



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 727**

51 Int. Cl.:
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01995843 .8**
86 Fecha de presentación : **21.11.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1345608**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ para tratar disfunción sexual.**

30 Prioridad: **22.11.2000 US 718311**
07.11.2001 US 985974

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US

72 Inventor/es: **Brioni, Jorge, D.;**
Kolasa, Teodozj;
Hsieh, Gin, C. y
Donnelly-Roberts, Diane, L.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ para tratar disfunción sexual.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ y a las composiciones que contienen agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ para el tratamiento de disfunción sexual.

10 **Antecedentes de la invención**

La flacidez y la erección del pene se determinan mediante el tono del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene. El tono muscular se controla mediante sucesos bioquímicos complejos coordinados a nivel del sistema nervioso central y periférico. Los nervios simpáticos, parasimpáticos y somáticos controlan el tono cavernoso mediante conexiones neuroanatómicas que son parte integrante de la innervación del tracto urinario inferior.

La erección del pene es el resultado final de la relajación del músculo liso cavernoso que puede iniciarse mediante vías del sistema nervioso central (SNC). Estas vías activan nervios periféricos que inervan el pene dando como resultado la liberación de óxido nítrico (NO). La difusión de NO media en la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso que conduce a la erección del pene.

Las pruebas preclínicas indican que la dopamina (DA) juega un papel en la erección del pene en mamíferos. La estimulación sexual puede iniciarse mediante información sensorial (erótica) que llega a la corteza cerebral de mamíferos. La corteza cerebral tiene extensas conexiones neuronales con estructuras límbicas como la amígdala, así como estructuras del cerebro medio como la sustancia gris periacueductal (PAG) y el hipotálamo. Dos núcleos importantes en el hipotálamo son el área preóptica media (MPOA) y el núcleo paraventricular (PVN). Los núcleos MPOA y PVN juegan un papel crítico en el comportamiento sexual ya que las lesiones bilaterales de estas áreas suprimen completamente el comportamiento sexual masculino. La vía dopaminérgica incerto-hipotalámica que inerva los núcleos PVN y MPOA se ha asociado con el efecto pro-eréctil de los agentes de DA. La administración sistemática de agonistas del receptor de DA como apomorfina (5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]quinolina-10,11-diol), quinpirol, y (-)-3-(3-hidroxifenil)-N-propilpiperidina (3-PPP) facilita la erección del pene en ratas, un efecto bloqueado por el haloperidol, un antagonista central de DA. Ya que el efecto erectogénico no puede bloquearse con domperidona, un antagonista periférico de DA, se cree que el efecto pro-eréctil de los agonistas de DA está mediado de forma central. (Andersson K y Wagner G, Physiology of penile erection, *Physiol Rev* (1995) 75: 191-236; deGroat W. y Booth A., Neural Control of Penile Erection, en: *Nervous control of urogenital system*, Vol. 3. (ed. Maggi, C (1993) pág. 467-524, Hardwood Academic Publishers, Chur, Suiza; y Moreland RB, Nekane M, Hsieh G y Brioni JD, Prospectives for Pharmacotherapy of Male Erectile Dysfunction, *Curr Opin Invest Drugs* (2000) 2:283-302).

Los datos clínicos también indican que los sistemas de DA en el SNC juegan un papel en la regulación del comportamiento sexual masculino como indica el efecto estimulador sexual de L-dopa en pacientes con Parkinson y el efecto pro-eréctil de la apomorfina en seres humanos (Morales A, Geaton J, Johnston B y Adams M, Oral and Topical Treatment of Erectile Dysfunction: present and future, en: *Urologic Clinics of North America*, (1995) Vol. 22, págs. 879-886; Padma-Nathan H, Auerbach S, Lewis R, Lewand M y Perdok R, Efficacy and safety of apomorphine SL vs. placebo for male erectile dysfunction (MED), *Urology* (1999) 161:214 (abstract 821); y Dula E, Keating W, Siami P, Edmonds A, O'Neil J, Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction, *Urology* (2000) 56:130-135).

Los receptores de DA pertenecen a una superfamilia de receptores proteicos que señalizan a través la membrana mediante acoplamiento a proteínas de unión a GTP intracelular. Se han identificado varias proteínas G (incluyendo Gs, Gq y Gi) que conducen a sucesos intracelulares específicos. (Milligan G y Rees S, Chimaeric G proteins: their potential use in drug discovery, *Trends Pharmacol Sci* (1999) 20:118-124).

