



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 366**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)	A61P 15/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06015782 .3**

96 Fecha de presentación : **29.01.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1712225**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54

Título: **Derivados sustituidos de carboestirilo como agonistas del subtipo de receptor 5-HT_{1A} para el tratamiento de trastornos bipolares.**

30

Prioridad: **29.01.2001 US 770210**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.08.2011

73

Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kandatsukasa-cho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72

Inventor/es: **Uwahodo, Yasufumi;**
Jordan, Shaun;
Kikuchi, Tetsuro;
Tottori, Katsura y
Hirose, Tsuyoshi

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 363 366 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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno del sistema nervioso central asociado con el subtipo de receptor 5-HT_{1A}. El ingrediente activo comprende un derivado de carboestirilo o una de sus sales.

TECNICA RELACIONADA

10 La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.006.528; la Patente Europea Núm. 367.141 y la Patente Japonesa Kokai (Abierta a la Inspección Pública) 7-304.740 (1995) contienen la misma fórmula estructural química que los derivados de carboestirilo de la presente invención, y sus propiedades farmacológicas son tratamientos con fármacos beneficiosos para la esquizofrenia.

15 Los compuestos de carboestirilo, así como los descritos en la Patente Japonesa Kokai (Abierta a la Inspección Pública) 9-301.867 (1997) son útiles para el tratamiento de la ansiedad.

Los derivados de carboestirilo descritos en la Patente Europea Núm. 226.441 son del género de los derivados de carboestirilo de la presente invención, y son útiles para el tratamiento de la hipoxia.

20 Además de lo anterior, los derivados de carboestirilo descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.734.416; la Patente Canadiense Núm. 1.117.110; la Patente Británica Núm. 2.017.701; las Patentes Alemanas Núms. 2.911.108, 1.912.105 y 2.953.723; las Patentes Japonesas Kokai (Abiertas a la Inspección Pública) Núms. 54-130.587 (1979), 55-127.371 (1980) y 62-149.664 (1987) son del género de los derivados de carboestirilo de la presente invención, y tienen actividades antihistamínicas y actividades para el control del sistema nervioso central.

25 Se informa que el aripiprazol (7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, también conocido como OPC-14597, BMS-337.039 y OPS-31) se une con alta afinidad a los receptores de dopamina D₂ y con afinidad moderada a los receptores de dopamina D₃ y 5-HT₇ (Masashi Sasa et al., CNS Drug Reviews, Vol. 3, Núm. 1, págs. 24-33).

30 Adicionalmente, se informa de que el aripiprazol posee actividad agonística del autorreceptor dopaminérgico presináptico, actividad antagonista del receptor D₂ post-sináptico, y actividad agonística parcial del receptor D₂ (T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Hirose, T. Miwa, Y. Oshiro y S. Morita: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 274, pág. 329, (1995); T. Inoue, M. Domae, K. Yamada y T. Furukawa: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 277, pág. 137, (1996)).

No obstante no se ha informado de que los compuestos de la presente invención tengan actividad agonística en el subtipo de receptor 5-HT_{1A}.

35 Se ha informado de que las intervenciones terapéuticas en las que se utilizan ligandos del receptor 5-HT_{1A} pueden ser tratamientos con fármacos útiles para el abuso del alcohol (Mark Kleven y col., European Journal of Pharmacology, Vol. 281, (1995) págs. 219-228).

Asimismo se ha informado de que los fármacos agonistas de 5-HT_{1A} pueden ser útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos asociados con la degeneración neuronal resultante de eventos isquémicos en mamíferos (Patente de los Estados Unidos Núm. 5.162.375).

40 Asimismo se ha informado de que la hipersensibilidad del receptor 5-HT_{1A} podría ser la base biológica para el incremento de la frecuencia de los ataques de migraña en condiciones de estrés y ansiedad (Massimo Leone y col., Neuro Report, Vol. 9, págs. 2605-2608 (1998)).

45 Recientemente se ha informado de que el monohidrocloreuro de 1,1-dióxido de (-)-(R)-2-[4-[[[3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-il)metil]amino]butil]-1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona (BAY-3702), un agonista del receptor 5-HT_{1A}, tiene efectos de tipo neuroprotector, ansiolítico y antidepressivo en modelos animales (Jean De Vry y col., European Journal of Pharmacology, Vol. 357, (1998), págs. 1-8).

