



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 931**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07730142 .2**

96 Fecha de presentación : **13.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029139**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54

Título: **Uso de un inhibidor de quinasa P38 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.**

30

Prioridad: **16.06.2006 GB 0612026**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

73

Titular/es: **GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72

Inventor/es: **Corsi, Mauro;**
Faiferman, Isidore;
Merlo Pich, Emilio;
Ratti, Emiliangelo y
Wren, Paul, Bryan

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 931 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

Uso de un inhibidor de quinasa P38 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos

La presente invención se refiere a un nuevo uso farmacéutico de un compuesto que es conocido en la técnica como un inhibidor de quinasa p38. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de un derivado de nicotinamida en el tratamiento o en la profilaxis de trastornos psiquiátricos.

P38 es una serina quinasa que desempeña un papel principal en la inflamación (Schieven GL, 2005. *Curr. Top. Med. Chem.* 5: 921-928) y, por lo tanto, es considerada un objetivo molecular para las enfermedades inflamatorias clásicas (Kumar et al., 2003. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2: 717-726, Saklatuala et al., 2004. *Curr Opin. Pharmacol.* 4: 372-377). Los inhibidores sintéticos de molécula pequeña han sido diseñados en un intento de tratar el dolor, el mieloma múltiple y la artritis reumatoide (Peiffer et al., 2006. *Curr. Top. Med. Chem.* 6: 113-149). Sin embargo, su utilidad podría extenderse para explorar otras afecciones, particularmente en neuropsiquiatría, donde las evidencias de mecanismos inflamatorios son evidentes en los trastornos de depresión, de ansiedad, de esquizofrenia y del sueño.

Citoquinas pro-inflamatorias, tales como IL-1, IL-6 y TNF, tienen comúnmente una presencia elevada en el plasma de pacientes deprimidos (Elenkov IJ et al., 2005. *Neuroimmunomod.* 12: 255-269, Hayley S et al., 2005. *Neurosci.* 135: 659-678, Raison CL et al., 2006. *Trends in Immuno.* 27: 24-31) y pacientes bipolares, tanto en la fase depresiva como en la fase maníaca (O'Brien SM. et al., 2006. *J. Affective Disorders.* 90: 263-267.). En animales, una inyección sistémica de dichas citoquinas pro-inflamatorias tiene como resultado un comportamiento similar a una enfermedad, que puede imitar algunos de los síntomas observados en la depresión en seres humanos, que puede ser revertida mediante fármacos antidepresivos (Simen BB et al., 2006. *Biol Psychiatry.* 59: 775-785). Estas citoquinas pueden incrementar la actividad de los transportadores de monoaminas, objetivos moleculares conocidos de los antidepresivos, a través de un mecanismo dependiente de p38 (Zhu et al., 2006. *Neuropsychopharmacol.* Ahead of print, Prasad HC et al., 2005. *PNAS.* 102: 11545-11550). Los inhibidores de p38, o los mecanismos que tienen el potencial de reducir los mediadores pro-inflamatorios, pueden estabilizar una actividad transportadora de monoaminas y podrían ser, por lo tanto, fármacos antidepresivos. El receptor soluble de TNF, etanercept, que secuestra el señalamiento TNF, ha demostrado eficacia en el alivio de síntomas clínicos de psoriasis en fatiga y en síntomas de depresión asociados con la afección (Tyring S. et al., 2006. *Lancet.* 367: 29-35.). Al igual que la depresión, la ansiedad, normalmente evidente bajo condiciones de estrés, es regulada también por el sistema inmune y las citoquinas pro-inflamatorias (Holden RJ & Pakula IS. 1999. *Med Hypotheses.* 52: 155-162, Pitsavos C et al., 2006. *Atherosclerosis.* 185: 320-326). Los inhibidores de p38, al bloquear el señalamiento de las citoquinas pro-inflamatorias, tienen, por lo tanto, el potencial de tratar múltiples facetas de los trastornos depresivos y de ansiedad.

Los efectos de los inhibidores de p38 en la depresión pueden ser valorados usando estudios controlados con placebo, aleatorios, doble ciego, comparados con un comparador efectivo, clínicamente activo, en pacientes con trastornos depresivos mayores con niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias inicialmente enriquecidos para pérdida de energía, de placer, de interés y con retraso psicomotor.