Hay cinco receptores de DA conocidos que se clasifican en dos grupos, similares a D₁ y similares a D₂. Los receptores similares a D₁ incluyen D₁ y D₅. Los receptores similares a D₂ incluyen D₂, D₃ y D₄ (Missale C, Nash S, Robinson S, Jaber M y Caron M, Dopamine receptors: from structure to function, *Physiol Rev* (1998) 78:189-225). Los subtipos de receptores de la familia similar a D₂ están acoplados a G_i y aumentan el nivel de calcio intracelular e inhiben a la adenilato ciclasa.

Los miembros de la familia similar a D₁ son receptores acoplados a G_s que pueden activar la adenilato ciclasa. El receptor D₁ es el receptor de DA más abundante y extendido en el SNC en estudios de expresión de ARNm e inmunohistoquímicos. (Vallone D, Picetti R y Borelli E, Structure and function of dopamine receptors, *Neurosci Biobehav Rev* (2000) 24:125-132). Se ha descubierto en el cuerpo estriado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio así como en el sistema límbico, el hipotálamo y el tálamo. Se ha informado de la expresión del receptor D₁ en el corazón y en el riñón, y a pesar de que la función de estos receptores D₁ periféricos aún está por aclarar, se ha confirmado su papel en el control de las variables hemodinámicas. El receptor D₅, aunque tiene una mayor afinidad por DA que el receptor D₁, se distribuye de forma dispersa en el SNC sin ninguna prueba de expresión fuera del SNC.

Los miembros de la familia similar a D₂ son receptores acoplados a G_i que inhiben la adenilato ciclasa y aumentan los niveles de calcio intracelular. El receptor D₂ es el más abundante de los receptores similares a D₂ y se encuentra en áreas del cerebro tales como el cuerpo estriado y la sustancia negra, y en áreas periféricas tales como el corazón, la glándula pituitaria y el riñón. El receptor D₃ se encuentra abundantemente en las islas de Calleja con distintas poblaciones agrupadas en las regiones del cuerpo estriado ventral/núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, girus dentado y corteza estriatal (Suzuki M, Hurd Y, Sokoloff P, Schwartz J y Sedwall G, D₃ dopamine receptor mRNA is widely express in human brain, Brain Res (1998), 779:58-74).

Se ha documentado la expresión del receptor D₄ mediante la hibridación *in situ* del ARN y estudios inmunohistoquímicos. Recientemente, los estudios han revelado que la expresión de D₄ es la más alta en la corteza entorrinal, núcleo septal lateral, hipocampo, y el área preóptica media del hipotálamo (Primus R, Thurkauf A, Xu J, Yevich E, Mcinerney S, Shaw K, Taliman J y Gallagher D, Localization and characterization of dopamine D₄ binding sites in rat and human brain by use of the novel D₄ receptor-selective ligand [³H]HNGD 94-1, J Pharmacol Exp Ther (1997) 282:1020-1027). La localización de D₄ es distinta de la distribución de D₂ en el cerebro, ya que los receptores D₂ son más abundantes en áreas estriatales. La expresión de los receptores D₄ en el MPOA del hipotálamo es importante para facilitar la erección del pene en vista del papel del hipotálamo como área de integración entre las vías del cortex y de la médula. La participación de los receptores D₄ en otras regiones del SNC, talámica, subtalámica y medular no puede excluirse.

El documento WO 96/04250 ha descrito derivados de bencimidazol que tienen preferencia por el receptor de dopamina D₄ que son útiles para tratar diversos trastornos del sistema nervioso central aumentando o disminuyendo la neurotransmisión mediada por dopamina en un mamífero.

Zaleska, B, Abstract of Neupapologia i Neurochirurgia Polska, 1999, 33(6) han descrito que la apomorfina se usa para tratar la enfermedad de Parkinson y que es un agonista de dopamina no específico que tiene una fuerte acción sobre los receptores D₂, D₃ and D₄ y una acción más débil sobre los receptores D₁ y D₅. Se ha administrado simultáneamente domperidone para contrarrestar la acción emética de la apomorfina.

El documento WO 00/35457 ha mostrado el uso de apomorfina para el tratamiento de la disfunción eréctil en machos y la Patente de Estados Unidos N° 5.945.117 ha mostrado el uso de apomorfina para el tratamiento de la disfunción sexual en hembras. Estos dos documentos indican que la apomorfina es un emético conocido.