50 Asimismo se ha informado de que los agonistas del receptor 5-HT_{1A} parecen ser agentes antieméticos de amplio espectro (Mary C. Wolff y col., European Journal of Pharmacology, Vol. 340, (1997), págs. 217-220; AB Alfieri y col., British Journal of Cancer, (1995), Vol. 72, págs. 1013-1015; Mary C. Wolff y col., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1995, Vol. 52, Núm. 3, págs. 571-575; James B. Lucot, European Journal of Pharmacology, 1997, Vol. 253, págs. 53-60).

55 La serotonina juega un papel en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la depresión, las náuseas y los vómitos, los trastornos del apetito, y la migraña. (Véase Rasmussen y col., "Capítulo 1. Recent Progress in Serotonin 5HT_{1A} Receptor Modulators", en Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 30, Sección I, págs. 1-9, 1995, Academic Press, Inc.). En WO 00/16777 se describe que un agonista del receptor 5HT_{1A}, la buspirona es eficaz en el tratamiento de una variedad de síntomas asociados con ADHD, y que el uso combinado de un agonista del receptor D₂ y un agonista de 5HT_{1A} proporciona tratamientos eficaces para el ADHD y la enfermedad de Parkinson.

Los agonistas de 5HT_{1A} son eficaces en el tratamiento del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la demencia senil. En US 5824680 se describe que un agonista de 5-HT_{1A}, la ipsapirona, es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mejorando la memoria. En US 4687772 se describe que un agonista parcial de 5-HT_{1A}, la buspirona, es útil para mejorar la memoria a corto plazo en pacientes que necesiten tratamiento. En WO 93/04681 se describe que el uso de agonistas parciales de 5-HT_{1A} ha sido empleado para el tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la demencia senil.

Los agonistas de 5HT_{1A} también son eficaces en el tratamiento de la depresión. En US 47771053 se describe que un agonista parcial del receptor 5HT_{1A}, la gepirona, es útil en el alivio de ciertos trastornos depresivos primarios, tales como la depresión grave, la depresión endógena, la depresión principal con melancolía, y la depresión atípica. En WO 01/52855 se describe que el uso combinado del agonista parcial del receptor 5HT_{1A} gepirona con un antidepresivo puede tratar eficazmente la depresión.

El agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} buspirona alivia los trastornos motores tales como el parkinsonismo inducido neuroléptico y los síntomas extrapiramidales. Estas observaciones se describen en US 4438119. Además los agonistas de 5-HT_{1A} revierten la catalepsia inducida neuroléptica en roedores, que imitan los deterioros del movimiento observados en la enfermedad de Parkinson (Mark J. Millan, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol. 295, pág. 853-861). De este modo, fuera del alcance de la invención, el aripiprazol puede ser utilizado para tratar la psicosis en pacientes geriátricos, en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad de Parkinson o en la demencia senil, puesto que posee actividades agonísticas parciales potentes en los receptores D₂ y 5HT_{1A}. Además, estos pacientes podrían no experimentar síntomas extrapiramidales debido a esta propiedad del aripiprazol.

En estas circunstancias, se desea fervorosamente el desarrollo de un fármaco antipsicótico seguro con una actividad agonística completa o parcial potente en los receptores 5-HT_{1A}.

El compuesto de carboestirilo de la presente invención se une con una elevada afinidad y despliega una actividad agonística parcial potente en los receptores 5-HT_{1A} y tiene una actividad intrínseca superior (aproximadamente 68%) en comparación con la de la clozapina. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene una actividad agonística del receptor 5-HT_{1A} que es más potente que la actividad agonística de la clozapina.

P.E. Keck y col., Adv. en Pathophysiology and Treatment of Psych. Disorders, 85 (3), 645-661 (2001) informan de una medicación conocida para los trastornos bipolares y adicionalmente enumeran una variedad de candidatos potenciales para una investigación adicional, incluyendo el aripiprazol.

