mazindol (SANOREXTM), d,l- α -metilfenetilamina (ADDERALLTM), metilfenidato (RITALINTM), pramipexol (MIRAPEXTM), modafinil (PROVIGILTM) y ropinirol (REQUIPTM).

4. La composición de la reivindicación 2, en la cual el agente terapéutico adicional es un agente antidisquinesia.

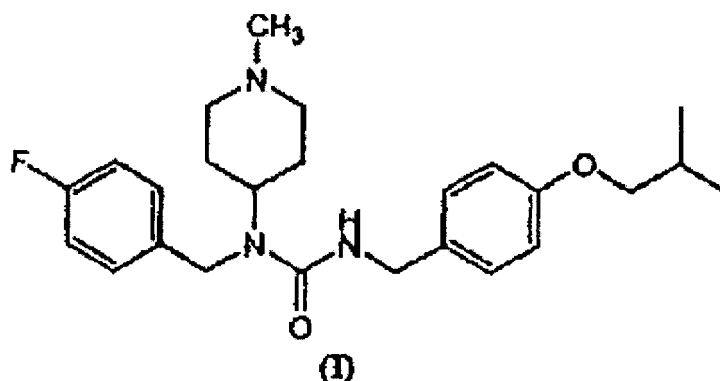
5. La composición de la reivindicación 2, en la cual el agente terapéutico adicional es un agente antidisquinesia seleccionado del grupo constituido por baclofeno (LioresalTM), toxina botulínica (BotoxTM), clonazepam (KlonopinTM), y diazepam (ValiumTM).

6. La composición de la reivindicación 2, en la cual el agente terapéutico adicional es un agente anti-Distonía, anti-mioclono, o anti-temblor seleccionado del grupo constituido por baclofeno (LIORESALTM), toxina botulínica (BOTOXTM), clonazepam (KLONOPINTM), y diazepam (VALIUMTM).

7. La composición de la reivindicación 2, en la cual el agente terapéutico adicional es un agente antisicótico con antagonismo de los receptores dopaminérgicos.

8. La composición de la reivindicación 2, en la cual el agente terapéutico adicional es un agente antisicótico seleccionado del grupo constituido por clorpromazina (THORAZINETM), haloperidol (HALDOLTM), molindona (MOBANTM), tioridazina (MELLARILTM), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozide), tioxantenos (flufentixol), benzamidas sustituidas (sulpiride), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona)).

9. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



o la sal tartrato del mismo.

10. Un método *in vitro* de inhibición de la actividad de un receptor de serotonina que comprende poner en contacto un modelo experimental *in vitro* que contiene el receptor de serotonina o un sistema que contiene el receptor de serotonina con una cantidad del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, que es eficaz en la inhibición de la actividad del receptor de serotonina.

11. Un método *in vitro* de inhibición de la activación de un receptor de serotonina que comprende poner en contacto un modelo experimental *in vitro* que contiene el receptor de serotonina o un sistema que contiene el receptor de serotonina con una cantidad del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, que es efectivo en la inhibición de la activación del receptor de serotonina.

12. El método de la reivindicación 11, en el cual la activación es por un agente agonista.

13. El compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, para uso como medicamento.

14. El compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en combinación con un agente que aumenta la actividad dopaminérgica para terapia.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9 en combinación con un agente que aumenta la actividad dopaminérgica en la preparación de un medicamento para tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

16. El uso de la reivindicación 15, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo constituido por Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelar, Síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Machado-Joseph, Demencia de Cuerpos de Lewy, Distrofia, Parálisis Supranuclear Progresiva, y Demencia Frontotemporal.

17. El compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en combinación con un agente anti-disquinesia para terapia.

18. Un agente anti-disquinesia en combinación con un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la disquinesia asociada con terapia dopaminérgica.

19. El compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en combinación con un agente anti-distrofia, anti-mioclono, o anti-temblor para uso como medicamento.

20. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9 en combinación con un agente anti-distrofia, anti-mioclono, o anti-temblor en la preparación de un medicamento para el tratamiento de distrofia, mioclono, o temblor asociado con terapia dopaminérgica.

21. El compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en combinación con un agente antisicótico para terapia.

22. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9, en combinación con un agente antisicótico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis asociadas con terapia dopaminérgica.