Recientemente se han descrito dos compuestos, N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida y 5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol como agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ (Glas-se SA, Akunne H, Georgic L, Heffner T, MacKenzie R, Manley P, Pugsley T y Wise L, J Med Chem (1997) 40:1771-1772; y Zorn SH, Jackson E, Jonson C, Lewis J, Fliri A, Soc Neurosci Abstr 23:685 (1997). Sin embargo, no se ha identificado ninguna utilidad terapéutica específica para compuestos que son agonistas selectivos de D₄.

La presente invención identifica un uso terapéutico para compuestos que son agonistas D₄ que son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual en mamíferos. Más específicamente, los compuestos que son agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual, incluyendo, aunque sin limitación disfunción eréctil masculina (MED). Se sabe que los receptores de dopamina median varias respuestas fisiológicas diferentes, tales como emesis y efectos hemodinámicos. Por consiguiente, los agonistas selectivos de D₄ ofrecen una ventaja sobre agentes no selectivos en la que los agonistas selectivos de D₄ reducen la incidencia de emesis y/o efectos hemodinámicos en mamíferos.

Sumario de la invención

En su principal realización, la invención se refiere al uso de un agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero que incluye, aunque sin limitación disfunción eréctil y eyaculación precoz, mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina en un mamífero, incluyendo aunque sin limitación anorgasmia femenina, insuficiencia eréctil del clítoris, hinchazón vaginal, dispareunia y vaginismo mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

Descripción detallada de la invención

En su principal realización. La invención se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂. La presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, disfunción eréctil y eyaculación precoz, mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂. La presente invención también se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina en un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, anorgasmia femenina, insuficiencia eréctil del clítoris, hinchazón vaginal, dispareunia y vaginismo mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

Una realización preferida de la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de N-{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de N-{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de N-{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para fabricar un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de 5-fluoro-2-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de 5-fluoro-2-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de 5-fluoro-2-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz.

En otra realización de la presente invención el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es un compuesto que es a) al menos 200 veces más selectivo en términos del valor de K_i para el receptor de dopamina D₄ en comparación con el valor de K_i para el receptor de dopamina D₂; y b) actúa como agonista en cualquiera de los modelos farmacológicos funcionales del receptor de dopamina D₄ como se describen en este documento.

En otra realización de la presente invención, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es un compuesto que es a) al menos 300 veces más selectivo en términos de valor de K_i para el receptor de dopamina D₄ en comparación con el valor de K_i para el receptor de dopamina D₂; y b) actúa como agonista en cualquiera de los modelos farmacológicos funcionales del receptor de dopamina D₄ como se describen en este documento.

En otra realización de la presente invención, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es un compuesto que es a) al menos 500 veces más selectivo en términos de valor de K_i para el receptor de dopamina D₄ en comparación con el valor de K_i para el receptor de dopamina D₂; y b) actúa como agonista en cualquiera de los modelos farmacológicos funcionales del receptor de dopamina D₄ como se describen en este documento.

En otra realización de la presente invención, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es un compuesto que es a) al menos 1.000 veces más selectivo en términos de valor de K_i para el receptor de dopamina D₄ en comparación con el valor de K_i para el receptor de dopamina D₂; y b) actúa como agonista en cualquiera de los modelos farmacológicos funcionales del receptor de dopamina D₄ como se describen en este documento.

En las anteriores realizaciones de acuerdo con la presente invención, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término “selectivo”, como se usa en este documento, se refiere a la selectividad del agonista para el receptor de dopamina D₄ en comparación con el receptor D₂.

Se demostró que la (-) Apomorfina, un conocido agonista de dopamina (Altar, C, *et al.*, Mol Pharmacol (1988) 33 (6) 690-695; Moeller, HG *et al.*, Psychopharmacology (Berlín) (1987) 91(1) 50-55; y Fray, PJ *et al.*, Psychopharmacology (Berlín) (1980) 69(3) 253-259), no es selectiva para el receptor de dopamina D₄, K_i = 4 nM, frente al receptor de dopamina D₂, K_i = 0,7-24 nM (Vallote D *et al.*, Neuroscience And Biobehavioral Reviews, (2000) 24, 125-132).