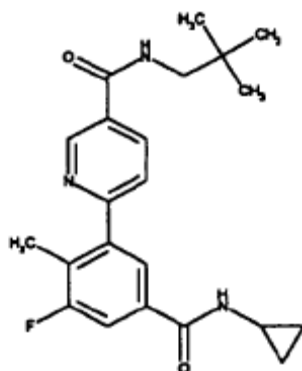
Se ha informado también de niveles de TNF elevados en modelos animales de esquizofrenia y en pacientes esquizofrénicos. Estos niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias pueden ser normalizados mediante fármacos antipsicóticos (Paterson GJ et al., 2006. *J. Psychopharmacol.* Ahead of print, Zhang XY et al., 2005. *Neuropsychopharmacol.* 30 : 1532-1538). A pesar de una carencia de una asociación genética entre TNF y esquizofrenia (Shirts BH et al., 2006. *Schizophr. Res.* 83: 7-13.), los inhibidores de p38 pueden tener todavía utilidad en este trastorno psiquiátrico cuando las rutas de señalamiento inflamatorio están alteradas en la patofisiología de la enfermedad.

TNF e IL-6 están también elevados en sujetos normales con privación de sueño (Vgontzas AN et al. 2004 *J Clin Endo Metab.* 89: 2119-2126), in subjects with insomnia (Vgontzas AN et al. 2002 *Metabolism* 7: 887-892.), en sujetos con apnea del sueño (Hatipoglu U & Rubinstein 1. 2003 *Respiration* 70: 665-671., Alberti A et al. 2003 *J Sleep Res.* 12: 305-311, Yokoe T et al. 2003. *Circulation.* 107: 1129-1134). Etanercept ha sido usado también para demostrar reducciones en somnolencia en pacientes con apnea del sueño (Vgontzas AN et al. 2004 *J Clin endocrinol Metab.* 89: 4409-4413) sugiriendo que los fármacos que inhiben las citoquinas pro-inflamatorias pueden devolver la arquitectura del sueño a la normalidad.

La solicitud de patente WO03/068747 (SmithKline Beecham Corporation) divulga una serie de derivados de nicotinamida que son útiles como inhibidores de p38. El compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida se describe específicamente en la misma.

La solicitud de patente WO03/097062 (Merck & Co. Inc.) divulga benzimidazoles e imidazopiridinas sustituidas con fenilo, que son, al mismo tiempo, inhibidores de quinasa p38 e inhibidores de receptor de adenosina A1 para su uso en el tratamiento, entre otros, de depresión, ansiedad, psicosis y esquizofrenia (véase, página 20, líneas 12-16; página 21, líneas 12-14, reivindicación 16), indicados en una larga lista de enfermedades.

Según la presente invención, se proporciona el compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida



o un solvato o sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de uno o más trastornos psiquiátricos. Las sales del compuesto de la presente invención están también incluidas dentro del alcance de la invención y pueden comprender, por ejemplo, sales de adición de ácido, resultantes de una reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno básico presente.

Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas del compuesto de la presente invención. Las sales representativas incluyen las sales siguientes: acetato, bencenosulfato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro, trimetilamonio y valerato.

Preferentemente, el compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida está en la forma de una base libre.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, el compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo) y un solvente. Dichos solventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el solvente usado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol y ácido acético. La totalidad de dichos solvatos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser preparado según los procedimientos descritos en la solicitud de patente WO03/068747 (como el ejemplo 36).

En una realización, el trastorno psiquiátrico es depresión, incluyendo episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos depresivos incluyendo trastorno depresivo mayor, trastorno distímico; trastorno depresivo no especificado de otra manera; trastornos bipolares incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaniacos), trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado de otra manera; otros trastornos del comportamiento incluyendo trastorno de comportamiento debido a una afección médica general, que incluye los subtipos con características depresivas, con episodio de tipo depresivo mayor, con características maníacas y con características mixtas), trastorno de comportamiento inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con características depresivas, con características maníacas y con características mixtas) y trastorno de comportamiento no especificado de otra manera.