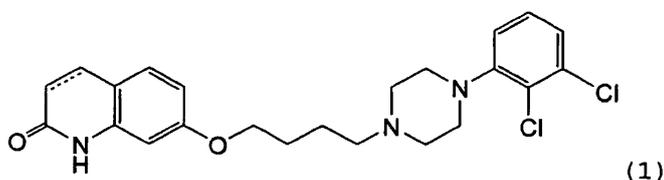
En WO 03/026659, que representa la técnica anterior en el Art. 54 (3), describe una formulación de aripiprazol poco higroscópica y su uso para el tratamiento, entre otros, de las manías incluyendo la manía aguda por trastorno bipolar y la manía aguda, trastorno bipolar.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para su uso en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno del sistema nervioso central asociado con el subtipo de receptor 5-HT_{1A}, y más concretamente trastornos bipolares como se definen en las reivindicaciones 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Para resolver el problema anterior, la presente invención proporciona un compuesto, que es un compuesto de carboestirilo de fórmula (1):



donde la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central asociados con el subtipo del receptor 5-HT_{1A}, seleccionado entre

1. (i) trastorno bipolar I con episodios deprimidos o no especificados, hipomaniacos, maníacos, mixtos muy recientes, y
2. (ii) trastorno bipolar II con episodios depresivos principales recurrentes con episodios hipomaniacos, y trastorno ciclotímico;

con la condición de que se excluyan las siguientes formas de aripiprazol:

- (i) la forma B anhidra cristalina que tiene

ES 2 363 366 T3

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro IR (KBr) a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} ,
- 5 * un pico endotérmico cercano a aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$),
- * un pico endotérmico a aproximadamente $140,7^\circ\text{C}$ en la calorimetría de barrido diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
- * una higroscopicidad correspondiente a un contenido de humedad de 0,40% o menos después del almacenamiento a 60°C y un nivel de humedad de 100% durante 24 h;
- 10 (ii) forma C anhidra cristalina que tiene
 - * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $12,6^\circ$, $13,7^\circ$, $15,4^\circ$, $18,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,6^\circ$, $23,5^\circ$ y $26,4^\circ$,
 - * bandas de absorción características en el espectro IR (KBr) a 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1} ,
 - * un pico endotérmico a aproximadamente $150,2^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
 - 15 * picos característicos en el espectro de RMN-C13 de sólido a 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm, 159,9 ppm y 175,2 ppm;
- (iii) forma D cristalina anhidra que tiene
 - * picos característicos en 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $8,7^\circ$, $11,6^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,6^\circ$, $20,3^\circ$, $23,4^\circ$ y $25,0^\circ$,
 - * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1} ,
 - * picos endotérmicos a aproximadamente $136,8^\circ\text{C}$ y $141,6^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
 - 25 * picos característicos en el espectro de RMN-C¹³ de sólido a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm y 174,1 ppm;
- (iv) forma E cristalina anhidra que tiene
 - * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $8,0^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $22,5^\circ$ y $24,0^\circ$,
 - 30 * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1} , y
 - * un pico endotérmico a aproximadamente $146,5^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$);
- (v) forma F cristalina anhidra que tiene
 - 35 * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $11,3^\circ$, $13,3^\circ$, $15,4^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$ y $26,9^\circ$,
 - * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1} , y
 - 40 * picos endotérmicos a aproximadamente $137,5^\circ\text{C}$ y $149,8^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$); y
- (vi) forma G cristalina anhidra que tiene
 - * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $10,1^\circ$, $12,8^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$, $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $21,2^\circ$, $22,4^\circ$, $23,3^\circ$, $24,5^\circ$ y $25,8^\circ$,
 - 45 * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm^{-1} , y
 - * un pico endotérmico a aproximadamente $141,0^\circ\text{C}$ y un pico exotérmico a aproximadamente $122,7^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$).

Los compuestos de la fórmula general (1) anterior son compuestos conocidos, que se describen en publicaciones tales como la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.006.528 o que pueden ser preparados fácilmente mediante los procedimientos descritos en la publicación anterior.

El derivado de carboestirilo representado por la fórmula (1) de la presente invención puede ser convertido fácilmente en su sal de adición de ácido haciéndolo reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de semejante ácido se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico.

El disolvente de los solvatos es un disolvente utilizado convencionalmente en la recristalización. Entre los ejemplos de los solvatos se incluyen hemihidratos, hidratos, y alcoholatos, tales como etanolatos, metanolatos e isopropanolatos.

Los compuestos deseados, preparados mediante las reacciones mencionadas antes, pueden ser aislados y purificados fácilmente mediante procedimientos de separación habituales tales como la extracción con disolvente, la dilución, la recristalización, la cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina preparativa.

