

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 680**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2018 PCT/US2018/037687**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018 WO18232202**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2018 E 18818829 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3638673**

54 Título: **Moduladores de GPR6 con tetrahidropiridopirazina**

30 Prioridad:

15.06.2017 US 201762520430 P
28.11.2017 US 201762591247 P
29.03.2018 US 201862649856 P
16.05.2018 US 201862672261 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2024

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chomeChuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

BROWN, JASON W.;
HITCHCOCK, STEPHEN;
HOPKINS, MARIA;
KIKUCHI, SHOTA;
MONENSCHHEIN, HOLGER;
REICHARD, HOLLY;
SCHLEICHER, KRISTIN;
SUN, HUIKAI y
MACKLIN, TODD

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 988 680 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

Moduladores de GPR6 con tetrahidropiridopirazina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de tetrahidropiridopirazina que son moduladores del receptor 6 acoplado a proteína G (GPR6), a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con GPR6.

Antecedentes de la invención

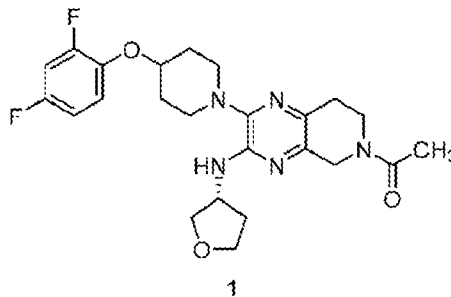
10 GPR6 es un miembro de la familia de receptores transmembrana acoplados a proteínas G (GPCR). GPR6 señala a través de la vía de la proteína G (Gs). Se expresa en gran medida en el sistema nervioso central (SNC), sobre todo en las neuronas espinosas medianas (NEM) del cuerpo estriado, y su expresión en los tejidos periféricos es mínima. Las principales dianas estriales de la inervación dopaminérgica residen en las MSN de las vías de salida extrapiramidal (indirecta) y nigroestriatal (directa). Las MSN de la vía de salida directa expresan receptores dopaminérgicos D1, mientras que las de la vía indirecta expresan receptores D2. La GPR6 está enriquecida en las MSN del estriado que expresan receptores D2, donde la actividad de la GPR6 aumenta los niveles del segundo mensajero intracelular AMPc, que es funcionalmente opuesto a la señalización del receptor D2. El antagonismo o agonismo inverso del GPR6 acoplado a Gs disminuye el AMPc en las NEM y, por tanto, proporciona una alternativa funcional a la activación de los receptores D2 mediada por dopamina.

15 La solicitud de patente internacional publicada WO 2015/095728A1 describe una serie de derivados de tetrahidropiridopirazina, que son moduladores de GPR6. Estos compuestos incluyen la(S)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)etan-1-ona ("Compuesto A"). Aunque el Compuesto A es un modulador potencialmente eficaz del GPR6, tenía un margen de seguridad subóptimo en relación con la inhibición de la actividad del hERG (gen humano relacionado con el éter a go). Véase, por ejemplo, X. Yao et al., British Journal of Pharmacology (2008) 154:1446-56. La inhibición del hERG es un factor asociado a la posible prolongación del intervalo QT y a la arritmia cardiaca. El documento WO 2015/123533 A1 divulga moduladores de pirazina de GPR6. El documento WO 2015/123505 A1 divulga moduladores de GPR6 con piridopirazina.

Sumario de la invención

20 Esta invención proporciona un derivado de tetrahidropiridopirazina y composiciones farmacéuticas que lo contienen. El derivado de tetrahidropiridopirazina es un modulador de GPR6 y puede utilizarse para tratar enfermedades, trastornos y afecciones asociadas con GPR6, incluidos trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson.

25 Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La fórmula 1 representa el compuesto(R)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-b]pirazin-6(5H)-il)etan-1-ona.

35 En ciertas realizaciones, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula 1 tiene una pureza enantiomérica igual o superior al 20% de exceso enantiomérico (ee), 40% ee, 60% ee, 80% ee, 90% ee, 98% ee, 99% ee, o 100% ee. En determinadas realizaciones, el compuesto está presente en forma libre.

40 Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento para su uso como medicamento. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, las discinesias inducidas por levodopa, la enfermedad de Huntington, la drogadicción, los trastornos alimentarios, los trastornos cognitivos, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer,

la ansiedad y la depresión. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además amantadina. Otro aspecto de la invención proporciona la composición farmacéutica para su uso como tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR6.

5 Varias realizaciones de la invención descritas en el presente proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se utiliza como medicamento. En ciertas realizaciones, el uso de la composición farmacéutica es el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición seleccionada del grupo que consiste en: Enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos alimentarios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastorno bipolar, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, ansiedad y depresión.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía peroral.

15 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis seleccionada de un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se administra a una dosis dentro del intervalo de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis seleccionada de un intervalo del grupo que consiste en:
 20 aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg y aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis está en un intervalo seleccionado del grupo que consiste en:
 25 aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 65 mg/kg, y aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis puede ser de unos 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es superior a aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis se encuentra dentro de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en:
 30 aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg a aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 500 mg/kg. Alternativamente, la dosis es inferior a 500 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la dosis es de 35 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 36 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 37 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 38 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 39 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 40 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 41 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 42 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 43 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 44 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 45 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 46 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 47 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 48 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 49 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 51 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 52 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 53 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 54 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 56 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 57 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 58 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 59 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 61 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 62 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 63 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 64 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 65 mg/kg. En ciertas realizaciones, la administración se realiza por vía oral.

Otro aspecto de la invención proporciona una terapia combinada que comprende una cantidad eficaz de la composición farmacéutica y al menos un agente farmacológicamente activo adicional. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: levodopa, un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, un agonista dopaminérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de la monoamino oxidasa selectivo B y un inhibidor de la catecol O-metil transferasa. En otras realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional es la levodopa en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: carbidopa; benserazida; metildopa; α -difluorometil-DOPA; 3',4',5,7-tetrahidroxi-8-metoxisoflavona; clorhidrato de apomorfina; bromocriptina; rotigotina; pramipexol; ropinirol; trihexifenidilo; mesilato de bengtropina; safinamida; selegilina; rasagilina; entacapona; y tolcapona. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA

reductasa, antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicilatos de colina y magnesio, salsalato y sulindac. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: donepezilo, rivastigmina, memantina y galantamina. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos y tranquilizantes. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: amitriptilina, amoxapina, aripiprazol, asenapina, bupropión, clordiazepóxido, citalopram, clorpromazina, clozapina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, iloperidona, imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, levomilnacipran, lurasidona, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paliperidona, paroxetina, perfenazina, fenelzina, protriptilina, quetiapina, risperidona, safinamida, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina y ziprasidona. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, clordiazepóxido, clobazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam, hidroxizina, eszopiclona, zaleplón, zolpidem y zopiclona, y buspirona. En ciertas realizaciones, el agente farmacológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato sódico, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.

Varias realizaciones de la invención en este documento proporcionan la composición farmacéutica como se define en este documento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica mejora los síntomas motores del sujeto. En ciertas realizaciones, la etapa de administración se lleva a cabo por vía oral.

Varias realizaciones de la invención en el presente documento proporcionan una forma de dosificación del compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo adaptada para la administración oral del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable a una dosis seleccionada de un intervalo en el grupo que consiste en: aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se administra a una dosis dentro del intervalo de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en una dosis seleccionada de un intervalo del grupo que consiste en: aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, y aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis está en un intervalo seleccionado del grupo que consiste en: aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 65 mg/kg, y aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis puede ser de unos 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es superior a aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis se encuentra dentro de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en: aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg a aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg a aproximadamente 500 mg/g. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 500 mg/kg. Alternativamente, la dosis es inferior a 500 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la dosis es de 35 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 36 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 37 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 38 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 39 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 40 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 41 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 42 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 43 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 44 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 45 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 46 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 47 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 48 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 49 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 51 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 52 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 53 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 54 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 56 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 57 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 58 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 59 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 61 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 62

mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 63 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 64 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 65 mg/kg.

Breve descripción de los dibujos

5 Lo anterior y otros objetos, características y ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones particulares de la invención, como se ilustra en los dibujos adjuntos. Los dibujos no están necesariamente a escala, sino que se trata de ilustrar los principios de las diversas realizaciones de la invención.

La Figura 1 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento en el modelo de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de la enfermedad de Parkinson.

Descripción detallada de la invención

10 I. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, en la presente divulgación se utilizan las definiciones que figuran a continuación.

"Alrededor de" o "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado o dentro de ± 10 por ciento del valor indicado, el que sea mayor.

15 "Exceso enantiomérico" o "ee" se refiere al exceso de un enantiómero sobre el otro, expresado como porcentaje del total, y es una medida de la pureza enantiomérica (quiral) de una muestra que contiene el enantiómero. Por ejemplo, si una muestra contiene un exceso de *enantiómero R*, entonces ee puede determinarse a partir de la expresión

$$ee = \frac{A_R - A_S}{A_R + A_S} \times 100$$

donde A_R y A_S son las cantidades de los enantiómeros *R*- y *S*- en la muestra.

20 "Terapia combinada" se refiere a un enfoque para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que incluye más de una modalidad terapéutica. Por ejemplo, las modalidades terapéuticas pueden ser más de una composición farmacéutica o agente farmacéuticamente activo o una combinación de los mismos. Las modalidades terapéuticas pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o en cualquier orden. Pueden administrarse a diferentes dosis, con diferentes frecuencias de dosificación o por diferentes vías, según convenga. La relación molar de las modalidades terapéuticas no está especialmente restringida.