En una realización adicional, el trastorno psiquiátrico es trastorno de esquizofrenia, incluyendo los subtipos de tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico, tipo no diferenciado y tipo residual; trastorno de forma esquizofrénica, trastorno esquizoaffectivo incluyendo los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante, incluyendo los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo grandioso, de tipo celoso, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una

afección médica general, incluyendo los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, incluyendo los subtipos con delirios y con alucinaciones; y trastorno psicótico no especificado de otra manera.

5 En una realización adicional, el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad, incluyendo ataque de pánico; trastorno de pánico, incluyendo trastorno de pánico sin agorafobia y trastorno de pánico con agorafobia; agorafobia; agorafobia sin historial de trastorno de pánico; fobia específica (anteriormente fobia simple) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo entorno natural, de tipo lesión por inyección sanguínea, de tipo situacional y otro tipo), fobia social (trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés post-traumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación, trastornos de adaptación con ansiedad y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera.

15 En una realización adicional, el trastorno psiquiátrico es un trastorno del sueño incluyendo trastornos primarios del sueño, tales como disomnias, tales como insomnio primario, hipersomnia primaria, narcolepsia, trastornos del sueño relacionados con la respiración, trastorno del ritmo circadiano del sueño y disomnias no especificadas de otra manera; trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias, tales como trastorno por pesadillas, trastorno de terror durante el sueño, trastorno de sonambulismo y parasomnia no especificada de otra manera; trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, tales como insomnias relacionadas con otro trastorno mental e hipersomnia relacionada con otro trastorno mental; trastorno del sueño debido a una afección médica general, en particular alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, síndrome de piernas inquietas, enfermedades del corazón y pulmón; y trastorno del sueño inducido por sustancias, incluyendo los subtipos de tipo imsonia, de tipo hipersomnia, de tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y síndrome de los husos horarios (jetlag).

25 La invención proporciona, en un aspecto adicional, 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos psiquiátricos, por ejemplo, depresión, esquizofrenia, ansiedad y trastornos del sueño de los tipos descritos anteriormente. Aunque es posible que el compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, sea administrado como la nueva sustancia química, típicamente, sería administrado en la forma de una composición farmacéutica.

30 El compuesto puede ser formulado para su administración en cualquier manera adecuada. Pueden ser formulados, por ejemplo, para administración tópica o administración por inhalación o, más preferentemente, para administración oral, transdérmica o parenteral. La composición farmacéutica puede estar en una forma en la que pueda realizar una liberación controlada. Un procedimiento de administración particularmente preferente, y la formulación correspondiente, es la administración oral.

35 Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, y ser administrada como, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales) y cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación temporizada y liberación sostenida), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, emulsiones, soluciones, siropes o suspensiones preparadas mediante medios convencionales con excipientes aceptables.

40 Por ejemplo, para una administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede ser combinado con un excipiente oral inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos son preparados moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico molido de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas pueden ser realizadas preparando una mezcla en polvo, tal como se ha descrito anteriormente, y rellenando las vainas de gelatinas formadas. Deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido pueden ser añadidos a la mezcla en polvo antes de la operación de rellenado. Un agente desintegrante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio puede ser añadido también para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

50 Además, cuando se desee o sea necesario, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y agentes colorantes pueden ser incorporados también a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos son formulados, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o pre-comprimiendo, añadiendo un lubricante y desintegrante y presionando en comprimidos. Una mezcla

5 en polvo es preparada mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o una base, tal como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante, tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede ser granulada
 10 mojándola con un aglutinante, tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y sometiendo a tamizado. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede ser pasada a través de la máquina de formación de comprimidos y el resultado son pre-comprimidos formados de manera imperfecta en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para prevenir el pegado a los dados conformadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la
 15 mezcla lubricada es comprimida en comprimidos. El compuesto de la presente invención puede ser combinado también con un excipiente inerte, que fluye libremente, y puede ser comprimido directamente en comprimidos, sin pasar por las etapas de granulación o pre-compresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector, claro u opaco, que consiste en un recubrimiento sellador de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Fluidos orales, tales como solución, siropes y elixires pueden ser preparados en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los siropes pueden ser preparados disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires son preparados mediante el uso de un excipiente alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas
 20 dispersando el compuesto en un excipiente no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsificantes, tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y ésteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de aroma, tales como aceite de menta o sacarina, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación puede ser preparada también para prolongar o mantener la liberación, tal como,
 25 por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera o similares.