La falta de selectividad de los agonistas dopaminérgicos como la apomorfina ayuda a explicar los efectos secundarios tales como emésis y síncope que se asocian con estos agentes. El uso de los agonistas selectivos para D₄ representa una ventaja significativa para el tratamiento de trastornos mediados por el SNC, puesto que los agonistas selectivos de D₄ facilitan erecciones del pene sin inducir efectos secundarios tales como emésis y síncope. La expresión “emésis significativa” como se usa en este documento se refiere a una respuesta emética del 20% o más que se observa en la población clínica. Preferentemente, la respuesta emética en una población clínica es de menos del 10%. Más preferentemente, la respuesta emética en una población clínica es de menos del 5%.

Ensayo de Unión a Dopamina D₂ y Dopamina D₄

Los ensayos de unión a dopamina D₂ y D₄, usados para determinar las afinidades de unión (K_i) ilustradas en Tabla 1, se realizaron de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica y se resumen en este documento. Los datos de unión que se presentan en la Tabla 1 fueron realizados por Cerep, 86600 Celle L'Evescault, Francia.

En resumen, los ensayos de unión del receptor en los receptores de dopamina D₂ y D₄ se realizaron en membranas de líneas celulares que expresaban los subtipos humanos recombinantes. Para el ensayo del receptor D₂, se incubaron membranas de células A9L transfectadas, con [³H]-espiperona (0,3 nM) durante 60 minutos, usando (+)-butaclamol (10 μM) para definir la unión no específica. (Grandy *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (1989) 86:9762-9766). Para el ensayo del receptor D₄, se incubaron membranas de células CHO transfectadas, con [³H]-espiperona (0,5 nM) durante 60 minutos, usando (+)-butaclamol (10 μM) para definir la unión no específica. (Van Tol, *et al.*, Nature (1992) 358: 149-152). La unión específica se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica. Los valores de K_i se determinaron usando la ecuación de Cheng-Prusoff y se ilustran en la Tabla 1.

Datos De Unión Para Receptores De Dopamina D₂ y D₄

Los datos en la Tabla 1 demuestran la selectividad 100 veces > de N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida y 5-fluoro-2-{{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol para receptores de de dopamina D₄ en comparación con los receptores de dopamina D₂.

TABLA 1

Compuesto	K _i (nM)	
	D ₂	D ₄
Apomorfina	32	1,5
N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida	> 1.000	10
5-fluoro-2-{{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol	> 1.000	2,6

La N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida ha demostrado ser > 400 veces más selectiva para el receptor de dopamina D₄, K_i = 8,7 nM, en comparación con el receptor de dopamina D₂, K_i = 3.740 nM (Glase, SA *et al.*, J Med Chem (1997) 40, 1771-1772; y Chio, C *et al.*, Mol Pharmacol (1994) 45, 51-60).

El 5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol ha demostrado ser > 100 veces más selectivo para el receptor de dopamina D₄, K_i = 6,0 nM, en comparación con el receptor de dopamina D₂. (Zorn SH *et al.*, Soc Neurosci Abstr 23:685 (1997)).

El término “agonista” como se usa en este documento, se refiere a la entidad química que interacciona con un receptor y provoca una respuesta bioquímica observable. La respuesta se mide en relación con un agonista convencional conocido. Por ejemplo un agonista del receptor de dopamina D₄ se refiere a una entidad química que interacciona con el receptor de dopamina D₄ y provoca una respuesta bioquímica observable. La respuesta se mide en relación con un agonista completo tal como dopamina o quinpirol.

La determinación del agonismo del receptor de dopamina D₄ puede establecerse mediante uno cualquiera de los tres ensayos que se describen a continuación. Un compuesto que muestra un mínimo de agonismo del 25% en el receptor de dopamina D₄ en cualquiera de los tres ensayos que se describen a continuación en comparación con dopamina o quinpirol como el agonista patrón 100%, se considera un agonista dentro del alcance de la presente invención. El porcentaje de agonismo es un valor basado en la media de al menos tres observaciones independientes. Preferentemente, los agonistas de D₄ contemplados dentro del alcance de la presente invención mostrarán 40% o más de agonismo en comparación con un patrón de dopamina o quinpirol.