"Síntomas motores" se refiere a la disminución de la actividad que ocurre en un sujeto con una enfermedad, trastorno y condición asociada a GPR6, como la enfermedad de Parkinson.

"Enantiómero sustancialmente puro" y sus variantes se refieren a un enantiómero que está presente en una muestra al 90% ee o más.

30 "Enantiómero puro" y sus variantes se refiere a un enantiómero que está presente en una muestra al 98% ee o más.

"Sujeto" se refiere a un mamífero, incluido un ser humano.

Las sustancias "farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sustancias que son adecuadas para su administración a sujetos.

35 "Tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir una enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o a revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

"Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", tal y como se ha definido anteriormente.

"Fármaco", "sustancia farmacológica", "ingrediente farmacéutico activo" y similares se refieren a un compuesto (p. ej., compuesto de Fórmula 1) que puede utilizarse para tratar a un sujeto que necesita tratamiento.

40 "Cantidad eficaz" de un fármaco, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco, y similares, se refieren a la cantidad del fármaco que puede utilizarse para tratar a un sujeto y pueden depender del peso y la edad del sujeto y de la vía de administración, entre otras cosas.

"Excipiente" se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

45 "Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes.

"Producto farmacológico", "forma de dosificación farmacéutica", "forma de dosificación", "forma de dosificación final" y similares, se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un sujeto que necesita tratamiento y, por lo general, puede presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, sobres que contienen polvo o gránulos, soluciones líquidas o suspensiones, parches, películas y similares.

- 5 "Afección asociada con GPR6" y frases similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el que la modulación GPR6, incluyendo el antagonismo o agonismo inverso de GPR6, puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

En la memoria descriptiva pueden utilizarse las siguientes abreviaturas: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio activo farmacéutico); aq (acuoso); BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil); Boc(*terc-butoxicarbonilo*); Cbz (carbobenciloxi); dba (dibencilideneacetona); DCC (1,3-diclorohexilcarbodiimida); DCE (1,1-dicloroetano); DCM (diclorometano); DIPEA(*N,N-diisopropiletilamina*, base de Hünig); DMA(*N,N-dimetilacetamida*); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF(*N,N-dimetilformamida*); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotreitól); EC₅₀ (concentración efectiva a la mitad de la respuesta máxima); EDA (alcohol dodecil etoxilado, BRIJ[®] 35); EDC(*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminotetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalentes); Et (etilo); Et₃N (trietilamina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (V)); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietyl)piperazina-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (*1H-benzotriazol-1-ol*); IC₅₀ (concentración al 50% de inhibición); IPA (isopropanol); iPrOAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); Ki (constante de inhibición; concentración de un ligando competidor en un ensayo de competencia que ocuparía el 50% de los receptores si no hubiera ligando presente); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA(*ácido m-cloroperoxibenzoico*); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *terc-butil*éter); mp (punto de fusión); *NaOt-Bu*(*butóxido terciario de sodio*); NMM (N-metilmorfolina); NMP(*N-metilpirrolidona*); OTf (triflato); PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pEC₅₀ (-log₁₀(EC₅₀), donde EC₅₀ se da en unidades (M) molares); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), donde IC₅₀ se da en unidades (M) molares); Pr (propil); *c-Pr*(ciclopropil), *i-Pr*(isopropil); PTFE (politetrafluoroetileno); RT (temperatura ambiente, aproximadamente de 20°C a 25°C); T3P (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisofinano 2,4,6-trióxido); TCEP(*tris*(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido 2,2,2-trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMEDA (*N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletilano-1,2-diamina*); TMS (trimetilsililo); y tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propane-1,3-diol).

II. Composiciones de la invención

- 30 Como se describe a continuación, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta divulgación también se refiere a materiales y procedimientos para preparar el compuesto de Fórmula 1, composiciones farmacéuticas que lo contienen, y el uso del compuesto de Fórmula 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables (opcionalmente en combinación con otros agentes farmacológicamente activos) para tratar enfermedades, trastornos o afecciones del SNC, incluyendo la enfermedad de Parkinson, y otras enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con GPR6.

El compuesto de Fórmula 1 puede existir como sal, complejo, solvato, hidrato y cristal líquido. Asimismo, una sal del compuesto de Fórmula 1 puede existir como complejo, solvato, hidrato y cristal líquido.

- El compuesto de Fórmula 1 puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos (incluidos los diácidos) y sales de bases. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico y ácidos fosfóricos, así como sales no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos, como los ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, los ácidos alcanóicos sustituidos por fenilo, los ácidos hidroxialcanóicos, los ácidos alcanodioicos, los ácidos aromáticos, los ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales pueden incluir acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, nafilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, fosfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato.

- Las sales de base farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases, incluidos cationes metálicos, como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Ejemplos de cationes metálicos adecuados pueden ser sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc y aluminio. Ejemplos de aminas adecuadas pueden ser arginina, *N,N*-dibencilendiamina, cloroprocaina, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propan-1,3-diol y procaina. Para un análisis de las sales útiles de adición de ácidos y bases, véase, S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19; véase también Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Propiedades, selección y uso (2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante diversos procedimientos. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o una base apropiados para dar la sal deseada. Alternativamente, un precursor del compuesto de Fórmula 1 puede hacerse reaccionar con un ácido o una base para

eliminar un grupo protector lábil al ácido o a la base o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Además, una sal del compuesto de Fórmula 1 puede convertirse en otra sal (o forma libre) mediante tratamiento con un ácido o una base apropiados o mediante contacto con una resina de intercambio iónico. Tras la reacción, la sal puede aislarse por filtración si precipita de la solución, o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

El compuesto de Fórmula 1 puede existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, estos materiales no presentan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, estos materiales también presentan las propiedades de un líquido, pero el paso de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

El compuesto de Fórmula 1 también puede existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol). El término "hidrato" designa un solvato en el que el disolvente es el agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar isotópicamente sustituido (por ejemplo, D₂O, acetona-d₆, DMSO-d₆).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es el que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal y coordinados por iones metálicos. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas intermedias del compuesto orgánico. En los disolventes canalizados, las moléculas de disolvente se encuentran en canales reticulares junto a otras moléculas de disolvente. En los disolventes de iones metálicos coordinados, las moléculas de disolvente están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua están fuertemente ligados, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente ligados, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua o de disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, normalmente se observará una no estequiometría.

El compuesto de Fórmula 1 también puede existir como complejo multicomponente (distinto de sales y solvatos) en el que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen los clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y los cocristales. Estos últimos suelen definirse como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros unidos mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser complejos de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse por cristalización en fusión, por recristalización a partir de disolventes o por molturación física de los componentes. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

Cuando se somete a condiciones adecuadas, el compuesto de Fórmula 1 puede existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico se sitúa entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el mesomorfismo resultante de la adición de un segundo componente, como agua u otro disolvente, se describe como "lipotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases lipotrópicas se describen como "anfífilicos" e incluyen moléculas que poseen una fracción iónica polar (por ejemplo, -COO-Na⁺, -COO-K⁺, -SO₃-Na⁺) o una fracción polar no iónica (como -N-N⁺(CH₃)₃). Véase, por ejemplo, N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4^a ed., 1970).

El compuesto de Fórmula 1 puede existir como polimorfos, puede estar marcado isotópicamente, puede ser el resultado de la administración de un profármaco o puede formar un metabolito tras la administración.

Los "profármacos" se refieren a compuestos con escasa o nula actividad farmacológica que, al metabolizarse *in vivo*, pueden convertirse en compuestos con la actividad farmacológica deseada. Los profármacos pueden prepararse sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en compuestos farmacológicamente activos por "pro-moieties", como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Los ejemplos de profármacos incluyen derivados éster, éter o amida del compuesto de Fórmula 1 que tienen grupos funcionales ácido carboxílico, hidroxilo o amino, respectivamente. Para más información sobre profármacos, véase, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella "Prodrugs as Novel Delivery Systems", *ACS Symposium Series 14* (1975) y E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

"Metabolitos" se refiere a compuestos formados *in vivo* tras la administración de compuestos farmacológicamente activos. Los ejemplos incluyen hidroximetil, hidroxil, amino secundario, amino primario, fenol y derivados de ácido carboxílico del compuesto de Fórmula 1 que tienen grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

- 5 El compuesto de Fórmula 1 puede poseer variaciones isotópicas, en las que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en el compuesto de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; e isótopos de flúor, como ^{18}F . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos divulgados pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H o ^{14}C), que puede ser útil en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse mediante procesos análogos a los descritos en otras partes de la divulgación, utilizando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado.

III. Procedimientos de fabricación de la composición de la invención

- 20 El compuesto de Fórmula 1 puede prepararse utilizando las técnicas descritas a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, incluyendo oxidaciones, reducciones, etc., técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares) y procedimientos analíticos, que son conocidos por las personas con conocimientos ordinarios en la técnica de la química orgánica. Los detalles de estas reacciones y técnicas pueden encontrarse en varios tratados, entre ellos Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) y la serie de varios volúmenes editada por Michael B. Smith y otros, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 y siguientes). Los materiales de partida y los reactivos pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse utilizando procedimientos bibliográficos. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos menores resultantes de transformaciones químicas (por ejemplo, un alcohol de la hidrólisis de un éster, CO_2 de la descarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, los productos intermedios de la reacción pueden utilizarse en etapas posteriores sin aislamiento ni purificación (es decir, *in situ*).