El agonista del receptor 5-HT_{1A} parcial, potente de la presente invención es útil para diversos trastornos del sistema nervioso central asociados con el subtipo de receptor 5-HT_{1A} que induce trastornos bipolares, tales como el trastorno bipolar I con episodios deprimidos o no especificados, hipomaníacos, maníacos, mixtos muy recientes; el trastorno bipolar II con episodios depresivos principales recurrentes con episodios hipomaníacos, y trastorno ciclotímico.

Los compuestos para el uso de la presente invención se pueden preparar adecuadamente en formulaciones farmacéuticamente aceptables (véanse la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.006.528, la Patente Europea Núm. 367.141 y la Patente Japonesa Kokai (Abierta a la Inspección Pública) 7-304.740 (1995), y la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2000-194976).

La dosificación de estas preparaciones farmacéuticas de la invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del método de administración, la edad del paciente, el sexo y otros factores, la gravedad de la enfermedad y otros factores. Generalmente, no obstante, la dosis diaria del compuesto ingrediente activo está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal. Es deseable que el compuesto ingrediente activo esté contenido en cada forma de dosificación unitaria en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 mg, concretamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg, más concretamente de 0,1 a 50 mg, aún más concretamente de 1 mg a 20 mg.

Ensayos Farmacológicos

1. MATERIALES Y METODOS

1.1 Compuesto de Ensayo

Se utilizó como compuesto de ensayo (7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo (aripiprazol).

1.2 Compuestos de Referencia

Se utilizaron serotonina (5-HT) y WAY-100635 (N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-pirimidil)-ciclohexanocarboxamida, un antagonista del receptor 5-HT_{1A}, fabricado por RBI (Natick, MA) como compuestos de referencia.

1.3 Vehículo

Se utilizó como vehículo dimetilsulfóxido (DMSO) fabricado por Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO).

1.4 Preparación de los Compuestos de Ensayo y Referencia

Se disolvió el compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% para producir soluciones de partida 100 µM (la concentración final de DMSO en todos los tubos que contenían compuesto de ensayo era del 1%, v/v). Todos los compuestos de referencia fueron preparados mediante el mismo método utilizando agua doblemente destilada en lugar de DMSO.

1.5 Procedimiento Experimental para el Análisis de Unión a GTP_γS[S³⁵]

Los compuestos de ensayo y de referencia se estudiaron por triplicado a 10 concentraciones diferentes (0,01, 0,1, 1, 5, 10, 50, 100, 1.000, 10.000 y 50.000 nM) en cuanto a sus efectos sobre la unión de GTP_γS[S³⁵] basal a membranas de células CHO con h5-HT_{1A}. Las reacciones se realizaron en tubos de ensayo de vidrio de 5 ml que contenían 8 µl de fármaco de ensayo/referencia mezclado con 792 µl de tampón (Tris HCl 25 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 0,1 mM, pH = 7,4) que contenía GDP (1 µM), GTP_γS[S³⁵] (0,1 nM), y membranas de células CHO con h5-HT_{1A} (10 µg proteína/reacción; NEN Life Science Products, Boston, MA; núm. de catálogo CRM035, lote núm. 501-60024, GenBank núm. X13556). Las reacciones prosiguieron durante 60 minutos a la temperatura ambiente y se hicieron terminar mediante filtración rápida a través de un papel de filtro Whatman GF/B, utilizando una cosechadora Brandel y lavados de 4x3 ml de tampón enfriado con hielo. La radiactividad S³⁵ unida al papel de filtro se midió utilizando un recuento de centelleo en líquido (1272 Clinigamma, LKB/Wallach).

1.6 Procedimiento Experimental para Determinar la Afinidad de Unión del Compuesto de Ensayo (aripirazol) en el receptor h5-HT_{1A}

