



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 522**

51 Int. Cl.:

C07D 451/06 (2006.01) **A61K 31/137** (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01) **A61K 31/46** (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05792113 .2**

96 Fecha de presentación : **28.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1797088**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54

Título: **Nuevos derivados de cromen-2-ona y su uso como inhibidores de receptación del neurotransmisor de monoamina.**

30

Prioridad: **30.09.2004 US 614052 P**
30.09.2004 DK 2004 01491

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73

Titular/es: **NEUROSEARCH A/S**
Pederstrupvej 93
2750 Ballerup, DK

72

Inventor/es: **Peters, Dan;**
Olsen, Gunnar, M.;
Scheel-Krüger, Jørgen y
Nielsen, Elsebet

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 522 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

Nuevos derivados de cromen-2-ona y su uso como inhibidores de reaceptación del neurotransmisor de monoamina.

5

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a un nuevo derivado de cromen-2-ona de utilidad como inhibidor de reaceptación de neurotransmisor de monoamina.

10 En otros aspectos, la invención se refiere al uso de este compuesto en un método para terapia, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención.

TÉCNICA ANTERIOR

15 Los Inhibidores de Reaceptación Selectiva de Serotonina (SSRI –“Serotonin Selective Reuptake Inhibitors”) proporcionan en la actualidad eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades de CNS, incluyendo la depresión y el trastorno de pánico. Los SSRI son percibidos generalmente por los siquiátras y los profesionales de cuidados esenciales como efectivos, bien tolerados y fáciles de administrar. Sin embargo, están asociados con un cierto número de propiedades indeseables.

20 Así, pues, persiste aún una importante necesidad de compuestos con un perfil farmacológico optimizado por lo que respecta a su actividad en la reaceptación de los neurotransmisores de monoamina serotonina, dopamina y noradrenalina, tal como la relación de reaceptación de serotonina frente a la actividad de reaceptación de la noradrenalina y la dopamina.

25 Jackson, Sharon, A. et al. exponen el diseño, la síntesis y la caracterización de una nueva clase de inhibidores basados en el cumarín o sintasa de óxido nítrico inducible, en la divulgación Biorganic & Medicinal Chemistry [Química bioorgánica y medicinal], Vol. 13 (2005), págs. 2723-2739. Entre los compuestos divulgados se encuentra la sal de ácido trifluoroacético de 6-bromo-4-(piperidin-4-iloxi)-1-benzopirán-2-ona. El mismo compuesto se divulga en el documento WO 2005/026143.

30

El documento EP 1.130.020 divulga derivados de tropano y su uso como inhibidores de reaceptación de neurotransmisor de monoamina.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

35 En su primer aspecto, la invención proporciona el compuesto: *exo*-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sales farmacéuticamente aceptables

40 El compuesto químico de la invención puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración que se desee. Formas adecuadas incluyen sales farmacéutica (es decir, fisiológicamente) aceptables, así como formas premedicinales, o previas al medicamento, o promediciales, o precursoras del medicamento, del compuesto químico de la invención.

45 Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación alguna, las sales de adición no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, tales como el cloruro de hidrógeno, el bromuro de hidrógeno, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el benzenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el derivado de naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato, y compuestos similares. Tales sales pueden haberse formado por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

50

Ejemplos de sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto químico de la invención incluyen, sin limitación, la sal de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio, de zinc, de aluminio, de litio, de colina, de lisina y de amonio, y similares, de un compuesto químico de la invención que contiene un grupo aniónico. Tales sales catiónicas pueden formarse por procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

55

En el contexto de esta invención, se contemplan también como sales farmacéuticamente aceptables las “sales de onio” de compuestos de contenido N. “Sales de onio” preferidas incluyen los sales de alquil-onio, las sales de cicloalquil-onio y las sales de cicloalquilalquil-onio.

60

Ejemplos de formas premedicinales, o previas al medicamento, o promediciales, o precursoras del medicamento, del compuesto químico de la invención incluyen ejemplos de precursores de medicamento adecuados de las

sustancias de acuerdo con la invención, los cuales incluyen compuestos modificados en uno o más grupos reactivos o susceptibles de producir derivados del compuesto padre o antecesor. Son de particular interés los compuestos modificados en un grupo carboxilo, en un grupo hidroxilo o en un grupo amino. Ejemplos de derivados adecuados son los ésteres o las amidas.

5 El compuesto químico de la invención puede ser proporcionado en formas solubles o insolubles conjuntamente con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como el agua, el etanol y compuestos similares. Formas solubles pueden también incluir formas hidratadas tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las formas insolubles para los propósitos de esta invención.