- 25 En algunos de los esquemas de reacción y ejemplos siguientes, ciertos compuestos pueden prepararse utilizando grupos protectores, que evitan reacciones químicas indeseables en sitios que de otro modo serían reactivos. Los grupos protectores también pueden utilizarse para mejorar la solubilidad o modificar de otro modo las propiedades físicas de un compuesto. Para una discusión de las estrategias de los grupos protectores, una descripción de materiales y procedimientos para instalar y eliminar grupos protectores, y una recopilación de grupos protectores útiles para grupos funcionales comunes, incluyendo aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., véase T. W. Greene y P. G. Wuts; *Protective Groups in Organic Chemistry*; 3ª edición; John Wiley & Sons, Inc.; Nueva York (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups*, Georg Thieme, Stuttgart (2000).

- 35 Generalmente, las transformaciones químicas descritas a lo largo de la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo usando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, aunque ciertas reacciones pueden beneficiarse del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. Además, muchas de las reacciones descritas a lo largo de la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente (TA) y presión ambiente, pero dependiendo de la cinética de la reacción, los rendimientos, etc., algunas reacciones pueden llevarse a cabo a presiones elevadas o emplear temperaturas más altas (p. ej., condiciones de reflujo) o más bajas (p. ej., $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$). Cualquier referencia en la divulgación y las reivindicaciones a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., tanto si se utiliza expresamente la palabra "intervalo" como si no, también incluye los puntos finales indicados.

- 40 Muchas de las transformaciones químicas también pueden emplear uno o más disolventes compatibles, que pueden influir en la velocidad de reacción y el rendimiento. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, uno o más disolventes pueden ser disolventes próticos polares (incluida el agua), disolventes apróticos polares, disolventes apolares o una combinación de ambos. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (p. ej., *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, metilciclohexano); hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (p. ej., metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentanol); metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (p. ej.g., éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (p. ej., acetona, metiletilcetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes nitrogenados (p. ej., formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, piridina, quinoleína, nitrobenzeno); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de

carbono, dimetilsulfóxido, tetrahidrotiofeno-1,1,-dióxido); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida hexametilfosfórica).

IV. Formulación y administración

5 El compuesto de Fórmula 1, que incluye sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, debe evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, como la solubilidad y la estabilidad de la solución a través del pH, la permeabilidad y similares, para seleccionar una forma de dosificación y una vía de administración adecuadas. Un compuesto destinado a uso farmacéutico puede administrarse como producto cristalino o amorfo, y puede obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos como la precipitación, la cristalización, la liofilización, el secado por pulverización, el secado por evaporación, el secado por microondas o el secado por radiofrecuencia.

15 El compuesto de Fórmula 1 puede administrarse solo o en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos. Generalmente, uno o más de estos compuestos se administran como una composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de los excipientes depende, entre otras cosas, del modo concreto de administración, del efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y de la naturaleza de la forma farmacéutica. Pueden encontrarse composiciones farmacéuticas útiles y procedimientos para su preparación, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000).

20 El compuesto de Fórmula 1 puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, en cuyo caso el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través del tracto gastrointestinal. Alternativa o adicionalmente, la administración oral puede implicar la administración mucosa (por ejemplo, administración bucal, sublingual, supralingual) de tal manera que el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través de la mucosa oral.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas que pueden estar rellenas de líquido; masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como relleno en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un portador (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido (por ejemplo, de un sobre).

30 El compuesto de Fórmula 1 también puede utilizarse en formas de dosificación de disolución rápida y desintegración rápida como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

35 Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el ingrediente farmacéutico activo (API) puede comprender desde aproximadamente 1 % en peso hasta aproximadamente 80 % en peso de la forma farmacéutica o, más típicamente, desde aproximadamente 5 % en peso hasta aproximadamente 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del API, los comprimidos pueden incluir uno o más desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor. Algunos ejemplos de desintegrantes son el almidón glicolato sódico, la carboximetilcelulosa sódica, la carboximetilcelulosa cálcica, la croscarmelosa sódica, la crospovidona, la polivinilpirrolidona, la metilcelulosa, la celulosa microcristalina, la hidroxipropilcelulosa sustituida por alquil_{C1-6}, el almidón, el almidón pregelatinizado y el alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá desde aproximadamente 1 % en peso hasta aproximadamente 25 % en peso o desde aproximadamente 5 % en peso hasta aproximadamente 20 % en peso de la forma farmacéutica.

45 Los aglutinantes se utilizan generalmente para conferir cualidades cohesivas a la formulación de un comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, monohidrato atomizado, anhidra), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

50 Los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes, como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden suponer entre un 0,2 % y un 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes entre un 0,2 % y un 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también pueden contener lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes pueden contener entre 0,25 y 10 % en peso o entre 0,5 y 3 % en peso de la pastilla.

55 Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante compactación con rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o por fusión, congelarse por fusión o extruirse antes de comprimirlas. Si se desea, antes de la mezcla uno o más de los

- componentes pueden ser clasificados por cribado o molienda o ambos. La forma farmacéutica final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta, no recubierta o encapsulada. Algunos comprimidos pueden contener hasta un 80 % en peso de API, entre un 10 % y un 90 % en peso de aglutinante, entre un 0 % y un 85 % en peso de diluyente, entre un 2 % y un 10 % en peso de desintegrante y entre un 0,25 % y un 10 % en peso de lubricante. Para un análisis de la mezcla, la granulación, la molienda, el tamizado, el tableteado, el recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para la preparación de productos farmacéuticos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).
- 5 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película delgada maleable soluble en agua o que se disuelve en agua, que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas. Además del API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizadores o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros ingredientes de la película pueden ser antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrigerantes, co-solventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden desempeñar más de una función.
- 10 Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el API comprendería típicamente de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 80 % en peso de los componentes no solventes (solutos) en la película o de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 50 % en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, normalmente hasta aproximadamente el 88% en peso de los componentes no disolventes de la película.
- 15 El polímero formador de la película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y normalmente comprende desde aproximadamente 0,01 % en peso hasta aproximadamente 99 % en peso o desde aproximadamente 30 % en peso hasta aproximadamente 80 % en peso de la película.
- 20 Las formas de dosificación en película se preparan típicamente por secado evaporativo de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel despegable, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato combinado de recubrimiento y secado), en un equipo de liofilización o en un horno de vacío.
- 25 Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen las de liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la patente estadounidense 6.106.864. Para más detalles sobre otras tecnologías de liberación útiles, como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas, véase, Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14.
- 30 El compuesto de Fórmula 1 también puede administrarse directamente en el torrente sanguíneo, músculo u órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Entre los dispositivos adecuados para la administración parenteral se encuentran los inyectores de aguja, incluidos los inyectores de microagujas, los inyectores sin aguja y los dispositivos de infusión.
- 35 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes como sales, carbohidratos y agentes amortiguadores (por ejemplo, pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, el compuesto de Fórmula 1 puede formularse más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca que se utilizará junto con un vehículo adecuado, como agua estéril libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ejemplo, mediante liofilización) puede realizarse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándar.
- 40 La solubilidad de los compuestos que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante técnicas de formulación adecuadas, como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden ser de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Así, el compuesto de Fórmula 1 puede formularse como una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporcione una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármacos.
- 45 El compuesto de Fórmula 1 también puede administrarse por vía tópica, intradérmica o transdérmica en la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite
- 55

mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finin y Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

5 Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microagujas o inyección sin aguja (por ejemplo, POWDERJECT™ y BIOJECT™). Las formulaciones para administración tópica pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

10 El compuesto de Fórmula 1 también puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de polvo seco, aerosol o gotas nasales. Puede utilizarse un inhalador para administrar el polvo seco, que comprende el API solo, una mezcla en polvo del API y un diluyente, como la lactosa, o una partícula de componente mixto que incluye el API y un fosfolípido, como la fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Puede utilizarse un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador para generar el aerosol a partir de una solución o suspensión que comprenda el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del API (p. ej., EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (p. ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,2,3,3,3-heptano), EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como propulsor, y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Puede utilizarse un atomizador electrohidrodinámico para producir una niebla fina.

20 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el fármaco se tritura normalmente hasta alcanzar un tamaño de partícula adecuado para su administración por inhalación (normalmente el 90% de las partículas, basadas en el volumen, tienen una dimensión mayor inferior a 5 micras). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento apropiado de reducción de tamaño, como la molienda por chorro en espiral, la molienda por chorro en lecho fluido, el tratamiento con fluidos supercríticos, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.

25 Las cápsulas, ampollas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto activo, una base en polvo adecuada como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados son el dextrano, la glucosa, la maltosa, el sorbitol, el xilitol, la fructosa, la sacarosa y la trehalosa.

30 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del API por actuación y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1 µL a aproximadamente 100 µL. Una formulación típica puede comprender el compuesto de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH y NaCl. Otros disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar del propilenglicol son el glicerol y el polietilenglicol.

35 Las formulaciones para administración inhalada, intranasal, o ambas, pueden formularse para ser de liberación inmediata o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Pueden añadirse sabores adecuados, como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones destinadas a la administración inhalada/intranasal.

40 En el caso de los inhaladores de polvo seco y los aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad dosificada. Las unidades suelen estar preparadas para administrar una dosis o "bocanada" que contiene entre 10 µg y 1.000 µg del API. La dosis diaria total oscilará normalmente entre 1 mg/kg y 500 mg/kg, que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero pueden utilizarse diversas alternativas según convenga. Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

45 El compuesto de Fórmula 1 también puede administrarse directamente en el ojo o el oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, como el cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen el ácido poliacrílico reticulado, el polivinilalcohol, el ácido hialurónico, los polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) y los polímeros heteropolisacáridos (por ejemplo, la goma gellan). Estas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o auditiva pueden ser de liberación inmediata o modificada, como se ha descrito anteriormente.