Modelos Farmacológicos Funcionales de Agonismo del Receptor de Dopamina D₄

1. Ensayo de [³H]timidina

La activación agonista de los receptores de dopamina D₄ en células CHO pro-5 transfectadas con receptor de dopamina D₄ humano estimula la mitogénesis. La respuesta se determina midiendo la captación celular de [³H]timidina y se comparando la respuesta con un agonista completo tal como quinpirol (definida como el 100%). Se ha demostrado que N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida provoca una respuesta en el ensayo de captación de [³H]timidina, provocando una respuesta del 80% en comparación con quinpirol con una CE₅₀ de 17 nM (Glase, SA *et al.*, J Med Chem (1997) 40, 1771-1772; y Chio, C *et al.*, Mol Pharmacol (1994) 45, 51-60).

Las células de CHO pro-5 transfectadas con el receptor D₄ humano se colocan en placas de 96 pocillos en MEM-Alpha con suero fetal de ternero al 10% que contiene penicilina (100 U/ml) y estreptomina (100 g/ml). Cuarenta y ocho horas después, a las células se les retira el suero lavándolas y manteniéndolas en medios libres de suero. Veinticuatro horas después se añaden vehículos, patrones o compuestos de ensayo. Dieciocho horas después, se añade [³H]timidina (5 µCi/pocillo) durante 2 horas, y después se añade tripsina (100 µl al 0,25%) durante 1 hora y el ensayo finaliza mediante filtración usando un recolector Brandel u otro recolector de 96 pocillos. Los filtros se cuentan por radioactividad usando el sistema de recuento de placas LKB u otro sistema de recuento de placas. Se determinan curvas de diez puntos de respuesta a la dosis para cada compuesto de ensayo y se calcula la concentración de fármaco necesario para la estimulación del 50% (CE₅₀) a partir de la curva resultante. La actividad agonista intrínseca se evalúa comparando el efecto máximo de cada compuesto de ensayo en relación con el efecto que se obtiene con una concentración de quinpirol eficaz al máximo en cada experimento.

2. Ensayo de AMPc

El ensayo de AMPc es un ensayo funcional para determinar la actividad funcional de dopamina D₄, que implica medir la inhibición de la acumulación de AMPc estimulada por forskolina en células CHO que expresan el receptor de D₄ humano. Los agonistas inhiben la acumulación de AMPc estimulada por forskolina. Se ha demostrado que el 5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol inhibe acumulación de AMPc estimulada por forskolina, CE₅₀ = 5,8 nM (Zorn SH, *et al.* Soc Neurosci Abstr 23:685 (1997)).

El ensayo de AMPc que se usa para medir la inhibición de la acumulación de AMPc estimulada por forskolina se describe en Gazi *et al.*, Arch Pharmacol. 361 (2000) 555-564. Las células se cultivan hasta confluencia en placas de 24 pocillos y se lavan con 1 ml de solución salina tamponada con Hepes. Las células se marcan después con 6 µCi/ml de [2-³H]adenina (23 Ci/mmol; Anawa Trading, Wangen, Suiza) a 37°C durante 2 horas en 0,5 ml del mismo tampón. Después se lavan dos veces con 1 ml de la solución tampón suplementada con isobutilmetilxantina 1 mM. Las células se incuban en 1 ml de la misma solución a 37°C, en presencia y ausencia de forskolina (10 µM) y compuestos de ensayo. Después de 15 minutos, se retira el medio y se sustituye con 1 ml de una solución de ácido tricloroacético al 5% que contiene AMPc y ATP (ambos 0,1 mM). Después de 30 minutos a 4°C, los extractos de ácido tricloroacético se someten directamente a cromatografía secuencial en columnas Dowex AG 50W-X4 y de alúmina. La formación de AMPc se calcula como la proporción de [³H]AMPc/([³H]AMPc + [³H]ATP).

3. Ensayo de Lector de Placas de Imágenes de Fluorescencia (FLIPR)

El ensayo FLIPR es un ensayo funcional que puede realizarse en células HEK293 que expresan el receptor D₄ humano, co-transfectadas con la quimera proteica G_{qo5}. La expresión de la quimera proteica G permite la movilización del calcio intracelular después de la activación del receptor D₄. Las células se preparan sembrando en placas las células D₄-HEK293 transfectadas de forma estable en cada uno de los pocillos de las placas de 96 pocillos. Las células se cultivan hasta que alcancen la confluencia (aproximadamente 48 horas). Se retira el medio de la placa y se añade el medio que contiene el colorante de detección de calcio fluorescente Fluo-4. Las células se incuban a