El compuesto de la presente invención puede ser administrado también en la forma de sistemas de suministro mediante liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden ser formados a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30 El compuesto de la presente invención puede ser administrado también en la forma de sistemas de suministro mediante emulsión de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

El compuesto de la presente invención puede ser suministrado también mediante el uso de anticuerpos monoclonales
 35 como excipientes individuales a los que las moléculas de compuesto están acopladas. Los compuestos de la presente invención pueden ser acoplados también con polímeros solubles como posibles objetivos de excipientes de fármaco. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero piran, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamidenfenol o polietilénóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona pepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque anfipáticos o reticulados de hidrogeles.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen del 0,1 al 99,5 %, más particularmente, del 0,5 al 90 % de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 De igual manera, la composición puede ser administrada también en forma nasal, oftálmica, ótica, rectal, tópica, intravenosa (tanto bolo como infusión), intraperitoneal, intraarticular, subcutánea o intramuscular, inhalación o insuflación, todas las formas de uso siendo bien conocidas por las personas con conocimientos ordinarios en las técnicas farmacéuticas.

Para la administración transdérmica, la composición farmacéutica puede ser proporcionada en la forma de un parche transdérmico, tal como un parche iontoforético transdérmico.

Para administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser proporcionada como una inyección o una infusión continua (por ejemplo, intravenosa, intravascular o subcutáneamente). Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en excipientes oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Para una administración
 55 mediante inyección, éstos pueden tomar la forma de una presentación de dosis unitaria o una presentación multidosis,

preferentemente con un conservante añadido. Como alternativa para una administración parenteral, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, para su reconstitución con un vehículo adecuado.

5 El compuesto de la invención puede estar formulado también como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas mediante implante (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, un sal moderadamente soluble.

10 Para administración mediante inhalación, el compuesto según la invención puede ser suministrado convenientemente en la forma de una presentación de spray de aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, tricolorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluorometano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso con un inhalador o insuflador, que
15 contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas son administradas en una cantidad efectiva para el tratamiento o la profilaxis de una afección o unas afecciones específicas. La dosis inicial en seres humanos es acompañada por supervisión clínica de los síntomas, tales como los síntomas correspondientes a la afección seleccionada. En general, las composiciones son administradas en una cantidad de agente activo de al menos aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal. En la mayoría de los casos, serán administradas en una o más dosis en una cantidad que no supere aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, en la mayoría de los casos, la dosis es de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, por día. Para una administración particularmente a mamíferos, y particularmente a seres humanos, se espera que el nivel de dosificación diaria del agente activo estará entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg y, típicamente, alrededor de 1 mg/kg. Se apreciará que la dosis óptima se determinará mediante procedimientos estándar para cada indicación y modalidad de tratamiento, teniendo en cuenta la indicación, su severidad, ruta de administración, afecciones complicatorias y similares. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real que sea la más adecuada para un individuo y variará con la edad, el peso y la respuesta del individuo particular. La efectividad de una dosis real seleccionada puede ser determinada rápidamente, por ejemplo, midiendo los síntomas clínicos o indicios antiinflamatorios estándar después de la administración de la dosis seleccionada. Las dosis anteriores son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber ejemplos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación más altos o más bajos, y los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Para los estados de enfermedad o afecciones, tales como los tratados en la presente invención, un mantenimiento de niveles diarios consistentes en un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado, por
35 ejemplo, en un régimen de mantenimiento, puede ser particularmente beneficioso.

Se divulga un procedimiento para el tratamiento de uno o más trastornos psiquiátricos, que comprende la administración, a un paciente que lo necesita, del compuesto 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La presente invención trata estas afecciones proporcionando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que alivia síntomas o reduce síntomas, una cantidad que reduce citoquinas, una cantidad que inhibe citoquinas, una cantidad que regula quinasas y/o una cantidad que inhibe quinasas, de un compuesto. Dichas cantidades pueden ser determinadas fácilmente mediante procedimientos estándar, tales como mediante la medición de los niveles de citoquinas u observando el alivio de los síntomas clínicos.