ES 2 314 362 T3

23. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9 en combinación con un agente antipsicótico en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica.

5 24. El uso de la reivindicación 23, en el cual la enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, alteraciones conductuales asociadas con demencia, y depresión psicótica.

10 25. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 9, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo constituido por esquizofrenia, psicosis, migraña, hipertensión, trombosis, vasoespasma, isquemia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos del apetito.

26. Uso del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en la preparación de un medicamento para tratamiento de la esquizofrenia.

15 27. Uso del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en la preparación de un medicamento para tratamiento de la migraña.

20 28. Uso del compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 9, en la preparación de un medicamento para tratamiento de la psicosis.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Receptor D₂ de Dopamina

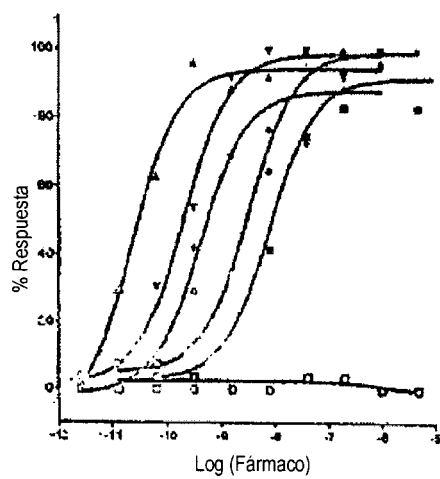


Figura 1A

Receptor 2A de Serotonina

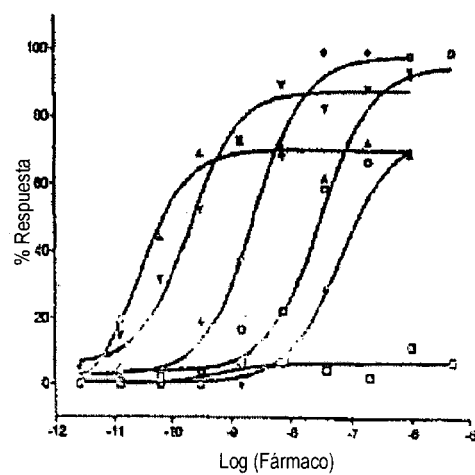


Figura 1B

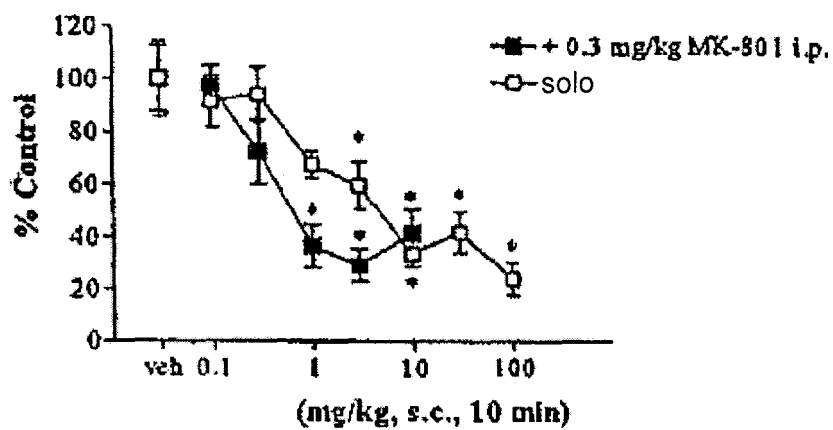


Figura 2A

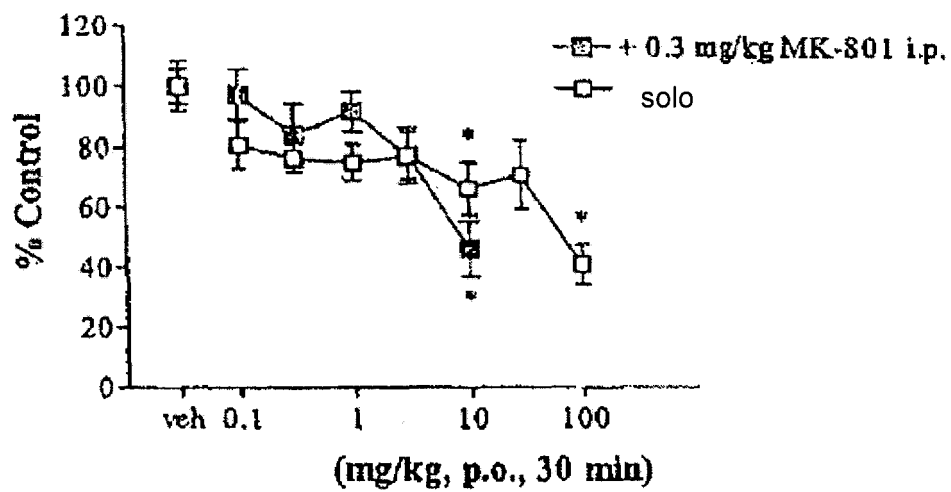


Figura 2B

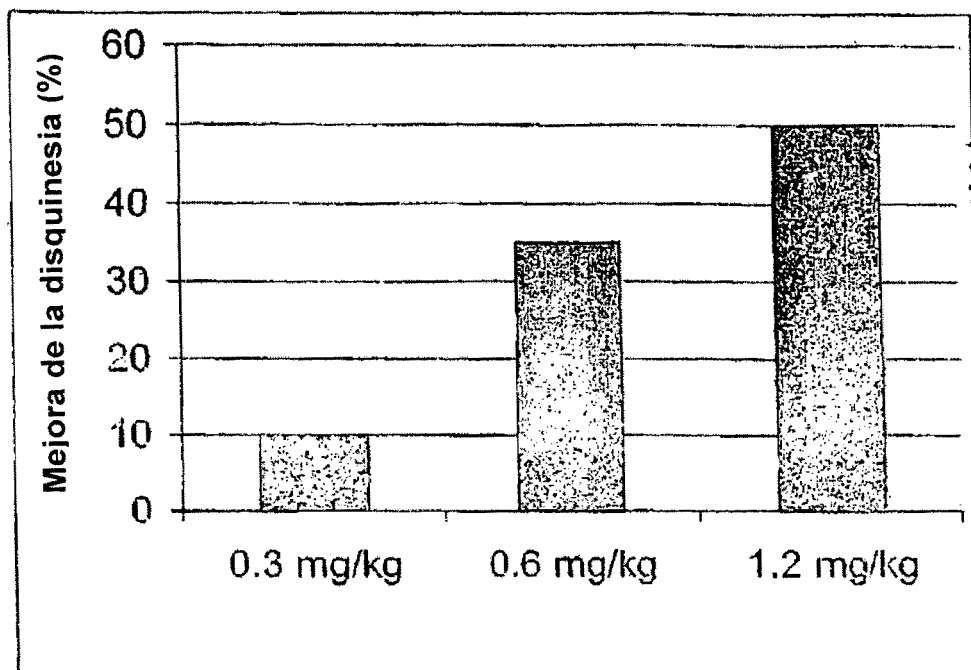


Figura 3

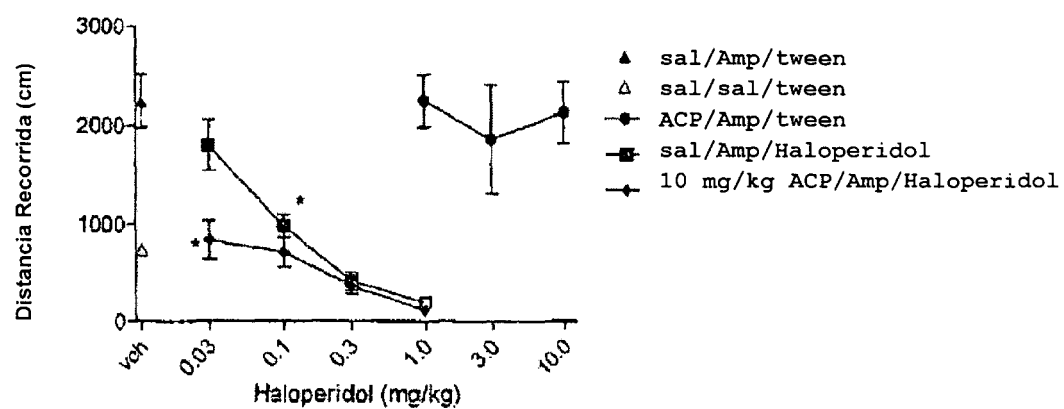


Figura 4