55 Para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, el compuesto de Fórmula 1 puede combinarse con entidades macromoleculares solubles, incluyendo ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos API-ciclodextrina suelen ser útiles

para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el API, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas se utilizan habitualmente para estos fines. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 91/11172, WO 94/02518y WO 98/55148.

Como se ha indicado anteriormente, el compuesto de Fórmula 1, incluidos sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, puede combinarse con uno o más compuestos farmacéuticamente activos para tratar diversas enfermedades, trastornos y afecciones. En tales casos, los compuestos activos pueden combinarse en una única forma de dosificación, tal como se ha descrito anteriormente, o pueden suministrarse en forma de kit adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, al menos una de las cuales contiene el compuesto de Fórmula 1; y (2) un dispositivo para conservar por separado las dos composiciones farmacéuticas, como un frasco dividido o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este tipo de kit es el conocido blíster utilizado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a intervalos de dosificación separados, o para valorar las diferentes composiciones farmacéuticas entre sí. Para facilitar el cumplimiento por parte del paciente, el kit suele incluir instrucciones de administración y puede estar provisto de un ayuda memoria.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto reivindicado está típicamente en el rango de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg o aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se administra a una dosis dentro del intervalo de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis seleccionada de un intervalo del grupo que consiste en: aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg y aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis está en un intervalo seleccionado del grupo que consiste en: aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 65 mg/kg, y aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis puede ser de unos 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es superior a aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis se encuentra dentro de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en: aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg a aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg a aproximadamente 500 mg/g. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 500 mg/kg. Alternativamente, la dosis es inferior a 500 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la dosis es de 35 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 36 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 37 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 38 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 39 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 40 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 41 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 42 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 43 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 44 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 45 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 46 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 47 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 48 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 49 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 51 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 52 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 53 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 54 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 55 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 56 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 57 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 58 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 59 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 60 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 61 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 62 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 63 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 64 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis es de 65 mg/kg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a discreción del médico, puede situarse fuera de los intervalos típicos indicados anteriormente. Aunque estas dosis se basan en un sujeto humano medio con una masa de entre 60 kg y 70 kg, el médico podrá determinar la dosis adecuada para un paciente (por ejemplo, un paciente pediátrico) cuya masa esté fuera de este intervalo.

El compuesto de Fórmula 1 puede utilizarse para tratar enfermedades, trastornos y afecciones para los que está indicada la modulación de GPR6. Como se ha mencionado anteriormente, el antagonismo o el agonismo inverso del GPR6 acoplado a Gs proporciona una alternativa funcional a la activación de los receptores D2 mediada por la dopamina. Como tales, los compuestos que modulan la actividad de GPR6 pueden ser útiles para tratar una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson,

las discinesias inducidas por levodopa y la enfermedad de Huntington, así como la adicción a las drogas, los trastornos alimentarios, los trastornos cognitivos, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la epilepsia y la depresión. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 mejora los síntomas motores de un sujeto para tratar la enfermedad de Parkinson. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 se incluye en una terapia de combinación con amantadina para el tratamiento de estos trastornos.

El sello patológico de la enfermedad de Parkinson es la pérdida de células neuronales dentro de la sustancia negra. La degeneración de la vía nigroestriatal provoca una reducción de la concentración estriatal de dopamina que da lugar a manifestaciones clínicas motoras y no motoras. Muchos enfermos de Parkinson son tratados con levodopa, un profármaco de la dopamina. La levodopa suele tener efectos secundarios graves, como discinesia inducida (DIL), trastornos del control impulsivo (TCI), síntomas psicóticos y alteraciones del sueño. La DIL es una enfermedad progresiva, y alrededor del 90% de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan DIL en un plazo de 10 años. Se producen adaptaciones irreversibles en la señalización del receptor D1 en las NEM en modelos de LID en roedores, incluyendo una desensibilización reducida que conduce a una hipersensibilidad en la vía directa. La inactivación genética de los receptores D1 pero no de los D2 suprime el TID en ratones. Sin embargo, el bloqueo de la señalización del receptor D1 no afecta a la eficacia antiparkinsoniana de la levodopa. El modelo 6-OHDA imita muchos aspectos de la enfermedad de Parkinson, como la pérdida de neurotransmisión dopaminérgica y las alteraciones motoras.

El compuesto reivindicado puede combinarse con uno o más compuestos farmacológicamente activos o terapias para tratar una o más enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con GPR6. Estas combinaciones pueden ofrecer importantes ventajas terapéuticas, como menos efectos secundarios, mayor capacidad para tratar a poblaciones de pacientes desatendidas o actividad sinérgica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 1, que incluye sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, puede administrarse simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson. Estos compuestos incluyen levodopa; inhibidores de la DOPA descarboxilasa, como carbidopa, benserazida, metildopa, α -difluorometil-DOPA y 3',4',5,7-tetrahidroxi-8-metoxisoflavona; agonistas dopaminérgicos, como clorhidrato de apomorfinina, bromocriptina, rotigotina, pramipexol y ropinirol; amantadina; anticolinérgicos, como trihexifenidilo y mesilato de bztropina; inhibidores de la monoaminoxidasa selectiva B (MAO-B), como safinamida, selegilina y rasagilina; e inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), como entacapona y tolcapona.

Además de los fármacos utilizados para tratar los trastornos del movimiento, el compuesto de Fórmula 1 puede combinarse con medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, trastornos y afecciones que afectan a la cognición. Dichos medicamentos incluyen inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicatos de colina y magnesio, salsalato y sulindaco), vitamina E y anticuerpos antiamiloides. Algunos ejemplos concretos de compuestos utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer son el donepezilo, la rivastigmina, la memantina y la galantamina.

Adicional o alternativamente, el compuesto de Fórmula 1 puede combinarse con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, tranquilizantes y otros medicamentos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 1 puede combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la depresión (antidepresivos) y/o la esquizofrenia (antipsicóticos atípicos o típicos), incluyendo amitriptilina, amoxapina, aripiprazol, asenapina, bupropión, clordiazepóxido, citalopram, clorpromazina, clozapina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, iloperidona, imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, levomilnacipran, lurasidona, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paliperidona, paroxetina, perfenazina, fenelzina, protriptilina, quetiapina, risperidona, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vilazodona y vortioxetina, y ziprasidona.

Asimismo, el compuesto de Fórmula 1 puede combinarse con uno o más agentes para tratar la ansiedad (ansiolíticos) incluyendo benzodiazepinas (alprazolam, clordiazepóxido, clobazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam), antihistamínicos (hidroxizina), no benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon, zolpidem y zopiclona) y buspirona.

El compuesto de Fórmula 1 también puede combinarse con uno o más agentes para el tratamiento de la epilepsia (antiepilépticos o anticonvulsivos) incluyendo acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato sódico, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.

Actividad biológica

La actividad de los compuestos como moduladores de GPR6 puede determinarse mediante diversos procedimientos, incluidos procedimientos *in vitro* e *in vivo*.

I. Inhibición *in vitro* del AMPc (EC50)

Este ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad constitutiva de AMPc del receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. En células CHO se expresa de forma estable el receptor GPR6, cuya expresión está controlada por un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron en un medio que contenía F12K, 10% de FBS, 1% de Penn/Strep, 200 µg/mL de higromicina. La expresión del receptor GPR6 se induce durante 20 horas con 2 µg/mL de doxiciclina (Sigma D9891) en medios de crecimiento. Tras la adición de doxiciclina, las células se siembran a una densidad de 450-750 células por pocillo en placas de cultivo de tejidos negras de medio volumen de 96 pocillos (Costar) y se colocan en una incubadora (37°C, 5% de CO₂) durante 20 horas antes de los ensayos de AMPc.

Se retira el medio de cultivo de las células y se lavan con 50 µl/pocillo de tampón Ringer (MgCl₂ 0,047 mg/mL, NaH₂PO₄ 0,18 mg/mL, Na₂HPO₄ 0,1 mg/mL, KCl 0,34 mg/mL, NaHCO₃ 1,26 mg/mL, D-glucosa 1,8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7,4). Los compuestos de ensayo se suspenden en DMSO, se diluyen en tampón Ringer que contiene 0,5% de BSA libre de ácidos grasos más 300 µM de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX), y se incuban en las células durante 45 minutos a 37°C y 5% de CO₂. Tras la incubación, las células se acondicionan durante 10 minutos a temperatura ambiente con una solución trazadora de Eu-cAMP procedente de un kit de ensayo de AMPc PerkinElmer LANCE® Ultra (TRF0263). A continuación, se añade la solución ULIGHT™-anti-cAMP del kit LANCE® y se incuba en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la detección por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) en un lector de placas EnVision de PerkinElmer. Las curvas EC₅₀ se generan con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism 5.03.

II. Inhibición *in vitro* del AMPc (IC50)

Este ensayo basado en células también mide la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad constitutiva de AMPc del receptor GPR6 expresado en células CHO-K1. En células CHO se expresa de forma estable el receptor GPR6, cuya expresión está controlada por un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivan en un medio que contiene F12K, 10% de FBS, 1% de Penn/Strep, 200 µg/mL de Higromicina. La expresión del receptor GPR6 se induce durante 20 horas con 1 µg/mL de doxiciclina (Sigma D9891) en medios de crecimiento. Tras la adición de doxiciclina, las células se siembran a una densidad de 250-500 células por pocillo en placas de medio volumen de fondo negro transparente (Costar) y se colocan en una incubadora (37°C, 5% de CO₂) durante 20 horas antes de los ensayos de AMPc.