Isómeros estéricos

Se apreciará por parte de los expertos de la técnica que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales, y que tales compuestos existen en forma de isómeros.

15 También, algunos de los compuestos químicos de la invención que tienen un enlace doble $-C=C-$ pueden darse en dos formas, la forma sin- y la forma anti- (formas Z- y E-), dependiendo de la disposición de los sustituyentes en torno al enlace doble. Un compuesto químico de la presente invención puede, por tanto, ser de la forma sin- o de la forma anti-, o bien puede ser una mezcla de las mismas.

20 Por otra parte, los compuestos químicos de la presente invención pueden darse como enantiómeros en formas (+) y (-), así como en formas racémicas (\pm).

La invención incluye todos estos isómeros y cualesquiera mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

25 Las formas racémicas pueden resueltas en las antípodas ópticas [imágenes especulares o isómeros] por métodos y técnicas conocidas. Una manera de separar las sales isoméricas es mediante el uso de un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto amino ópticamente activo por medio del tratamiento con una base. Otro método para resolver los racematos en las antípodas ópticas está basado en la cromatografía sobre una matriz óptica activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden ser, por tanto, resueltos en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccional de las sales d- o l- (tartratos, mandelatos o canforsulfonato), por ejemplo.

30 Los compuestos químicos de la presente invención pueden también ser resueltos por la formación de amidas diastereoméricas por reacción de los compuestos químicos de la presente invención con un ácido carboxílico activado, ópticamente activo, tal como el derivado de la (+) o (-) fenilalanina, la (+) o (-) fenilglicina, el (+) o (-) ácido canfánico, o por la formación de carbamatos diastereoméricos por reacción del compuesto químico de la presente invención con un clorofornato ópticamente activo o compuesto similar.

35 Se conocen en la técnica métodos adicionales para la resolución de los isómeros ópticos. Tales métodos incluyen los descritos por Jaques, J., Collet, A. & Wilen, S. En la divulgación "Enantiómeros, racematos y resoluciones", John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

Pueden prepararse también compuestos ópticamente activos a partir de materiales de inicio ópticos activos.

Compuestos marcados

45 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en su forma marcada o no marcada. En el contexto de esta invención, el compuesto marcado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. La marcación permitirá una fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

Los compuestos marcados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, trazadores de radio o radiotrazadores, o agentes de seguimiento en diversos métodos de diagnóstico, así como para formación de imágenes de receptor *in vivo*.

55 El isómero marcado de la invención contiene, preferiblemente, como marca al menos un radionucleido. Los radionucleidos emisores de positrones son, todos, candidatos para ser utilizados. En el contexto de esta invención, el radionucleido se selecciona, preferiblemente, de entre ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I y ^{18}F .

60 El método físico para detectar el isómero marcado de la presente invención puede ser seleccionado de entre Tomografía de Emisión de Positrones (PET –"Positron Emission Tomography"), Tomografía Computerizada de Formación de Imagen por Fotón Único (SPECT –"Single Photon Imaging Computed Tomography"), Espectroscopia de Resonancia Magnética (MRS –"Magnetic Resonance Spectroscopy"), Formación de Imágenes por Resonancia

Magnética (MRI –“Magnetic Resonance Imaging”) y Tomografía Axial de Rayos X Computerizada (CAT –“Computed Axial X-ray Tomography”), o combinaciones de las mismas.

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos químicos de la invención pueden ser preparados por métodos convencionales para la síntesis química, por ejemplo, los que se describen en los ejemplos de trabajo. Los materiales de partida para los procesos que se describen en la presente solicitud son ya conocidos o pueden ser fácilmente preparados por métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el mercado.
- 10 También, un compuesto de la invención puede ser convertido en otro compuesto de la invención utilizando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones que se describen en la presente memoria pueden ser aislados por técnicas convencionales, por ejemplo, por extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

15

Actividad biológica

- El compuesto de la invención puede ser ensayado por lo que respecta a su capacidad para inhibir la reaceptación de las monoaminas dopamina, noradrenalina y serotonina en sinaptosomas, por ejemplo, tal como se describe en el documento WO 97/30997 (Neurosearch A/S). Basándose en la actividad en el equilibrio observada en estos ensayos, los compuestos de la invención se consideran de utilidad para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o una afección o trastorno, o de un estado de un mamífero, incluyendo un humano, enfermedad, trastorno o estado que el causante de la inhibición de la reaceptación de neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central.

