



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 813**

51 Int. Cl.:
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04701273 .7**
96 Fecha de presentación : **09.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1624845**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.02.2006**

54 Título: **Análogos de 3 α -(difenilmetoxi)tropano 4',4''-substituidos para el tratamiento del ADHD.**

30 Prioridad: **09.01.2003 US 438981 P**
03.03.2003 US 451357 P
07.01.2004 US 752840

73 Titular/es: **P2D Inc.**
3130 Highland Avenue
Cincinnati, Ohio 45219, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

72 Inventor/es: **Zemlan, Frank, P.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 813 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).

DESCRIPCION

Análogos de 3alfa-(difenilmetoxi)tropano 4',4''-substituidos para el tratamiento del ADHD

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud se basa y reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nos. 60/438.981, presentada el 9 de Enero de 2003, y 60/451.357, presentada el 3 de Marzo de 2003.

Campo técnico

La presente invención se refiere al uso de compuestos activos farmacéuticamente constituidos por análogos de 3α-(difenilmetoxi)tropano 4',4''-substituidos para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y a los compuestos para uso en el tratamiento del ADHD.

10 Antecedentes de la invención

15 El cerebro está constituido por una vasta red de neuronas que se comunican entre sí mediante mensajeros químicos. Cada neurona genera productos neuroquímicos o neurotransmisores que actúan en sitios denominados como receptores sobre las membranas celulares de las neuronas. Un grupo de neurotransmisores, denominados como los neurotransmisores de monoamina, incluye serotonina, dopamina y noradrenalina. Los neurotransmisores de monoamina son liberados dentro de la hendidura sináptica entre neuronas con el fin de estimular la actividad del receptor post-sináptico. La eliminación (o inactivación) de neurotransmisores de monoamina se produce fundamentalmente por un mecanismo de readmisión dentro de los terminales pre-sinápticos. Mediante la inhibición de la readmisión, se produce una potenciación de la actividad fisiológica de transmisores de monoamina.

20 El sistema neural serotoninérgico del cerebro se ha mostrado que influye en una diversidad de funciones fisiológicas, y se ha mostrado que compuestos que tienen actividad inhibitoria de la readmisión de dopamina tienen la capacidad para tratar en mamíferos, incluyendo humanos, una diversidad de trastornos asociados con este sistema neural, por ejemplo, trastornos de la alimentación, depresión, adicción a la cocaína, demencia senil, disfunción de la memoria con la edad, y trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

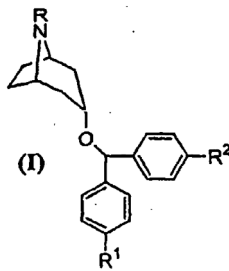
25 Sin embargo, el uso de inhibidores del transporte de dopamina para tratar dichos estados se desarrolla frecuentemente con un cierto número de efectos secundarios no deseables. Por ejemplo, la bengtropina (COGENTIN™) es un inhibidor del transporte de dopamina (DAT) de alta afinidad que incrementa la actividad de la dopamina en el cerebro. Este material ha sido de uso clínico continuado durante más de cuarenta años. La inhibición de la bengtropina del transportador de dopamina es responsable de su eficacia clínica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idopática, una indicación clínica para la cual ha sido aprobada por la FDA. Desgraciadamente, la utilidad clínica de la bengtropina ha sido severamente limitada por sus propiedades anticolinérgicas que resultan de la alta afinidad de unión de la bengtropina a los receptores colinérgicos M1. Los efectos secundarios anticolinérgicos de la bengtropina, tal como han sido documentados en el Physician's Desk Reference, incluyen taquicardia, estreñimiento, vómitos, confusión, desorientación, deterioro de la memoria y alucinaciones.

35 La presente invención proporciona los beneficios terapéuticos de los inhibidores del transporte de la dopamina al tiempo que demuestran baja actividad por los receptores colinérgicos M1. En consecuencia, los compuestos descritos en la presente memoria, retienen la utilidad clínica de la bengtropina para el tratamiento de trastornos asociados con la insuficiencia de dopamina en el cerebro al tiempo que demuestran efectos secundarios anticolinérgicos reducidos debido la unión colinérgica a M1 limitada.