45 El compuesto de la presente invención puede ser administrado a cualquier mamífero que lo necesite. Dichos mamíferos pueden incluir, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos, primates tales como chimpancés, gorilas, monos rhesus y, más preferentemente, seres humanos.

Se apreciará que 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida puede ser usado solo o en combinación con otros agentes terapéuticos que son adecuados para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos indicados anteriormente.
50

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida y el otro o los otros agentes farmacéuticamente activos pueden ser administrados conjunta o separadamente y, cuando se administran separadamente, esto puede ocurrir separada o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida y el otro agente o los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.
55

- 5 Será evidente para una persona con conocimientos en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o los otros ingredientes pueden ser usados en forma de sales, (por ejemplo, como sales amina o de metal alcalino o como sales de adición de ácido), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres alquilo inferiores), o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. Será evidente también que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden ser usados en forma ópticamente pura.
- Se divulga un producto de combinación que comprende 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un agente antiinflamatorio.
- 10 Los agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en combinación con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen inhibidores de COX-2 (tales como Celebrex[®], Vioxx[®] o Prexige[®], fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) (tales como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico), inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (tales como teofilina, inhibidores PDE4 o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados), antagonistas de leucotriena, inhibidores de síntesis leucotriena (tales como montelukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de elastasa y triptasa, antagonistas de beta-2
- 15 integrina, antagonistas o agonistas de receptor de adenosina (tales como agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citoquina (por ejemplo, antagonistas de quimioquina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de síntesis de citoquina, inhibidores de 5-lipoxigenasa o un corticosteroide.
- La invención proporciona, en un aspecto adicional, un producto de combinación que comprende 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más de los agentes siguientes para el tratamiento o la prevención de trastornos psiquiátricos: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estabilizadores del estado de ánimo.
- 20 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado en combinación con antidepresivos y/o antipsicóticos para el tratamiento o la prevención de depresión y trastornos del estado de ánimo.
- 25 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado en combinación con uno o más de los agentes siguientes para el tratamiento o la prevención de enfermedad bipolar: i) estabilizadores del estado de ánimo; ii) antipsicóticos; y iii) antidepresivos.
- 30 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado en combinación con ansiolíticos y/o antidepresivos para el tratamiento o la prevención de trastornos de ansiedad.
- 35 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado en combinación con antipsicóticos y/o antidepresivos para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia.
- 40 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado en combinación con uno o más de los agentes siguientes para el tratamiento o la prevención de trastornos del sueño: i) benzodiacepinas, por ejemplo, temazepam, lormetazepam, estazolam y triazolam; ii) hipnóticos diferentes a benzodiacepina, por ejemplo, zolpidem, zopiclone, zaleplon e indiplon; iii) barbituratos, por ejemplo, aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, secobarbital y fenobarbital; iv) antidepresivos; y v) otros hipnóticos sedativos, por ejemplo, hidrato de cloral y clormetiazol.
- Los fármacos antipsicóticos adecuados para su uso en combinación con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen antipsicóticos típicos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, molindona y loxapina); y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida).
- 45 Los fármacos antidepresivos adecuados para su uso en combinación con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen inhibidores de recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, dapoxetina y sertralina); inhibidores de recaptación de serotonina/noradrenalina dual (tales como venlafaxina, duloxetina y milnacipran); inhibidores de recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenzelina y tranilcipromina); y otros (tales como bupropión, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).
- 50

Los fármacos estabilizadores del estado de ánimo adecuados para su uso en combinación con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen litio, valproato de sodio/ácido valpróico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato y tiagabina.

- 5 Los ansiolíticos adecuados para su uso en combinación con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyen benzodiazepinas, tales como alprazolam y lorazepam.