- 25 En una realización especial, los compuestos de la invención son considerados de utilidad para el tratamiento, la prevención o el alivio de: trastornos del humor, depresión, depresión atípica, depresión secundaria al dolor, trastorno depresivo profundo, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastornos del humor debidos a un estado médico general, trastornos del humor inducidos por sustancias, pseudodemencia, síndrome de Ganser, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, ataque de pánico, lapsos de memoria, pérdida de memoria, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos de la alimentación, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia del envejecimiento, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo de demencia por síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunción de la memoria en el envejecimiento, fobias específicas, fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, drogodependencia, abuso de medicamentos, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso del tabaco, adicción alcohólica, alcoholismo, dolor, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, cefalalgia del tipo de tensión, cefalalgia del tipo de tensión crónica, dolor asociado con la depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor postoperatorio, síndrome de dolor postmastectomía (PMPS –“post-mastectomy pain syndrome”), dolor postapopléjico, neuropatía inducida por medicamentos, neuropatía diabética, dolor sostenido simpáticamente, neuralgia trigeminal, dolor de dientes, dolor miofacial, dolor en un miembro imaginario, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome postraumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia por estrés, incontinencia forzada o de urgencia, incontinencia nocturna, disfunción sexual, eyaculación precoz, dificultad eréctil, disfunción eréctil, orgasmo femenino prematuro, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de la alimentación, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, trastornos pervasivos del desarrollo, autismo, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo de la infancia, dificultades de aprendizaje, trastornos de las capacidades motrices, mutismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión postapopléjica, daños cerebrales inducidos por apoplejía, daños neuronales inducidos por apoplejía, o Enfermedad de Gilles de la Tourette. En una realización preferida, los compuestos se consideran de utilidad para el tratamiento, prevención o alivio de la depresión.

- Se contempla en el momento presente que una dosificación adecuada del ingrediente farmacéutico activo (API –“active pharmaceutical ingredient”) se encuentre comprendida en el intervalo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1.000 mg de API por día, de forma más preferida, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg de API por día, y de la forma más preferida, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 mg de API por día, dependiendo, sin embargo, de el modo de exacto de administración, de la forma en la que es administrado, de la indicación de que se trate, del sujeto y, en particular, del peso corporal del sujeto en cuestión, y, de manera adicional, de las preferencias y experiencia del profesional médico o veterinario a cargo.

- Compuestos preferidos de la invención muestran una actividad biológica en el dominio submicromolar y micromolar, es decir, de entre por debajo de 1 μM hasta aproximadamente 100 μM .

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto químico de la invención.

5 Si bien un compuesto químico de la invención para uso en terapia puede ser administrado en forma del compuesto químico en bruto, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en la forma de una sal fisiológicamente aceptable, en una composición farmacéutica, conjuntamente con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, sustancias amortiguadoras o tampón, y/u otros agentes farmacéuticos auxiliares personalizados.

10 En una realización preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto químico de la invención, o una sal o derivado farmacológicamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y utilizados en la técnica. El (los) portador(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser dañinos para el destinatario de los mismos.

15 Composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser las adecuadas para la administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parental (incluyendo inyección o infusión cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral o intraocular), o bien las presentadas en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación, incluyendo polvos y la administración de aerosoles líquidos, o por sistemas de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, de manera que tales matrices pueden darse en forma de artículos dotados de cierta forma, por ejemplo, películas o microcápsulas.

25 El compuesto químico de la invención, juntamente con un coadyuvante, portador o diluyente convencional, puede ser, de esta forma, dispuesto en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas. Tales formas incluyen sólidos y, en particular, tabletas, cápsulas rellenas, formas en polvo y de pastilla o gragea, y líquidos, en particular, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires y cápsulas rellenas del mismo, todas ellas para uso oral, supositorios para administración rectal, y soluciones estériles inyectables para uso parental. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en proporción con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a emplear.

30 El compuesto químico de la presente invención puede ser administrado en una amplia variedad de formas de dosificación orales o parentales. Resultará obvio para los expertos de la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, ya sea un compuesto químico de la invención, ya sea una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

35 Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de un compuesto químico de la presente invención, portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, pastillas o grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede consistir en una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes del sabor, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes conglomerantes, preservadores o conservantes, agentes de desintegración de tabletas, o bien un material de encapsulado.