40 La Patente de EE.UU. 5.792.775, de Newman, y otros, concedida el 11 de Abril de 1998, describe la familia de análogos de 3α-(difenilmetoxi)tropano 4',4''-substituidos usados en la presente invención y expone su uso para el tratamiento de la adicción a la cocaína y para la diagnosis y/o control (pero no el tratamiento) de trastornos neurodegenerativos, tal como la enfermedad de Parkinson.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), en el que se usa un compuesto que tiene la fórmula



en la cual R está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cinnamilo y acilo; y

R¹ y R² están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, amino y nitro; con la condición de que si R es metilo, R¹ y R² no son ambos hidrógeno.

- 5 La invención se refiere igualmente a los compuestos anteriores para uso en el tratamiento del ADHD.

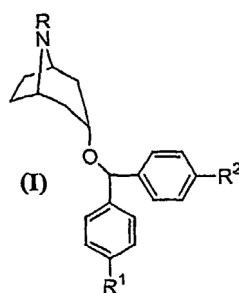
Un compuesto preferido de la fórmula dada anteriormente, es uno en el cual R es metilo y R¹ y R² son ambos flúor. Además, se prefiere que los compuestos se administren al paciente a partir de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1000 mg por día (más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 75 mg por día).

- 10 Salvo que se especifique lo contrario, todos los porcentajes, proporciones y relaciones establecidos en la presente memoria son "en peso".

Descripción detallada de la invención

- 15 Los compuestos usados en la presente invención se describen en la Patente de EE.UU. 5.792.775, de Newman, y otros, concedida el 11 de Agosto de 1998, así como sales aceptables farmacéuticamente de dichos compuestos. Igualmente, en la patente de Newman, y otros, se describe el procedimiento de fabricación de dichos compuestos. Estos análogos de 3 α -(difenilmetoxi)tropano 4',4''-substituido referenciados demuestran alta afinidad para el transportador de dopamina e inhiben la admisión de dopamina, al tiempo que muestran igualmente unión colinérgica de M1 relativamente limitada. El compuesto preferido para uso en la presente invención es N-alil-4',4''-difluoro-3 α -difenilmetoxitropano.

- 20 La presente invención se refiere a usos de tratamiento del ADHD usando compuestos que tienen la fórmula siguiente:



- 25 En la Fórmula I, R es un grupo funcional que incluye, pero sin limitarse a ellos, hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cinnamilo y acilo. En la Fórmula I, R¹ y R² están seleccionados independientemente y son grupos funcionales que incluyen, pero sin limitarse a ellos, hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, amino y nitro. En estos compuestos, cuando R es metilo, R¹ y R² no pueden ser ambos hidrógeno.

El término "seleccionado independientemente" se usa en la presente memoria para indicar que los grupos R¹ y R² pueden ser idénticos o diferentes (por ejemplo, R¹ y R² pueden ser ambos metoxi, o R¹ puede ser metoxi y R² puede ser halógeno).

- 30 El término "alquilo" se usa en la presente memoria para referirse a un radical hidrocarburo monovalente, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, conteniendo desde 1-8 carbonos, cicloalquilo (3-7 carbonos), cicloalquil metilos (3-8 carbonos) y arilalquilo. Los radicales alquilo adecuados incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alilo), n-butilo, t-butilo, i-butilo (o 2-metilpropilo), ciclopropilmetilo, i-amilo, n-amilo, hexilo, etc. Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" abarca "alquilo substituido". El término "alquilo substi-

tuido” se refiere a los alquilo justamente anteriormente descritos que incluyen uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior, alilo, aralquilo, acilo, halógeno (es decir, haloalquilo, por ejemplo, CF₃), hidroxilo, amino, acilamino, aciloxi, alcoxilo, mercapto, y similares. Estos grupos pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono en el resto alquilo.

- 5 El término “alcoxi” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -OR, en el que R es un alquilo inferior, alquilo inferior substituido, arilo, arilo substituido, aralquilo, o aralquilo substituido. Los radicales alcoxi adecuados incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, etc.

10 El término “arilo” se refiere a un substituyente aromático el cual puede ser un único anillo o múltiples anillos los cuales están fusionados conjuntamente, unidos covalentemente, o unidos a un grupo común tal como un resto etileno o metileno. El anillo(s) aromático puede incluir fenilo, naftilo, bifenilo, bifenilmetilo, 2,2-difenil-1-etilo, y puede contener un heteroátomo, tal como tienilo, piridilo y quinoxalilo. El grupo arilo puede igualmente estar substituido con átomos de halógeno u otros grupos, tal como nitro, carboxi, alcoxi, fenoxi, y similares. Adicionalmente, el grupo arilo puede estar unido a otros restos en cualquier posición sobre el radical arilo el cual, de otra forma, estaría ocupado por un átomo de hidrógeno (tal como 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo). Como tales, los términos, “aralquilo” y “ariloxialquilo” se refieren a un radical arilo directamente unido a un grupo alquilo (por ejemplo, 3-(2-piridil)propilo) o un oxígeno que está unido a un grupo alquilo, respectivamente.