temperatura ambiente durante una hora. Las células se lavan después tres veces con solución salina tamponada con fosfato y se añaden 150 μ l de PBS. Los compuestos a ensayar se diluyen en una segunda placa de 96 pocillos. La placa que contiene las células se coloca en un lector de placas fluorescentes (FLIPR) y la reacción se inicia añadiendo 50 μ l de una solución de compuesto a todos los pocillos simultáneamente. La señal fluorescente se mide durante 60 segundos recogiendo muestras a intervalos de 1 segundo. La señal que se deriva de dopamina 10 μ M se usa como el 100% y se normaliza una curva de respuesta a la dosis de compuesto para determinar el porcentaje de eficacia en relación con la dopamina. Las curvas de respuesta a la dosis se analizan para determinar la CE_{50} (nM). Los datos para N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida y 5-fluoro-2-{{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol se muestran en la Tabla A. Los datos en la Tabla A demuestran que N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida y 5-fluoro-2-{{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol son agonistas.

TABLA A

	n	CE_{50} (nM)	Respuesta máxima
N-{{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida	12	5,6	68%
5-fluoro-2-{{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol	4	32	46%

Modelo De Erección de Pene De Rata

Se usaron ratas Wistar como modelo animal primario para estudiar la erección del pene *in vivo*. Todos los experimentos se realizaron entre las 09:00 AM y las 03:00 PM en un cuarto de ensayo iluminado con una luz roja difusa. Las ratas se pesaron y se les dejó adaptarse al cuarto de ensayo durante 60 minutos antes del inicio de los experimentos. Las ratas se colocaron en jaulas transparentes individuales (20 x 30 x 30 cm) después de la inyección subcutánea del fármaco. La cantidad de erecciones del pene se registró mediante observación directa durante un periodo de 60 minutos después de la dosificación del fármaco. La cantidad de animales que mostraban 1 o más erecciones se registró y se expresó como incidencia (en %) en las Tablas 2-4.

Erecciones De Pene Inducidas Por Apomorfina En Ratas

Se usó ácido (L)-ascórbico en solución salina (1 mg/ml) como vehículo. Se usaron treinta y dos animales por dosis. Los datos en la Tabla 2 demuestran que la apomorfina indujo un favorecimiento significativo de las erecciones de pene en ratas para dosis de 0,01 μ mol/kg a 0,3 μ mol/kg. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p frente al vehículo. "p" es la probabilidad o nivel de significación en el ensayo estadístico.

TABLA 2

Dosis μ mol/kg	Incidencia (%)	p
vehículo	22	
0,003	28	
0,01	56	< 0,01
0,03	69	< 0,001
0,1	92	< 0,001
0,3	66	< 0,001
1,0	25	

*N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida**Erecciones De Pene Inducidas En Ratas*

Se usó ácido (L)-ascórbico en solución salina (1 mg/ml) como vehículo. Se usaron catorce animales por dosis. Se usó apomorfina como control positivo a una dosis de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ que dio como resultado una incidencia del 86% de erecciones del pene de las ratas. Los datos en la Tabla 3 demuestran que N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida induce un favorecimiento significativo de erecciones de pene en ratas para dosis de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ a 1,0 $\mu\text{mol/kg}$. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p en comparación con el vehículo.

TABLA 3

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)	p
vehículo	20	
apomorfina (0,1)	86	< 0,001
0,03	42	
0,1	71	< 0,01
0,3	79	< 0,01
1,0	68	< 0,05

*5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol**Erecciones De Pene Inducidas En Ratas*

Se usó ácido (L)-ascórbico en solución salina (1 mg/ml) como vehículo. Se usaron diez animales por dosis. Se usó apomorfina como control positivo a una dosis de 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ que dio como resultado una incidencia del 90% de erecciones del pene de las ratas. Los datos en la Tabla 4 demuestran que el 5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol indujo un favorecimiento significativo de las erecciones de pene en ratas para dosis de 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ a 3,0 $\mu\text{mol/kg}$. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p en comparación con el vehículo.

TABLA 4

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)	p
vehículo	40	
apomorfina (0,1)	90	< 0,01
0,3	60	
1,0	90	< 0,01
3,0	90	< 0,01

Modelos De Emésis En Hurones

Se mantuvieron hurones Fitch macho (pesos corporales 1,0-1,5 kg) en ayuno durante una noche antes del experimento. Los animales se colocaron individualmente en jaulas de observación después de la administración subcutánea del fármaco y se observó si se producían náuseas y emésis inducidas por el fármaco durante un periodo de 90 minutos después de la inyección del fármaco. La náusea se caracterizaba por comportamientos tales como lametones, vómitos, tumbarse boca-arriba, enterrar de la cabeza y cepillarse el abdomen intensamente. La emésis estaba precedida normalmente por estos comportamientos y se caracterizaba por contracciones abdominales rítmicas que se asociaban con vómitos y arcadas. La cantidad de hurones a los que se indujo la emésis se registró y se expresó como incidencia (%) en las Tablas 5-7.