Se retira el medio de cultivo de las células y se lavan con 50 µl de tampón Ringer (MgCl₂ 0,047 mg/mL, NaH₂PO₄ 0,18 mg/mL, Na₂HPO₄ 0,1 mg/mL, KCl 0,34 mg/mL, NaHCO₃ 1,26 mg/mL, D-glucosa 1,8 mg/mL, NaCl 7 mg/mL; pH=7,4). Los compuestos suspendidos en DMSO se diluyen en tampón Ringer que contiene 0,5% de BSA libre de ácidos grasos y se incuban en las células durante 45 minutos a 37°C y 5% de CO₂. Tras la incubación, las células se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente con una solución trazadora de Eu-cAMP procedente de un kit de ensayo de AMPc PerkinElmer LANCE® Ultra (TRF0264). A continuación, se añade la solución ULIGHT™-anti-cAMP del kit LANCE® y se incuba en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la detección HTRF en un lector de placas BMG POLARSTAR® Omega. Las curvas IC₅₀ se generaron con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism 5.03.

III. Competición de Unión *In vitro* a GPR6 (Ki)

Para estudiar las características de unión de los agonistas inversos de GPR6 se utiliza un ensayo de unión por competición con un formato basado en filtración. El procedimiento emplea membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan ADNc de GPR6 humano dirigido por un promotor inducible por doxiciclina. Se preparan placas de 96 pocillos listas para el ensayo (651201, Greiner, EE.UU.) que contienen diluciones seriadas de compuestos de ensayo (1 µl de ligando de ensayo/pocillo) en DMSO utilizando manipuladores de líquidos (5 µM, concentración máxima final del ensayo). Se añade tampón de ensayo (50 mM Tris, pH 7,4, 50 mM NaCl, 6 mM MgCl₂, 0,1% BSA sin ácidos grasos, cóctel inhibidor de proteinasas 1:100, Sigma USA) (39 µl/pocillo) y se mezclan las placas en un agitador de placas durante 10 minutos. El radioligando ³H específico de GPR6 se prepara en tampón de ensayo y se añade a cada pocillo (40 µl, concentración final de ensayo de 2,4 nM).

Para iniciar las reacciones de unión, se añaden 40 µl de membranas totales obtenidas de células que expresan receptores GPR6 humanos. Las membranas se preparan en tampón de ensayo y se añaden por pocillo hasta alcanzar una concentración final de ensayo de 15 µg/pocillo. Las placas se sellan, se mezclan durante 30 segundos a 300 RPM y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción se filtran posteriormente a través de filtros (1450-421, filtro A, PerkinElmer, EE.UU.) y se lavan 5 veces con tampón (50 mM Tris, pH 7,4, 50 mM NaCl, 6 mM MgCl₂, libre de ácidos grasos 0,1% BSA) utilizando un instrumento Tomtec HARVERSTER96™. Los filtros se secan en el microondas. La hoja de centelleo (1450-411, PerkinElmer, EE.UU.) se funde en los filtros y se sella térmicamente antes de cuantificar los CPM/pocillo en el instrumento MICROBETA® Trilux (PerkinElmer, EE.UU.). Antes de su utilización, los filtros se sumergen previamente en una solución de polietilenimina al 0,5% durante 3 horas, agitándolos suavemente, y se secan al aire durante la noche. Los valores IC₅₀ y Ki se calculan mediante análisis de regresión no lineal en Prism (GraphPad, EE.UU.). Los valores de Kd se determinan en experimentos estándar de saturación del radioligando.

IV. Modelo *in vivo* de la enfermedad de Parkinson - Catalepsia inducida por haloperidol

Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson incluyen acinesia, bradicinesia, rigidez, temblor y anomalías posturales y están asociados con la pérdida de células dopaminérgicas neuronales y una disminución en los niveles de dopamina estriatal. La administración de haloperidol a roedores conduce a un estado transitorio similar al parkinsoniano que se revierte con la administración de levodopa y otros fármacos que han sido validados clínicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Véase Duty, S. & Jenner, P. Br. J. Pharmacol. 164:1357-1391 (2011). El haloperidol antagoniza los receptores dopaminérgicos D2 y, en menor medida, los D1 en las neuronas espinosas medias que comprenden las vías indirecta y directa del circuito motor, respectivamente. El bloqueo resultante de la transmisión dopaminérgica estriatal provoca un disparo anormal en los circuitos de los ganglios basales que se manifiesta con síntomas de rigidez muscular y catalepsia. Se ha postulado que la catalepsia refleja las características clínicas de la enfermedad de Parkinson, en la que los pacientes experimentan una incapacidad para iniciar movimientos.

Se utilizan ratones machos C57Bl6 de 25-35 g de peso. La catalepsia se induce mediante la administración subcutánea (sc) del antagonista de los receptores dopaminérgicos haloperidol (0,45 mg/kg) al menos 30 minutos antes de someter a los animales a una prueba de rejilla vertical. Para esta prueba, las ratas o ratones se colocan en una cubierta de malla metálica de una jaula de plexiglás de 25 cm x 43 cm situada en un ángulo de unos 70 grados con la mesa del banco. El sujeto se coloca en la rejilla con las cuatro piernas en abducción y extendidas ("postura de rana"). El uso de una postura tan poco natural es esencial para la especificidad de esta prueba de catalepsia. El tiempo transcurrido desde la colocación de las patas hasta la primera retirada completa de una de ellas (latencia de descenso) se mide como máximo durante 120 segundos en el caso de las ratas. En el caso de los ratones, las patas delanteras del ratón se colocan en una barra metálica horizontal elevada 5 cm por encima de una plataforma de plexiglás y se registra el tiempo durante un máximo de 30 segundos por ensayo. La prueba finaliza cuando las patas delanteras del animal vuelven a la plataforma o transcurridos 30 segundos. La prueba se repite tres veces y la media de los tres ensayos se registra como índice de intensidad de la catalepsia. Los animales evaluados a los 30 minutos de la dosificación se reevalúan a los 60 ó 90 minutos tras la dosificación de haloperidol.

La eficacia de los moduladores de GPR6 para revertir la catalepsia inducida por haloperidol se mide 30 minutos, 60 minutos y/o 90 minutos después de dosificar a los sujetos con 0.45 mg/kg ip (inyección intraperitoneal) de haloperidol junto con el compuesto de prueba modulador de GPR6. El compuesto de Fórmula 1 se administra en un intervalo de dosis de 0,1 a 100 mg/kg (por vía oral/po en metilcelulosa al 0,5%) junto con haloperidol. El antagonista de la adenosina A2A SCH 420814 (preladanante) se dosifica a 3 mg/kg ip como control positivo.

V. Inhibición del hERG humano mediante la técnica de patch clamp

Se utiliza un sistema automatizado de patch-clamp de células enteras (QPATCH® 16) para registrar las corrientes de potasio salientes de una sola célula. El ensayo emplea células CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas de forma estable con ADNc de bERG humano. Las células se recogen por tripsinización y se mantienen en medio libre de suero a temperatura ambiente antes del registro. Las células se lavan y se vuelven a suspender en la solución extracelular antes de aplicarlas a los sitios automatizados de patch-clamp. Las soluciones de prueba se preparan en la solución acuosa extracelular (137 mM NaCl, 4 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM D(+)-Glucosa, 10 mM HEPES, pH ajustado a 7,4 con NaOH) el día del ensayo patch-clamp. Para determinar la IC₅₀ se utilizan siete concentraciones (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 µM) del compuesto de ensayo. La solución acuosa intracelular contiene 130 mM KCl, 10 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 10 mM EGTA, 5 mM MgATP y 10 mM HEPES (pH ajustado a 7,2 con KOH).

Una vez lograda la configuración de toda la célula, ésta se mantiene a -80 mV. Se envía un pulso de 50 ms a -40 mV para medir la corriente de fuga, que se resta de la corriente de cola en línea. A continuación, la célula se despolariza a +20 mV durante 2 segundos, seguido de un pulso de 1 segundo a -40 mV para revelar la corriente de cola bERG. Este paradigma se administra una vez cada 5 segundos para controlar la amplitud de la corriente. El ensayo se realiza a temperatura ambiente. La solución extracelular (control) se aplica primero y la célula se estabiliza en la solución durante 5 minutos. A continuación, se aplica el compuesto de ensayo de concentraciones bajas a altas secuencialmente en la misma célula. Las células se incuban con cada concentración de prueba durante 5 minutos. Un compuesto de referencia E-4031 (N-(4-(1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)piperidin-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida) se prueba simultáneamente a múltiples concentraciones para obtener un valor IC₅₀. El porcentaje de inhibición del canal hERG se calcula comparando la amplitud de la corriente de cola antes y después de la aplicación del compuesto (la diferencia de corriente se normaliza con respecto al control).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no limitativos y representan realizaciones específicas de la presente invención.

I. Resonancia magnética nuclear ¹H (RMN)

Se obtuvieron espectros de RMN ¹H para muchos de los compuestos de los ejemplos siguientes. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se indican en partes por millón a partir del tetrametilsilano, utilizando abreviaturas

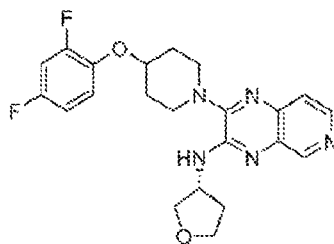
convencionales para designar los picos principales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (amplio). Se utilizan las siguientes abreviaturas para los disolventes habituales: CDCl₃ (deuterocloroformo), DMSO-*d*₆ (deuterodimetilsulfóxido), CD₃OD (deuterometanol), CD₃CN (deuteroacetoniitrilo) y THF-*d*₈ (deuterotetrahidrofurano). Los espectros de masas (*m/z* para [M+H]⁺) se registraron mediante espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS) o de ionización química a presión atmosférica (APCI-MS).

II. Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Cuando se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican por HPLC de disparo de masa (por ejemplo, Bomba: WATER™ 2525; MS: ZQ™; Software: MASSLYNX™), cromatografía flash o cromatografía en capa fina (TLC) preparativa. La cromatografía en fase inversa se realiza típicamente en una columna (p. ej. Phenomenex GEMINI™ 5μ, C18, 30 mm x 150 mm; AXIA™, 5μ, 30 mm x 75 mm) en condiciones ácidas ("modo ácido") eluyendo con CH₃CN y fases móviles acuosas que contienen 0,035% y 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA), respectivamente, o en condiciones básicas ("modo básico") eluyendo con agua y fases móviles 20/80 (v/v) agua/acetonitrilo, ambas con 10 mM de NH₄HCO₃. La TLC preparativa se realiza normalmente en placas de gel de sílice 60 F₂₅₄. Tras el aislamiento por cromatografía, se elimina el disolvente y el producto se obtiene por secado en un evaporador centrífugo (p. ej., GeneVac™), evaporador rotativo, matraz de vacío, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) o reactiva (por ejemplo, H₂) se llevan a cabo típicamente a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14,7 psi).

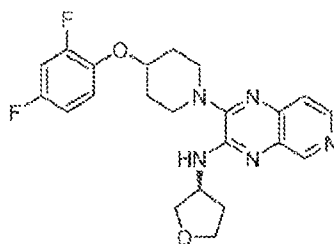
III. Síntesis

Preparación 1: (*R*)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina



A una solución de 3-cloro-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazina (10 g, 26,5 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió (*R*)-tetrahidrofurano-3-amina (ArkPharm, AK-75910, Lote WZG082316-PB01) (5,32 mL, 61,0 mmol). La solución se calentó a 70°C durante 10 horas, después se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con *i*PrOAc (300 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con *i*PrOAc (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (300 mL) y con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄, se concentraron *al vacío* y se secaron al vacío doméstico para dar un sólido amarillo claro (11,4 g). El sólido se disolvió en *i*PrOAc (55 mL) con agitación y calentamiento a reflujo. Se añadió heptano (33 mL) lentamente y en porciones con calentamiento para evitar la precipitación. A continuación, la solución se dejó enfriar a 20°C con agitación (unas 400 rpm), durante la cual se formó un precipitado. La mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El sólido se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con *i*PrOAc al 20% en heptano enfriado con hielo, se secó haciendo pasar el vacío por la torta de filtración durante al menos 30 minutos y se recogió para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (9,771 g, 86%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 3,22 - 3,31 (m, 2 H), 3,64 - 3,80 (m, 4 H), 3,85 - 3,93 (m, 1 H), 4,00 (dd, *J*=9,28, 6.35 Hz, 1 H), 4,55 - 4,67 (m, 2 H), 6,94 (dd, *J*=5,86 Hz, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 2 H), 7,46 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428.

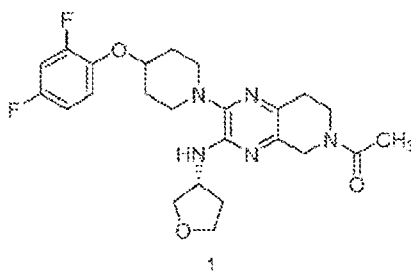
Preparación 2: (*S*)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-*N*-(tetrahidrofurano-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina



A una solución de 3-cloro-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)pirido[3,4-*b*]pirazina (1,0 g, 2,65 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió (*S*)-tetrahidrofurano-3-amina (catálogo AshaTech #37021) (0,578 mL, 6,64 mmol). La solución se calentó a 70°C en un vial de microondas sellado durante 22 horas, momento en el que la HPLC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción (5 mL) se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con *i*PrOAc (150 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con *i*PrOAc (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (150 mL) y con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío en

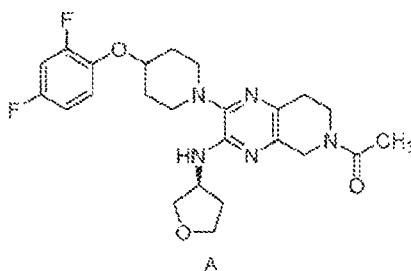
CELITE®. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna de gel de sílice NH de 30 g) eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como sólido blanco (1,05 g, 93%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,90 (td, *J*=8,54, 3,91 Hz, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 3 H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,63 - 3,80 (m, 4 H), 3,89 (q, *J*=7,49 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=9,28, 6,35 Hz, 1 H), 4,54 - 4,67 (m, 2 H), 6,96 (d, *J*=6,35 Hz, 1 H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 2 H), 7,46 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J*=5,37 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 428.

Ejemplo 1: (R)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona



A un matraz cargado con (R)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina (16 g, 37,4 mmol) en HOAc (80 mL) y THF (80 mL) se añadió anhídrido acético (17,66 mL, 187 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10%, Aldrich 205699-10G, Lote #MKBZ3284V) (3,19 g, 2,99 mmol) bajo nitrógeno. El matraz se conectó a un globo lleno de hidrógeno, se evacuó con vacío doméstico y se rellenoó con hidrógeno ocho veces. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 40 horas y después se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, teniendo cuidado de no dejar que la torta se seque. El matraz y la torta de filtración se lavaron con EtOAc (48 mL), metanol (48 mL) y EtOAc (48 mL). El filtrado se concentró *al vacío* para eliminar THF, EtOAc y metanol (temperatura del baño ≤ 40°C). La disolución se diluyó con heptano (480 mL) y se reconcentró al vacío para azetrópico off-HOAc (temperatura del baño ≤ 45°C). El residuo se recogió en iPrOAc (320 mL), se lavó con K₂CO₃ acuoso al 10% en peso (320 mL, 230 mmol) (pH 13 antes del lavado, pH 10 después del lavado) y salmuera (240 mL, pH 7 después del lavado), se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se secó al vacío doméstico durante al menos 1 hora para dar un sólido amarillo claro (16,71 g). El producto bruto se tomó en etanol (84 mL) y se calentó en baño de aceite con agitación. Una vez disueltos los sólidos, la solución se dejó enfriar lentamente en el baño de aceite con agitación, durante lo cual empezó a formarse un precipitado y la solución se enturbió. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente en el baño de aceite y se agitó durante toda la noche. Tras la recristalización, el sólido blanco se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con etanol helado y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como sólido blanco (13,34 g, 75%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 - 2,00 (m, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 5 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,60 (t, *J*=5,61 Hz, 1 H), 2,72 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 3,56 (dt, *J*=8,79, 5,13 Hz, 1 H), 3,65 - 3,78 (m, 3 H), 3,81 - 3,94 (m, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 3 H), 4,52 (tt, *J*=8,18, 4,03 Hz, 1 H), 5,91 (dd, *J*=13,42, 6,10 Hz, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 474; mp 150°C (pico DSC); pureza quiral (mediante cromatografía en columna quiral) > 98% ee.

Compuesto A: (S)-1-(2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)amino)-7,8-dihidropirido[3,4-*b*]pirazin-6(5*H*)-il)etan-1-ona



A un matraz cargado con (S)-2-(4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)pirido[3,4-*b*]pirazin-3-amina (1,05 g, 2,456 mmol) en HOAc (5 mL) y THF (5 mL) bajo nitrógeno se añadió anhídrido acético (1,159 mL, 12,28 mmol). Se añadió paladio sobre carbono (10%, Aldrich 205699-10G, Lote #MKBZ3284V) (0,523 g, 0,491 mmol) bajo nitrógeno. El matraz se conectó a un globo lleno de hidrógeno, se evacuó con vacío doméstico y se rellenoó con hidrógeno ocho veces. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 18 horas y después se filtró a través de una almohadilla de Celite®, teniendo cuidado de no dejar que la torta se seque. El matraz y la torta de filtración se lavaron con EtOAc (20 mL), metanol (20 mL) y EtOAc (20 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo* en CELITE®. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (columna de gel de sílice NH de 120 g, tamaño 200) eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de EtOAc en heptano para dar un sólido blanco (1,0 g). El sólido blanco se tomó en etanol (5 mL) y se calentó a 80°C en un baño de aceite con agitación. Una vez disueltos los sólidos, se

interrumpió el calentamiento y la solución se dejó enfriar lentamente en el baño de aceite hasta 20°C con agitación. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con etanol helado y se secaron a alto vacío para dar el compuesto del título como sólido blanco (848 mg, 72,9%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 - 2,00 (m, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 5 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 2,60 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 2,72 (t, *J*=5,86 Hz, 1 H), 2,83 - 2,96 (m, 2 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 3,56 (dt, *J*=8,79, 5,25 Hz, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 3,81 - 3,94 (m, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 3 H), 4,52 (tt, *J*=8,08, 3,87 Hz, 1 H), 5,93 (dd, *J*=13,30, 6,22 Hz, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 474; mp 149°C (pico DSC); pureza quiral (mediante cromatografía en columna quiral) > 98% ee.