15 El término “cinnamilo” se usa en la presente memoria para referirse al radical 3-fenil-2-propenilo (es decir, Ph.CH:CH.CH₂-). El grupo fenilo puede estar substituido con átomos de halógeno u otros grupos (por ejemplo, nitro, hidroxilo, amino, etc.).

- 20 El término “acilo” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, alquilo substituido, arilo, o arilo substituido, tal como se han definido anteriormente.

El término “ciano” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -CN.

El término “halógeno” se usa en la presente memoria para referirse a átomos de flúor, bromo, cloro, y yodo.

El término “hidroxilo” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -OH.

- 25 El término “nitro” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -NO₂.

El término “amino” se usa en la presente memoria para referirse al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior substituido, arilo, arilo substituido o acilo.

30 Dentro del ámbito de la Fórmula I, se prefieren ciertas realizaciones, fundamentalmente aquellas en las cuales R es metilo; R¹ es metoxi; y R² esta seleccionado entre H y metoxi. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ es nitro; y R² es H. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ es ciano; y R² es H. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ es Br; y R² está seleccionado entre H, Br, Cl y F. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ es F; y R² está seleccionado entre H, Br, F y Cl. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ está seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo; y R² está seleccionado entre H y alquilo. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo; R¹ es hidroxilo; y R² está seleccionado entre H, hidroxilo, Br, Cl o F. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es alquilo; y R¹ y R² están independientemente seleccionados entre Br, Cl, F y I. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es n-cinnamilo; y R¹ y R² están independientemente seleccionados entre Br, Cl, F y I. Son igualmente preferidos los compuestos en los cuales R es arilalquilo; y R¹ y R² están independientemente seleccionados entre Br, Cl, F y I. Son particularmente preferidos los compuestos en los cuales R es metilo y ambos R¹ y R² son átomos de flúor.

40 Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse usando el esquema de síntesis establecido en la patente de Newman, y otros (Patente de EE.UU. 5.792.775). En resumen, los benzhidroles 4',4"-substituidos se convierten en benzhidrocloruros en cloruro de tionilo a reflujo. A continuación, los benzhidrocloruros se agregan, puros o en un volumen mínimo de éter dietílico anhidro, a tropina a 160°C, para formar análogos 3α-(difenilmetoxi)tropano del análogo 3α-(difenilmetoxi)tropano 4' ó 4',4"-substituido de la presente invención. Esta segunda etapa, es decir, la reacción de fusión, puede llevarse a cabo rápidamente y sin el uso, o como alternativa con el uso mínimo, de disolvente.

45 Los compuestos descritos anteriormente se administran a un paciente que tiene trastorno de hiperactividad por déficit de atención. Es sabido que este estado está ligado con los receptores de dopamina. Los compuestos de la presente invención no solamente tratan este estado, sino también, debido a su afinidad disminuida por el receptor M1, están acompañados por efectos secundarios anticolinérgicos minimizados. La conexión entre la enfermedad tratada en la presente invención y los receptores de dopamina está expuesta, por ejemplo, en las referencias siguientes:

Adición al alcohol

- Eiler 2nd, y otros, “D1 dopamine receptor regulates alcohol-motivated behaviors in the bed nucleus of the stria terminals in alcohol-preferring (P) rats”. Synapse, vol. 489, (nº. 1), págs. 45-56, (Abril 2002).

- Tupala, y otros. "Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere radiography", Neuroimage, vol. 19, (nº. 1), págs. 145-55, (Mayo 2003).

Adición a la nicotina

- 5 - Bahk, y otros. "Dopamine D1 and D2 receptor mRNA up-regulation in the caudate-patamen and nucleus accumbens of rat brains by smoking". Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, vol. 26, (nº. 6), págs. 1095-104, (Octubre 2002).
- Geraciotti, y otros. "Low CSF concentrations of a dopamine metabolite in tobacco smokers". Am. J. Psychiatry, vol. 156, (nº 1), págs. 130-2, (Enero 1999).