40 En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el componente activo, finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo está mezclado con el portador, que tiene la necesaria capacidad conglomerante, en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

45 50 55 Los polvos y las tabletas contienen, preferiblemente, desde el cinco o el diez hasta aproximadamente el setenta por ciento del compuesto activo. Portadores adecuados son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, el tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y sustancias similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con un material de encapsulado como portador, que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, el cual se encuentra, por tanto, en asociación con éste. Se incluyen, de la misma manera, píldoras y comprimidos. Las tabletas, polvos, cápsulas, grageas, píldoras y comprimidos pueden utilizarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

- 5 Para la preparación de supositorios, se funde, en primer lugar, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicerina de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo es dispersado de forma homogénea en su interior, tal como por agitación. La mezcla homogénea fundida es entonces vertida en moldes de un tamaño adecuado, se deja enfriar y, con ello, solidificar.
- 10 Composiciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o rociados que contienen, además del ingrediente activo, portadores tales como los que se conocen en la técnica como apropiados.
- 15 Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o en agua y propileno glicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parental pueden formularse como disoluciones en una solución acuosa de polietileno glicol.
- 20 El compuesto químico de acuerdo con la presente invención puede ser, por tanto, formulado para su administración parental (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden ser presentado en forma de dosis unitarias como ampollas, jeringas previamente rellenas, infusión de pequeño volumen, o bien en recipientes de múltiples dosis con un preservador o conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede darse en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, carente de pirogeno, antes de su uso.
- 25 Soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, agentes estabilizadores y espesantes adecuados, según se desee.
- 30 Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión bien conocidos.
- 35 También se incluyen preparaciones de forma sólida destinadas a su conversión, instantes antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo, tales preparaciones pueden comprender agentes colorantes, aromatizantes, estabilizadores, sustancias amortiguadoras o tampón, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares.
- 40 Para la administración tópica a la epidermis, el compuesto químico de la invención puede ser formulado en forma de ungüentos, cremas o lociones, o bien como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden ser, por ejemplo, formulados con una base acuosa o aceitosa, con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y también contendrán, en general, uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- 45 Las composiciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen comprimidos que comprenden el agente activo en el seno de una base aromatizada, habitualmente sucrosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en el seno de una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en el seno de un portador líquido adecuado.
- 50 Se aplican soluciones o suspensiones directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un rociador. Las composiciones pueden proporcionarse de una forma individual o en múltiples dosis.
- 55 Puede también conseguirse la administración al tracto respiratorio por medio de una formulación en aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un envase a presión con un propelente adecuado, tal como un clorofluorocarburo (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoroetano, el dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener, de forma conveniente, un agente surfactante o tensoactivo tal como la lecitina. La dosis del medicamento puede ser controlada mediante la provisión de una válvula graduada.
- 60 Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en la forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en el seno de una base en polvo adecuada, tal como la lactosa, el almidón, derivados del almidón tales como la hidroxipropilmetil celulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). De forma conveniente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede ser

presentada en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases de ampollas desde las cuales puede ser administrado el polvo por medio de un inhalador.

5 En composiciones destinadas a la administración en el tracto respiratorio, incluyendo las composiciones intranasales, el compuesto tendrá, generalmente, un tamaño de partículas pequeño, por ejemplo, del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de las partículas puede ser obtenido por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización.

10 Cuando se desee, pueden emplearse composiciones configuradas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

15 Las preparaciones farmacéuticas se dan, preferiblemente, en formas de dosificación unitaria. En semejante forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede consistir en una preparación envasada o empaquetada, de tal modo que el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, una tableta, una píldora o un comprimido en sí, o bien consistir en el número apropiado de cualquiera de estos, en forma empaquetada.

20 Las tabletas o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa y la infusión continua son las composiciones preferidas.

Detalles adicionales sobre las técnicas para la formulación y la administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

25 Una dosis terapéuticamente efectiva hace referencia a la cantidad de ingrediente activo que mejora los síntomas o el estado. La eficacia y la toxicidad, por ejemplo, ED_{50} y LD_{50} , puede determinarse por procedimientos farmacológicos estándares en cultivos de células o en animales de experimentación. La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y los efectos tóxicos es el índice terapéutico, y este puede expresarse por la relación LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren composiciones farmacéuticas que exhiban índices terapéuticos grandes.

30 La dosis administrada debe, por supuesto, ajustarse cuidadosamente a la edad, al peso y al estado del individuo que se está tratando, así como al camino o vía de administración, a la forma y al régimen de dosificación, así como al resultado que se desee, y la dosis exacta ha de ser determinada, por supuesto, por el profesional médico.

35 La dosificación real depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se está tratando y está dentro del criterio del profesional médico, y puede variarse por titración de la dosis a las circunstancias particulares de esta invención con el fin de producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, se contempla en el momento presente que las composiciones farmacéuticas que contienen entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 500 mg de ingrediente activo por dosis individual, de forma preferida, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg, y de la forma más preferida, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg, son las adecuadas para tratamientos terapéuticos.