Emesis Inducida Por Apomorfina En Ratas

Se usó solución salina como vehículo. Se usaron de seis a doce animales se han usado por dosis. Los datos en la Tabla 5 demuestran que la apomorfina induce emesis a cualquier dosis. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p en comparación con el vehículo.

TABLA 5

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)	p
vehículo	0	
0,1	32	< 0,05
0,3	82	< 0,001
1,0	48	< 0,01
3,0	32	< 0,05
10,0	32	< 0,05

*N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida**Emesis Inducida En Ratas*

Se usó dimetilsulfóxido al 3% en solución salina como vehículo. Se usaron de seis a doce animales por dosis. Se usó apomorfina como control positivo en la Tabla 6 a una dosis de 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ que dio como resultado una incidencia del 83% de los hurones a los que se indujo emesis. La N-[[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil]-3-metilbenzamida no indujo emesis a ninguna dosis. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p en comparación con el vehículo.

TABLA 6

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)	p
vehículo	0	
apomorfina (0,3)	83	< 0,001
0,1	0	
0,3	0	
1,0	0	
3,0	0	

*5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol**Emesis Inducida En Ratas*

Se usó dimetilsulfóxido al 1% en solución salina como vehículo. Se usaron de seis a doce animales por dosis. Se usó apomorfina como control positivo en la Tabla 7 a una dosis de 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ que dio como resultado una incidencia del 83% de los hurones a los que se indujo emesis. El 5-fluoro-2-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil]-1H-indol no ha inducido emesis a ninguna dosis. La probabilidad o el nivel de significación se representan por p en comparación con el vehículo.

TABLA 7

Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Incidencia (%)	p
vehículo	0	
apomorfina (0,3)	83	< 0,01
0,1	0	
0,3	0	
1,0	0	
3,0	0	

Los datos en las Tablas 2-7 indican que los agonistas no selectivos y selectivos de receptor de dopamina D_4 tienen un efecto pro-eréctil en ratas. Sin embargo, los agonistas selectivos del receptor de dopamina D_4 tienen una proporción de responsabilidad de la emésis significativamente reducida. El efecto pro-eréctil y la responsabilidad de la emésis reducida asociados a los agonistas selectivos del receptor de dopamina D_4 sugieren, por lo tanto, que los agonistas selectivos del receptor de dopamina D_4 son útiles en el tratamiento de la disfunción sexual incluyendo, aunque sin limitación, la disfunción eréctil masculina.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” como se usa en este documento, significa una carga, diluyente, material encapsulado u auxiliar de formulación sólido, semi-sólido o líquido inerte y no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina, talco; excipientes tales como mantequilla de cacao y ceras de supositorio: aceites tales como aceite de caca-huete, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como un propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos, solución salina isotónica: solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según lo juzgue el autor de la formulación.

La presente invención usa composiciones farmacéuticas que comprenden agonistas selectivos de receptores de dopamina D_4 formulados juntos con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

También se incluye en el alcance de la presente invención el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agonistas selectivos del receptor de dopamina D_4 preparados y formulados en combinación con una o más composiciones no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agonistas selectivos del receptor de dopamina D_4 pueden formularse en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 o un antagonista adrenoceptor. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para dosificación sublingual, administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a seres humanos o a otros mamíferos por vía oral, sublingual, rectal, parenteral, intracisternal, intrauretral, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, o en forma de pulverizado oral o nasal. La expresión “por vía parenteral” como se usa en este documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intraarticular.

Las composiciones sublinguales pueden ser una forma de dosificación eficaz para tratar la disfunción sexual y las composiciones sublinguales están bien documentadas en la bibliografía. Los comprimidos sublinguales tradicionales se diseñan normalmente en forma soluble en agua, aunque son posibles comprimidos menos solubles. En la Patente de los Estados Unidos N° 3.428.728 se describen medicamentos sublinguales de liberación temporalizada.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones estériles inyectables. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no

acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, con el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y con el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. Puede provocarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante el uso de agentes que ralentizan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable a menudo ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende después de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral puede realizarse mediante la disolución o la suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isoestearil etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, pueden incorporarse agonistas selectivos de receptores de dopamina D₄ en sistemas de dispersión lenta o de suministro dirigido tales como matrices de polímeros, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril u algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso.