- 10 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, puede ser usado también en combinación con uno o más de: i) un modulador de receptor de melatonina; ii) un antagonista de orexina; iii) un antagonista de receptor de taquiquinina; iv) un antagonista de receptor de CRF; (v) un inhibidor de recaptación triple; (vi) un bloqueador de canal de sodio; (vii) un modulador de receptor D1, D2 o D3; (viii) un modulador de receptor de serotonina; (ix) un modulador de receptor de vasopresina; (x) un modulador de receptor de glutamato; y (xi) un modulador de receptor de neuropéptido Y, para el tratamiento o la prevención de trastornos psiquiátricos.

15 **Evaluación biológica**

Estudio 1

- 20 Se sabe que la administración de lipopolisacárido (LPS) a ratas no solo produce fuertes medidas del comportamiento de la enfermedad (actividad locomotora reducida, consumo reducido tanto de comida como de agua, peso corporal reducido e interés social reducido) sino también grandes elevaciones de citoquinas pro-inflamatorias periféricas y marcadores del eje HPA que pueden imitar algunos de los síntomas y patobiología subyacente observados en un trastorno depresivo mayor (Dunn et al., (2005). Neurosci. Behav. Rev., 29, 891-909). De hecho, la inyección de citoquinas en el ser humano produce dichas alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con trastorno depresivo no mayor (Schiepers & Maes (2005). Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psych., 29, 201-217).

- 25 Se administró (p.o.) 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida 1 hora antes de la administración de LPS (125 ug/kg i.p.) y, a continuación, se realizaron valoraciones de comportamiento 2 horas después. Un grupo satelital de animales fueron tratados en la misma manera y se tomaron muestras de sangre para análisis de biomarcador. 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilfenil)-nicotinamida revertió considerablemente el comportamiento de la enfermedad inducido por LPS a 20 mg/kg p.o de nuevo con una reducción >80 % en elevaciones inducidas por LPS en niveles de TNF- α , IL-6, IL-10 y ACTH en esta dosis activa.

- 30 Por lo tanto, 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida puede normalizar comportamientos similares a enfermedad mediante la normalización de los niveles de citoquinas y la función del eje HPA.

Estudio 2

- 35 Un ensayo clínico para valorar 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, para su uso en depresión, será típicamente un ensayo aleatorio, doble ciego, con grupos paralelos, con dosificación del agente activo a una dosis adecuadamente aceptable contra un placebo.

Puede iniciarse un segundo ensayo, con dosis mayor del agente activo, si se desea una reducción mayor del nivel de citoquinas y/o no se observa una señal clínica mínima en la primera dosificación.

- 40 La duración del tratamiento debería ser de aproximadamente 6 semanas con visitas: Semanas 0, 1, 2, 4 y 6. La población de pacientes debería ampliarse al seleccionar para incluir síntomas de pérdida de energía e interés, fatiga, retraso psicomotor y niveles incrementados de citoquinas.

Visitas de seguimiento: 1 semana después de la última dosis (Semana 7)

Tamaño de muestra: aproximadamente 30-40 : 20-30 (activo : placebo)

La valoración del estudio debería realizarse usando un enfoque Bayesiano.

- 45 Un resultado primario deseado es valorar si el tratamiento con 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida reducirá los niveles de citoquinas en el paciente durante un episodio depresivo mayor. El resultado secundario deseado es evaluar las relaciones entre los niveles de citoquinas en plasma, los puntos de referencia de eficacia y la exposición al fármaco sobre:

- 50 Síntomas de depresión (HAM-D Bech, IDS- C y QIDS-SR); retraso psicomotor (Digit Symbol Test, análisis de artículos a partir de escalas); Fatiga (FACIT-F1) y parámetros del sueño (puntuaciones en escalas más LSEQ).

REIVINDICACIONES

- 1.- El uso de un compuesto que es 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos psiquiátricos.
- 5 2.- El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida.
- 3.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el trastorno psiquiátrico es depresión.
- 4.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el trastorno psiquiátrico es esquizofrenia.
- 5.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el trastorno psiquiátrico es ansiedad.
- 10 6.- El uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el trastorno psiquiátrico es un trastorno del sueño.
- 7.- 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos psiquiátricos.
- 15 8.- Un producto de combinación que comprende 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con uno o más de los agentes siguientes, para el tratamiento o la prevención de trastornos psiquiátricos: i) antipsicóticos; ii) antidepresivos; iii) ansiolíticos; y iv) estabilizadores del estado de ánimo.