45 El ingrediente activo puede ser administrado en una o en varias dosis al día. En ciertos casos, puede obtenerse un resultado satisfactorio con una dosificación tan baja como 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. [vía intravenosa] y 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o. [vía oral]. El límite superior del intervalo de dosificación se considera, en el momento presente, situado en aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.o. Intervalos preferidos son desde aproximadamente 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ i.v., y desde aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ p.o.

Métodos de terapia

50 En otro aspecto, esta invención proporciona el compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de una enfermedad o un trastorno o un estado de un cuerpo animal vivo, incluyendo un humano, en el que dicha enfermedad, trastorno o estado es sensible a la inhibición de la reaceptación de neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central, y de tal manera que dicho método comprende administrar a dicho cuerpo animal vivo, incluyendo un humano, ante la necesidad de la misma, una cantidad efectiva de un compuesto químico de la invención.

60 Se contempla en el momento presente que intervalos de dosificación adecuados sean de 0,1 a 1.000 miligramos diarios, de 10 a 500 miligramos diarios y, especialmente, de 30 a 100 miligramos diarios, dependiendo, como es habitual, del modo exacto de administración, de la forma como se administra, de la indicación a que está dirigida la administración, del sujeto de que se trate y del peso corporal del sujeto en cuestión, así como, adicionalmente, de las preferencias y la experiencia del médico o veterinario a cargo.

Ejemplo

La invención se ilustra adicionalmente con referencia al siguiente ejemplo, que no se da con intención de ser en ningún modo limitativo del ámbito de la invención según se reivindica.

- 5 **Generalidades:** Todas las reacciones que implican reactivos o sustancias intermedias sensibles al aire se llevaron a cabo en presencia de nitrógeno y disolventes anhidros. Se utilizó sulfato de magnesio como agente secante en los procesos de desarrollo o progresión, y los disolventes se evaporaron bajo presión reducida.
- 10 **Sal de ácido hidroclórico de *exo*-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona.** Se agitó una mezcla de *exo*-7-(8-*tert*-butoxicarbonil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona (0,60 g, 1,6 mmol) y ácido clorhídrico (10 ml, 1 M) en ácido acético durante 1 h. Se añadió dietiléter (50 ml) y el precipitado se filtró y lavó con dietiléter (10 ml). Se obtuvieron 0,28 g (57%). Mp > 300°C.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto químico que es *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto químico de acuerdo con la reivindicación 1, que es sal de ácido clorhídrico de *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, conjuntamente con al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
4. El uso de la *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento.
5. El uso de la *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o un trastorno o un estado de un mamífero, incluyendo un humano, de tal modo que dicha enfermedad, trastorno o estado es sensible a la inhibición de la reaceptación de neurotransmisor de monoamina en el sistema nervioso central.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad, trastorno o estado consiste en trastornos del humor, depresión, depresión atípica, depresión secundaria al dolor, trastorno depresivo profundo, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastornos del humor debidos a un estado médico general, trastornos del humor inducidos por sustancias, pseudodemencia, síndrome de Ganser, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, ataque de pánico, lapsos de memoria, pérdida de memoria, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, obesidad, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos de la alimentación, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, demencia, demencia del envejecimiento, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, complejo de demencia por síndrome de inmunodeficiencia adquirida, disfunción de la memoria en el envejecimiento, fobias específicas, fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, drogodependencia, abuso de medicamentos, abuso de cocaína, abuso de nicotina, abuso del tabaco, adicción alcohólica, alcoholismo, dolor, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de migraña, cefalalgia del tipo de tensión, cefalalgia del tipo de tensión crónica, dolor asociado con la depresión, fibromialgia, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, dolor postoperatorio, síndrome de dolor postmastectomía (PMPS), dolor postapopléjico, neuropatía inducida por medicamentos, neuropatía diabética, dolor sostenido simpáticamente, neuralgia trigeminal, dolor de dientes, dolor miofacial, dolor en un miembro imaginario, bulimia, síndrome premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome postraumático, síndrome de fatiga crónica, incontinencia urinaria, incontinencia por estrés, incontinencia forzada o de urgencia, incontinencia nocturna, disfunción sexual, eyaculación precoz, dificultad eréctil, disfunción eréctil, orgasmo femenino prematuro, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de la alimentación, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, trastornos pervasivos del desarrollo, autismo, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo de la infancia, dificultades de aprendizaje, trastornos de las capacidades motrices, mutismo, tricotilomanía, narcolepsia, depresión postapopléjica, daños cerebrales inducidos por apoplejía, daños neuronales inducidos por apoplejía, o Enfermedad de Gilles de la Tourette.
7. El uso de la *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la ansiedad.
8. El uso de la *exo-7-(8-H-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-iloxi)-cromen-2-ona*; o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.