Adición a las drogas

- 10 - Campiani, y otros. "Synthesis and pharmacological evaluation of potent and highly selective D3 receptor ligands: inhibition of cocaine-seeking behavior and the role of dopamine D3/D2 receptors". J. Med. Chem., vol. 46, (nº 18), págs. 3822-39, (Agosto 2003).
- 15 - Chartoff, y otros. "Dopamine-dependent increases in phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB) during precipitated morphine withdrawal in primary cultures of rat striatum". J. Neurochem., vol. 38, (nº 1), págs. 107-18, (Octubre 2003).
- O'Shea, y otros. "Is frequent dosing with ecstasy a risky business of dopamine-containing neurons?". Trends Pharmacol. Sci., vol.24, (nº. 6), págs. 272-4, (Junio 2003).

Disfunción sexual (Trastorno orgásmico H/M, trastornos del despertar sexual H/M, trastorno del deseo sexual hipactivo)

- 20 - Earle, y otros. "Biochemical screening in the assessment of erectile dysfunction: what tests decide future therapy?". Urology, vol. 62, (nº 4), págs. 727-31, (Octubre 2003).
- Giuliano, y otros. "Dopamine and male sexual function". Eur. Urol., vol. 40, (nº. 6), págs.. 601-8, (Diciembre 2001). Revisión.

Trastornos del sueño (Narcolepsia/Catapleja)

- 25 - Wisor, y otros. "Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness". J. Neurosci., vol. 21, (nº 5), págs. 1787-94, (Marzo 2001).
- Honda, y otros. "Dopamine D3 agonists into the substantia nigra aggravate cataplexy but do not modify sleep". Neuroreport, vol. 10, (nº. 17), págs. 3713-24, (Noviembre 1999).

Parkinsonismo incluyendo la enfermedad de Parkinson

- 30 - Moore. "Organization of midbrain dopamine systems and the pathophysiology of Parkinson's disease". Parkinsonism Relat. Disord., vol. 9, (Supl. 2), págs. S65-71, (Agosto 2003). Revisión.
- Stocchi, y otros, "Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease", J. Neurol., vol. 250, (nº. 7), págs. 822-6, (Julio 2003).

ADHD/trastornos de la conducta

- 35 - Young, y otros. "Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children". Am. J. Med. Genet., vol. 114, (nº 2), págs. 144-9, (8 Marzo 2002).
- Seeman, y otros. "Methylphenidate elevates resting dopamine which lowers the impulse-triggered release of dopamine: a hypothesis", Behav. Brain Res., vol. 130, (nº. 1-2), págs. 79-83, (10 Marzo 2002).
- 40 - Solanto. "Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research". Behav. Brain Res., vol. 130, (nº 1-2), págs. 65-71, (10 Marzo 2002). Revisión.
- Swanson y otros. "Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD". Behav. Brain Res., vol. 130, (nº 1-2), págs. 73-8, (10 Marzo 2002). Revisión.

Depresión/ansiedad/trastornos de estrés

- 45 - Wall, y otros. "Infralimbic D2 receptor influences on anxiety-like behavior and active memory/attention in CD-1 mice". Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, vol. 27, (nº. 3), págs. 395-410, (Mayo 2003).

- Laasko, y otros. "Personality traits and striatal dopamine synthesis capacity in healthy subjects". Am. J. Psychiatry, vol. 160 (nº 5), págs. 904-10, (Mayo 2003).
- Lawford, y otros. "D2 dopamine receptor gene polymorphism: par-oxetine and social functioning in post-traumatic stress disorder". Eur Neuropsychopharmacol., vol. 13, (nº. 5), págs. 313-20, (Octubre 2003).
- 5 - Buller, y otros. "Systemic apomorphine alters HPA axis responses to interleukin-1 beta administration but not sound stress". Psychoneuroendocrinology, vol. 28, (nº. 6), págs. 715-32, (Agosto 2003).
- Brunswick, y otros. "Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [99m Tc]TRODAT-1 SPECT imaging". Am. J. Psychiatry, vol. 160 (nº 10), págs. 1836-41, (Octubre 2003).
- 10 - Kondo, y otros. "Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients". Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, vol. 27, (nº. 6), págs. 921-6, (Septiembre 2003).

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse por cualquier vía convencional, tal como oralmente, transdérmicamente, subcutáneamente, parenteralmente, intramuscularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, o mediante inhalación. La administración oral, parenteral y subcutánea son las preferidas. Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otras terapias convencionalmente conocidas para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD).