IV. Ensayo de inhibición *in vitro* del AMPc (EC₅₀)

La Tabla 1 enumera datos de ensayos biológicos (inhibición *in vitro* de AMPc) para el compuesto de Fórmula 1 (Ejemplo 1) y el Compuesto A, que se probaron de acuerdo con un ensayo basado en células que mide la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad constitutiva de AMPc del receptor GPR6 expresado en células CHO-K1 (informado como pEC₅₀). El ensayo se describe en la memoria descriptiva bajo el título "Inhibición *in vitro* del AMPc (EC₅₀)"

Tabla 1. Inhibición *in vitro* de la actividad constitutiva del AMPc del receptor GPR6

Compuesto	pEC ₅₀
Fórmula 1	7,2
Compuesto A	7,2

Se realiza un análisis adicional determinando el IC₅₀ de los compuestos utilizando el ensayo descrito en la memoria descriptiva bajo el título "Inhibición *in vitro* del AMPc (IC₅₀)".

V. Ensayo de inhibición *in vitro* del AMPc (IC₅₀)

La Tabla 2 enumera la constante de inhibición (K_i) de un ensayo de unión de competición de GPR6 y los valores IC₅₀ de un ensayo funcional de hERG para el compuesto de Fórmula 1 (Ejemplo 1) y para el Compuesto A. Como se ha descrito anteriormente, la K_i para cada compuesto se obtuvo usando un ensayo de unión de competición que empleó un formato basado en filtración utilizando membranas preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan ADNc de GPR6 humano; la IC₅₀ para cada compuesto se obtuvo usando un ensayo funcional de hERG que empleó un sistema automatizado de patch-clamp de células enteras utilizando células CHO-K1 transfectadas con ADNc de hERG humano.

Los datos de la Tabla 2 indican que el compuesto de Fórmula 1 es un inhibidor significativamente menos potente de hERG que el Compuesto A. Si se asume una ocupación del 50% de GPR6 a la concentración máxima de compuesto libre (fármaco), entonces la relación (hERG IC₅₀)/K_i mostrada en la Tabla 2 puede verse como un margen de seguridad para el fármaco libre ("SM-libre") según se define en la bibliografía (véase X. Yao et al., British Journal of Pharmacology (2008) 154:1446-56, 50). Si se comparan los márgenes de seguridad, el compuesto de la Fórmula 1 presenta un SM libre mejorado para pasar a estudios *in vivo*. Un SM-free inferior a 300 se considera apropiado para pasar a estudios *in vivo*, tal y como se define en Yao *et al* en la página 1452 ("los resultados sugieren que un SM-free de 300 o más puede denotar un compuesto desprovisto de potencial para causar prolongación del QTc").

Tabla 2. GPR6 Competición de unión (K_i) e inhibición hERG (IC₅₀)

Compuesto	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)	(hERG IC ₅₀)/K _i
Fórmula 1	5,5	1970	358
Compuesto A	6,0	505	84

También se analiza la capacidad del compuesto de Fórmula 1 (Ejemplo 1) y del Compuesto A para revertir la catalepsia inducida por haloperidol. Los compuestos se prueban de acuerdo con el ensayo descrito en la divulgación bajo el título "Modelo *in vivo* de la Enfermedad de Parkinson - Catalepsia inducida por Haloperidol."

VI. Tratamiento del modelo de rata con 6-hidroxidopamina (6-OHDA)

Los compuestos que mejoran la actividad motora se consideran prometedores como terapias potenciales para la enfermedad de Parkinson. Las ratas del modelo 6-OHDA de la enfermedad de Parkinson recibieron inyecciones

bilaterales de 6-OHDA en el cuerpo estriado y en las coordenadas antero-posteriores (AP): Medial-Lateral (ML): Dorsal-Ventral (DV), 1 ± 3 , -5 mm en relación con Bregma bajo anestesia. Las ratas fueron sometidas a pruebas de actividad locomotora al menos 28 días después. Se habituó a los animales durante 30 minutos en cajas de actividad locomotora antes de administrarles la Fórmula 1 (Ejemplo 1) o el vehículo (control).

- 5 La actividad locomotora se midió en una arena de campo abierto cubierta con una matriz de rayos infrarrojos. Las interrupciones del haz por parte de los animales se procesaron con el programa informático AMLOGGER para controlar la actividad. La Fórmula 1 (Ejemplo 1) mostró una mejora dependiente de la dosis en la actividad locomotora para ambas dosis (5 mg/kg y 10 mg/kg) en comparación con las ratas a las que se administró el vehículo (control) después de 50 minutos, como se muestra en la Figura 1. Se observó un aumento significativo de la actividad en las ratas a las
10 que se administró la dosis de 10 mg/kg. Estos datos indican que la Fórmula 1 (Ejemplo 1) será eficaz para mejorar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

VII. Efectos de la Fórmula 1 (Ejemplo 1) en el sistema cardiovascular mediante telemetría

- 15 Los efectos cardiovasculares potenciales de la Fórmula 1 (Ejemplo 1) en perros beagle conscientes (Marshall BioResources, North Rose, NY) de un mínimo de 8 meses de edad y un peso de 7-15 kg. Los perros beagle están equipados con dispositivos de telemetría de implantes transmisores DSI PHYSIOTEL® Digital L21 de acuerdo con el procedimiento operativo estándar apropiado de Charles River Laboratories, Montreal, QC (TB 12-04-06). Las derivaciones biopotenciales se colocan en una configuración de derivación II modificada. Se prevé un periodo mínimo de aclimatación de 6 días entre la llegada de los animales y el inicio de la implantación quirúrgica de los dispositivos de telemetría para acostumar a los animales al entorno del laboratorio. Se permite un periodo mínimo de
20 recuperación de 4 semanas entre las intervenciones quirúrgicas y el inicio del tratamiento. Las condiciones deseadas para el entorno de la sala de animales son entre 17°C y 23°C con una humedad del 30-70% con 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, excepto durante los procedimientos designados.

- 25 Los animales pueden ser alojados socialmente en jaulas de acero inoxidable equipadas con una válvula de agua automática como se describe en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (8ª Ed., National Academies Press, 2111), con la excepción de los periodos de dosificación y monitoreo donde los animales son alojados individualmente.

- 30 Después de la implantación quirúrgica de los transmisores DSI PHYSIOTEL® Digital L21, los animales reciben suplementos alimenticios durante 7 días después de la cirugía que consisten en 1 lata de AID Prescription Diet mezclada con 300 g de PMI NUTRITION® International Certified Canine Chow No. 5007 durante 3 días, y 1 lata de AID Prescription Diet mezclada con 300 g de PMI NUTRITION® International Certified Canine Chow No. 5007 durante 4 días. El día de la dosificación, la comida se suministra al menos 5 horas antes del inicio de la dosificación, se deja disponible durante un objetivo de 1 hora y luego se retira al menos 4 horas antes de la dosificación. Las golosinas de carne de vacuno no están disponibles después de retirar la comida durante el periodo de 4 horas anterior a la dosificación. La comida restante, si la hay, se ofrece al final de los controles de mortalidad/signos de mortalidad del
35 día y se deja toda la noche. Se suministra una dieta suplementaria a los animales según lo justifiquen los signos clínicos u otros cambios.

- 40 El agua del grifo municipal después de ser tratada por ósmosis inversa e irradiación ultravioleta está a libre disposición de cada animal a través de un sistema de riego automático, excepto durante los procedimientos designados. En caso necesario, se proporcionan bebederos. Se realizan análisis periódicos del agua, cuyos resultados se archivan en el Centro de Pruebas. No se considera que haya contaminantes conocidos en el agua que puedan interferir con los objetivos del estudio.

- 45 Antes del inicio de la dosificación, se recogen ECG, PVI, presión arterial y temperatura corporal mediante el sistema PONEMAH™ de Data Sciences International (DSI) durante al menos 24 horas para evaluar los parámetros cardiovasculares y la calidad de la señal de ECG. Se recogen ECG de una duración mínima de 30 segundos y se envían a un cardiólogo para su revisión cualitativa. Sólo se incluirán en el estudio los animales que presenten parámetros hematológicos/químicos clínicos y hemodinámicos/ECG normales.

- 50 Los animales se aclimatan al procedimiento de alimentación por sonda oral durante al menos 3 días antes del inicio de la administración de la formulación de dosis. Se administran por sonda oral utilizando un catéter desechable conectado a una jeringa de plástico a un volumen de dosis de 5 mL/kg. Las formulaciones dosificadoras se agitan durante al menos 30 minutos en la sala de animales antes de la administración de la dosis y de forma continua durante la misma.

- 55 Se administra por sonda oral una dosis única de vehículo (control), que contiene 2% de lecitina y 0,5% de metilcelulosa en agua ULTRAPURE™ (Charles River Laboratories, Montreal, QC) o compuesto de ensayo a 30, 100 y 300 mg/kg. El vehículo se prepara para cada sesión de dosis y se almacena en un frigorífico mantenido a 4°C, en placa agitadora, protegido de la luz, y se dispensa según se requiera. El vehículo se saca del frigorífico y se agita durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente antes de la dosificación y de forma continua durante la misma. Las formulaciones dosificadoras se almacenan en un frigorífico a 4°C, sobre una placa agitadora, protegidas de la luz, y se dispensan

según sea necesario. Las formulaciones dosificadoras se sacan del frigorífico, se agitan durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente antes de la dosificación y de forma continua durante la misma.