Los agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ pueden estar también en forma micro-encapsulada, si fuera apropiado, con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y conchas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos que se conocen bien en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica habitual, sustancias adicionales diferentes de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros ayudantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos o píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes. Pueden contener adicionalmente agentes de opacidad y pueden ser también de una composición tal que liberen el/los ingrediente/s activo/s, sola o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones impregnadas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ en polímeros biodegradables tales como polilactido-poliglicolido. Dependiendo de la proporción de agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular que se utiliza, se puede controlar la velocidad de liberación del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación controlada inyectables también se preparan encerrando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio estéril inyectable inmediatamente justo antes de su uso.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión u emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan aceites estériles y fijos de manera convencional como disolventes o medios de suspensión. Para este fin puede usarse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ se mezcla con al menos un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable e inerte tal como citrato sódico o fosfato

dicálcico y/o a) cargas o prolongadores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginados, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes que retardan la disolución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes de humectación tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como kaolina y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede contener también agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y conchas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que se conocen bien en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener adicionalmente agentes de opacidad y pueden ser también de composición tal que liberen el/los ingrediente/s activo/s, sola o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Los ejemplos de composiciones impregnadas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables. Además del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. Las formulaciones oftálmicas, gotas para el oído, pomadas para los ojos, polvos y soluciones se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y los pulverizadores pueden contener además del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales tales como hidrofluorocarbonados.

Pueden usarse agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ en forma de sales farmacéuticamente aceptables obtenidas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por “sales farmacéuticamente aceptables” se entiende aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares y se corresponden con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 et seq. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o por separado mediante reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las Sales de adición de ácidos representativas incluyen, aunque sin limitación acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

La expresión “profármaco farmacéuticamente aceptable” o “profármaco” como se usa en este documento, representa aquellos profármacos de agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ selectivo que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares y se corresponden con una proporción beneficio/riesgo razonable. Los profármacos de agonistas selectivos de receptores de dopamina D₄ pueden transformarse in vivo en agonistas selectivos de receptores de dopamina D₄, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Una discusión minuciosa se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y

en Edgard B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Las formas de dosificación para administración tópica de agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhaladores. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propulsores necesarios que puedan requerirse. Las formulaciones oftálmicas, pomadas para ojos, polvos y soluciones se contemplan también dentro del alcance de esta invención.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden modificarse para obtener una cantidad del/de los agonista/s selectivo/s del receptor de dopamina D₄ que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y una vía de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección tratada y las condiciones y el historial médico previo del paciente tratado. Sin embargo, está dentro del alcance del especialista en la técnica iniciar dosis de agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ a niveles menores del que se requiere para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se alcance el efecto deseado.

La presente invención contempla agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ sintetizados químicamente o formados mediante biotransformación a agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄.

Cuando se usa en los tratamientos anteriores u otros tratamientos, puede utilizarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ en forma pura o, donde existen dichas formas, en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ para tratar la disfunción sexual, a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ y composiciones del mismo se decidirá por el médico dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la disfunción sexual tratada y la gravedad de la disfunción sexual; la actividad del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ específico que se utiliza; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el periodo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o junto con el agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, está dentro del alcance de la técnica iniciar dosis de agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ a niveles inferiores al requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

La dosis diaria total de agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ que se administra a un ser humano o mamífero inferior puede variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg/día. Para fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para fines de administración; como consecuencia, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para reunir la dosis diaria.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción sexual femenina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

4. Uso de un agonista del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina en un mamífero mediante la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicho agonista del receptor D₄ es al menos 100 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es al menos 200 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es al menos 300 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es al menos 500 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es al menos 1.000 veces más selectivo para el receptor D₄ que para el receptor D₂.

9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ no causa emésis significativa.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 4 de uno o más agonistas selectivos del receptor de dopamina D₄ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 5 o un antagonista del adrenorreceptor.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es N-{[4-(2-cianofenil)-1-piperazinil]metil}-3-metilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que dicho agonista selectivo del receptor de dopamina D₄ es 5-fluoro-2-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]metil}-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.