Los compuestos activos se administran a un paciente en una "cantidad segura y eficaz", es decir, una cantidad que proporciona el beneficio clínico deseado en base al tamaño, peso, edad, estado físico y mental del paciente, y severidad del estado a tratar, al tiempo que se minimiza cualquier efecto secundario no deseable. Las dosificaciones precisas a administrar se determinarán en base al juicio del médico que le esté tratando. Las dosificaciones típicas para administración de los compuestos activos son desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1000 miligramos (mg) por día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 75 mg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/día, lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg/día. La administración preferida puede administrarse en una, dos o tres sub-dosis en tiempos adecuados durante el día. Las sub-dosis pueden estar constituidas de 0,05 a 1000 mg por sub-dosis, preferiblemente 0,1 a 100 mg por sub-dosis, lo más preferiblemente 0,5 a 10 mg por sub-dosis. La dosificación deseada dependerá de compuesto particular a usar, la enfermedad a tratar, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, el peso y la salud del paciente, y el juicio del médico que lo esté tratando. El compuesto activo puede administrarse en una forma de dosificación de liberación programada o retardada, permitiendo, de esta forma, el tratamiento a lo largo de un periodo prolongado de tiempo.

Para administración oral, puede usarse vehículos sólidos convencionales para el compuesto activo, tales como grados farmacéuticos de celulosa, glucosa, lactosa, manitol, estearato de magnesio, sacarina sódica, sacarosa, talco o vehículos sólidos similares. Puede fabricarse una dosificación aceptable farmacéuticamente para administración oral que incorpore cualquier excipiente farmacéutico no tóxico usual, tales como los excipientes descritos anteriormente, y generalmente aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% del compuesto activo, más preferiblemente aproximadamente 25% a 75% del compuesto activo.

Los compuestos descritos en la presente memoria, conjuntamente con un adyuvante, vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente, puede, de acuerdo con ello, introducirse dentro de la forma de una composición farmacéutica y de dosificaciones unitarias de la misma, y en dicha forma puede usarse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como solución, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con el mismo, todas ellas para uso oral; en la forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas 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 unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional con el intervalo de dosificación diaria destinada a usar.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación oral y parenteral. Resultará obvio para los expertos en la técnica que las formas de dosificación siguientes pueden comprender, como el ingrediente activo, o bien un compuesto descrito en la presente memoria, o bien una sal aceptable farmacéuticamente de dicho un compuesto.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente memoria, los vehículos aceptables farmacéuticamente pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pildoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias las cuales pueden actuar igualmente como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido mezclado con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tenga la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

5 Típicamente, los polvos y comprimidos contienen desde aproximadamente 5 ó 10% hasta aproximadamente 70% del componente activo. Los vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. La descripción de la presente memoria está destinada a incluir la formulación del compuesto activo con un material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la cual el compuesto activo, con o sin vehículos adicionales, está rodeado por el material encapsulante, el cual, de esta forma, está en asociación con él. De manera similar, se incluyen los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas, pueden usarse como formas sólidas adecuadas para administración oral.

15 Para la preparación de supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el material activo se dispersa de manera homogénea en ella, tal como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de esta forma, solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis conteniendo, además del ingrediente activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

20 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propileno glicol. Las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones, por ejemplo, en solución de propileno glicol acuoso.

25 Los compuestos descritos anteriormente pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosificación unitaria en ampollas, jeringuillas pre-rellenas, infusión en pequeño volumen o en envases multi-dosis, con un conservante agregado. 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, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución, para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos, estéril, antes de su uso.

30 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el compuesto activo en agua y agregando los colorantes, aromas, conservantes, agentes estabilizantes y/o espesantes adecuados, según se desee.

35 Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden fabricarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

40 Igualmente incluidos dentro del ámbito de la presente invención, se encuentran las preparaciones en forma sólida, las cuales están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizadores, espesadores, agentes de solubilización, y similares.

45 Para administración tópica a la epidermis, los compuestos descritos anteriormente pueden formularse como ungüentos, cremas o lociones, o como parches transdérmicos. Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Pueden formularse lociones con una base acuosa o aceitosa y, generalmente, contendrán además uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes conocidos en la técnica.