5 Cada uno de cuatro perros machos recibe una dosis de vehículo y tres niveles de dosis de Fórmula 1 (Ejemplo 1) con 7 días entre cada dosis. Los parámetros monitorizados incluyen: frecuencia cardiaca derivada de la presión arterial, presión ventricular izquierda (LVP) y formas de onda del electrocardiograma; LVP (LVP sistólica máxima y diastólica final y valores dP/dt positivos/negativos máximos); electrocardiograma (intervalo PR (PR), variabilidad RR (RR")), complejo QRS (QRS), intervalos QT y QTcv calculados mediante la ecuación de Van de Water $QT_{cv}=QT-87(60/HR-1)$); y temperatura corporal.

10 El marcado de los segmentos de ECG se realiza mediante un software de reconocimiento de patrones de ECG. Se construye una biblioteca para cada animal con ciclos representativos tanto del ciclo diurno como del nocturno y se aplica a lo largo de las ocasiones de monitorización para garantizar un marcado adecuado para las evaluaciones cuantitativas, de acuerdo con las normas apropiadas de Charles River Laboratories, Montreal, QC. Cualquier valor de los datos que supere las normas electrofisiológicas para esta especie se excluye del análisis posterior.

15 Durante cada ocasión de monitoreo telemétrico en los días de dosificación, se evalúa el ECG dos veces antes de cada dosis (con al menos 30 minutos de diferencia) y aproximadamente 1 (± 5 minutos), 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18 y 23 (± 15 minutos) horas después de la dosis. Se evalúa un mínimo de 30 segundos en cada punto temporal. Todas las formas de onda se evalúan cualitativamente para detectar alteraciones del ritmo o de la conducción u otras anomalías de las ondas P-QRS-T. Se recogen muestras de sangre de la vena yugular, tras privación de alimentos durante la noche (para química clínica).

20 No se observan cambios en los perros beagle a los que se administra el compuesto de Fórmula 1 (Ejemplo 1) en comparación con los resultados del vehículo en las presiones sanguíneas arteriales, la contractilidad o las duraciones del intervalo P-R, el complejo QRS o el intervalo QT de los animales dosificados con Fórmula 1 (Ejemplo 1).

Equivalentes y ámbito de aplicación

25 En las reivindicaciones, los artículos como "un", "una", "el" y "la" pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o resulte evidente por el contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "de" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otro modo relevantes para un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, empleado en, o de otro modo relevante para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otro modo relevantes para un producto o proceso dado.

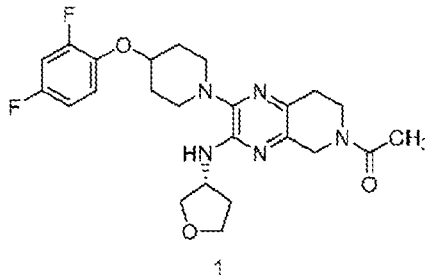
También se señala que el término "que comprende" pretende ser abierto y permite pero no requiere la inclusión de elementos o pasos adicionales. Cuando se utiliza el término "que comprende", también se incluye el término "que consiste en".

35 Cuando se indican intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

40 Además, debe entenderse que cualquier realización particular de la presente invención que esté comprendida en el estado de la técnica puede excluirse explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Dado que tales realizaciones se consideran conocidas para un experto en la materia, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en el presente documento. Cualquier realización particular de las composiciones de la invención (por ejemplo, cualquier antibiótico, ingrediente terapéutico o activo; cualquier procedimiento de producción; cualquier procedimiento de uso; etc.) puede excluirse de una o más reivindicaciones, por cualquier motivo, relacionado o no con la existencia de estado de la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que tiene una pureza enantiomérica:

- (a) igual o superior al 20% de exceso enantiomérico (ee); y/o
- (b) igual o superior al 40% ee; y/o
- (c) igual o superior al 60% ee; y/o
- (d) igual o superior al 80% ee; y/o
- 10 (e) igual o superior al 90% ee; y/o
- (f) igual o superior al 98% ee; y/o
- (g) igual o superior al 99% de ee; y/o
- (h) igual a 100% ee.

15 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto está presente como forma libre.

4. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso:

- 20 (a) como medicamento; y/o
- (b) en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección; y/o
- (c) en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en: Enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos alimentarios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastorno bipolar, epilepsia, enfermedad de
- 25 Alzheimer, ansiedad y depresión; y/o
- (d) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; y/o
- (e) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto, en el que el tratamiento mejora los síntomas motores del sujeto.

30 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 5, en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable está adaptado para:

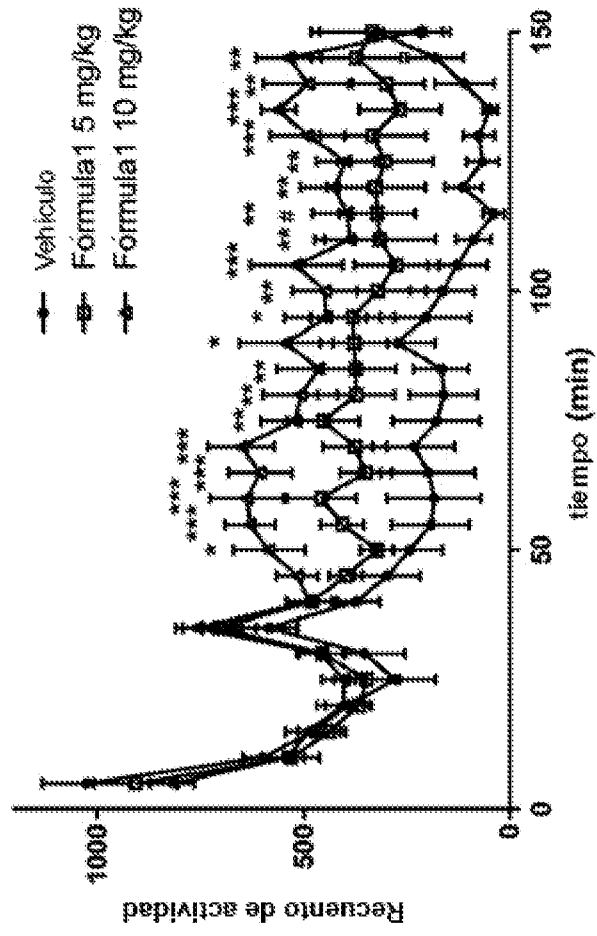
- (a) administración a una dosis comprendida entre 0,5 mg/kg y 5,0 mg/kg; y/o
- (b) administración oral.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable es para su uso:

- 35 (a) como medicamento; y/o
- (b) en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección; y/o
- (c) en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en: Enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, enfermedad de Huntington, drogadicción, trastornos alimentarios, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastorno bipolar, epilepsia, enfermedad de
- 40 Alzheimer, ansiedad y depresión; y/o
- (d) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; y/o
- (e) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un sujeto, en el que el tratamiento mejora los síntomas motores del sujeto.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para su uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable está adaptado para:
- (a) administración a una dosis comprendida entre 0,5 mg/kg y 5,0 mg/kg; y/o
 - (b) administración oral.
- 5 9. Una combinación que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.
10. La combinación según la reivindicación 9, en la que la combinación es adecuada para administrar la composición farmacéutica y el al menos un agente farmacológicamente activo adicional de forma simultánea, secuencial o separada.
- 10 11. Un kit que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, y una composición farmacéutica que comprende al menos un agente farmacológicamente activo adicional.
12. La combinación según la reivindicación 9 o 10, o el kit según la reivindicación 11, en la que el agente farmacológicamente activo adicional es:
- (a) seleccionado del grupo que consiste en: levodopa, un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, un agonista dopaminérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de la monoamino oxidasa selectivo B y un inhibidor de la catecol *O-metil*transferasa; y/o
 - (b) amantadina; y/o
 - (c) levodopa en combinación con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa; y/o
 - (d) seleccionado del grupo que consiste en: carbidopa; benserazida; metildopa; α -difluorometil-DOPA; 3',4',5,7-tetrahidroxi-8-metoxisoflavona; clorhidrato de apomorfina; bromocriptina; rotigotina; pramipexol; ropinirol; trihexifenidilo; mesilato de benztropina; safinamida; selegilina; rasagilina; entacapona; y tolcapona; y/o
 - (e) seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y antiinflamatorios no esteroideos (AINE); y/o
 - (f) seleccionado del grupo que consiste en: apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicilatos de colina y magnesio, salsalato y sulindac; y/o
 - (g) seleccionado del grupo que consiste en: donepezilo, rivastigmina, memantina y galantamina; y/o
 - (h) seleccionados del grupo formado por: sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos y tranquilizantes, y/o
 - (i) seleccionado del grupo que consiste en: amitriptilina, amoxapina, aripirazol, asenapina, bupropión, clordiazepóxido, citalopram, clorpromazina, clozapina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, flufenazina, haloperidol, iloperidona, imipramina, isocarboxazida, lamotrigina, levomilnacipran, lurasidona, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, olanzapina, paliperidona, paroxetina, perfenazina, fenelzina, protriptilina, quetiapina, risperidona, safinamida, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina y ziprasidona; y/o
 - (j) seleccionado del grupo formado por: alprazolam, clordiazepóxido, clobazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam, hidroxizina, eszopiclona, zaleplón, zolpidem, zopiclona y buspirona, y/o
 - (k) seleccionado del grupo que consiste en: acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, valproato sódico, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.
13. Una forma de dosificación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación está adaptada para la administración oral del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 14. La forma de dosificación según la reivindicación 13, en la que la dosis del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable está dentro del intervalo de 0,5 mg/kg a 5,0 mg/kg.

Figura 1



Efecto significativo del tratamiento de medidas repetidas por pares
F=4,81; p=0,0406. * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 10mg/kg; # p<0,05 5mg/kg