50 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden el componente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas, que comprenden el componente activo en una base inerte tal como gelatina o glicerina; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o espray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o multidosis. En el caso de un gotero o pipeta, esta puede llevarse a cabo mediante la administración al paciente de un volumen predeterminado.

do, apropiado, de la solución o suspensión. En el caso de un espray, el componente activo puede administrarse, por ejemplo, mediante una bomba de espray de atomización controlada.

5 La administración al tracto respiratorio puede igualmente llevarse a cabo mediante una formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo está dispuesto en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluocarburo, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. De manera conveniente, el aerosol puede contener igualmente un tensioactivo, tal como lecitina. La dosificación del fármaco puede controlarse disponiendo una válvula de control.

10 Como alternativa, para administración nasal, el ingrediente activo puede proporcionarse en la forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto terapéutico en una base de polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). De manera conveniente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

15 En formulaciones destinadas para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 5 micrómetros o menor. Un tamaño de partícula de este tipo puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

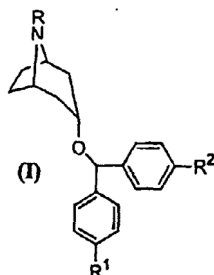
Cuando se desee, pueden usarse las formulaciones adaptadas para proporcionar liberación sostenida, liberación programada o liberación retardada del componente activo.

20 Las preparaciones farmacéuticas se presentan, preferiblemente, en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede envasarse, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tal como un comprimido, cápsula o polvos envasados en un vial o ampolla. Igualmente, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, sello, o tableta, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

25 Los comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son composiciones farmacéuticas preferidas para uso en el procedimiento de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto que tiene la fórmula:



5 en la cual R está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, el cual significa un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, conteniendo 1-8 átomos de carbono, cicloalquilos conteniendo 3-7 carbonos y cicloalquil metilos conteniendo 3-8 carbonos alcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cinnamilo, y acilo;

10 y R^1 y R^2 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, el cual significa un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, conteniendo 1-8 átomos de carbono, cicloalquilos conteniendo 3-7 carbonos y cicloalquil metilos conteniendo 3-8 carbonos alcoxi, hidroxi, halógeno, ciano, amino y nitro;

con la condición de que si R es metilo, R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es para administrar a un paciente a partir de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1000 mg por día.

15 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto se administra al paciente a partir de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos flúor.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos cloro.

20 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R es alquilo, y R^1 y R^2 están seleccionados entre hidrógeno y halógeno.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R^1 es bromo y R^2 está seleccionado entre hidrógeno, bromo, cloro y flúor.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es para administrar como parte de una composición farmacéutica conjuntamente con un vehículo aceptable farmacéuticamente.

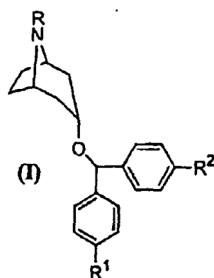
25 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos flúor.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es para administrar al paciente oralmente.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto es para administrar al paciente conjuntamente con una terapia convencional para el estado a tratar.

30 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosificación es desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg por día.

13. Un compuesto que tiene la fórmula:



en la cual R está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, el cual significa un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, conteniendo 1-8 átomos de carbono, cicloalquilos conteniendo 3-7 carbonos y cicloalquil metilos conteniendo 3-8 carbonos alcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cinnamilo, y acilo;

- 5 y R^1 y R^2 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquilo, el cual significa un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, conteniendo 1-8 átomos de carbono, cicloalquilos conteniendo 3-7 carbonos y cicloalquil metilos conteniendo 3-8 carbonos alcoxi, hidroxi, halógeno, ciano, amino y nitro; con la condición de que si R es metilo, R^1 y R^2 no son ambos hidrógeno, para uso en el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención.
- 10 **14.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto es para administrar a un paciente a partir de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1000 mg por día.
- 15.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto se administrar al paciente a partir de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg por día.
- 16.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos flúor.
- 15 **17.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos cloro.
- 18.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R es alquilo, y R^1 y R^2 están seleccionados entre hidrógeno y halógeno.
- 19.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R^1 es bromo y R^2 está seleccionado entre hidrógeno, bromo, cloro y flúor.
- 20 **20.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto es para administrar como parte de una composición farmacéutica conjuntamente con un vehículo aceptable farmacéuticamente.
- 21.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R es metilo, y R^1 y R^2 son ambos flúor.
- 22.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto es para administrar al paciente oralmente.
- 25 **23.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto es para administrar al paciente conjuntamente con una terapia convencional para el estado a tratar.
- 24.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la dosificación es desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 mg por día.