El compuesto de ensayo fue estudiado por triplicado a 10 concentraciones diferentes (0,01, 0,1, 1, 10, 50, 100, 500, 1.000, 5.000 y 10.000 nM) para determinar su desplazamiento de la unión de 8-OH-DPAT[H³] (1 nM; NEN Life Sciences; Núm. de catálogo NET 929, Núm. de lote 3406035, Actividad Especifica = 124,9 Ci/mmol) a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO (15 - 20 µg proteína; NEN Life Science Products; Núm. de catálogo CRM035, Núm. de lote 501-60024). Las membranas (396 µl) fueron incubadas en tubos de vidrio que contenían 8-OH-DPAT[H³] (396 µl), compuesto de ensayo o vehículo (8 µl) y tampón A (Tris.HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, ácido ascórbico al 0,1% (p/v), pH = 7,4). Todos los análisis prosiguieron durante 60 minutos a la temperatura ambiente y se hicieron terminar mediante filtración rápida a través de papel de filtro Whatman GF/B (previamente empapado en tampón B; Tris.HCl 50 mM, pH = 7,4), utilizando una cosechadora Brandel y lavados de 4x1 ml de tampón B enfriado con hielo. Se determinó la unión no específica en presencia de 8-OH-DPAT(+) 10 µM.

1.7 Parámetros Determinados

La serotonina (5-HT) es un agonista del receptor 5-HT_{1A} completo que estimula incrementos en la unión de GTP_γS[S³⁵] basal a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO recombinantes. El compuesto de ensayo fue estudiado a 10 concentraciones para determinar sus efectos sobre la unión de GTP_γS[S³⁵] basal con relación con la producida por 5-HT 10 µM. La potencia relativa (CE₅₀, intervalo de confianza del 95%) y la actividad agonística intrínseca (% de E_{max} para 5-HT 10 µM) se calculó para cada compuesto mediante análisis de regresión no lineal computarizado de los datos de concentración-efecto completos. La afinidad de unión del compuesto de ensayo en el receptor h5-HT_{1A} se determinó mediante su capacidad para evitar la unión de 8-OH-DPAT[H³] a membranas de células CHO que expresan este receptor. El análisis de regresión no lineal de los datos de unión competitiva se utilizó para calcular una constante de inhibición (CI₅₀, intervalo de confianza del 95%), que es la concentración de compuesto de ensayo que ocupa la mitad de los sitios h5-HT_{1A} específicamente unidos por 8-OH-DPAT[H³]. La afinidad de los receptores h5-HT_{1A} hacia el compuesto de ensayo (K_i, intervalo de confianza del 95%) se calculó por medio de la ecuación, $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([8-OH-DPAT[H^3] / K_d])$, donde K_d para 8-OH-DPAT[H³] a h5-HT_{1A} = 0,69 nM (NEN Life Sciences). Todas las estimaciones de la afinidad de unión del fármaco, la potencia y la eficacia intrínseca en el receptor h5-HT_{1A} fueron calculadas utilizando GraphPad Prism versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA).

2. RESULTADOS

El compuesto de ensayo y 5-HT produjeron incrementos dependientes de la concentración por encima de la unión de GTP_γS[S³⁵] basal. El DMSO al 1% sometido a ensayo solo no tenía efecto sobre la unión de GTP_γS[S³⁵] basal o inducida por fármaco.

El compuesto de ensayo (CE₅₀ = 2,12 nM), 5-HT (CE₅₀ = 3,67 nM), estimulaba potentemente la unión de GTP_γS[S³⁵] basal. Las estimaciones de la potencia y la eficacia del agonista intrínseco fueron derivadas mediante análisis de regresión no lineal con coeficientes de correlación (r²) > 0,98 en cada caso (Tabla 1). El compuesto de ensayo ejerció eficacias agonísticas parciales en el intervalo del 65 - 70%. WAY-100635 no produjo cambios significativos (prueba de la t de Student sin parear) en la unión de GTP_γS[S³⁵] basal a todas las concentraciones sometidas a ensayo (Tabla 1). WAY-100635, sin embargo, inhibió completamente los efectos de 5-HT y el compuesto de ensayo tras la unión de GTP_γS[S³⁵] a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO (Tabla 2). Las Tablas 1 y 2 se muestran más abajo.

El compuesto de ensayo demostró una elevada afinidad de unión a los receptores h5-HT_{1A} en membranas de células CHO (CI₅₀ = 4,03 nM, intervalo de confianza del 95% = 2,67 a 6,08 nM; K_i = 1,65 nM, intervalo de confianza del 95% = 1,09 a 2,48 nM).

Tabla 1 Potencia (CE₅₀) y Eficacia Agonística Intrínseca (E_{max}) del Compuesto de Ensayo y de los Fármacos de Referencia en un Análisis de Unión en Membrana de Células CHO h5-HT_{1A} - GTP_γS[S³⁵]

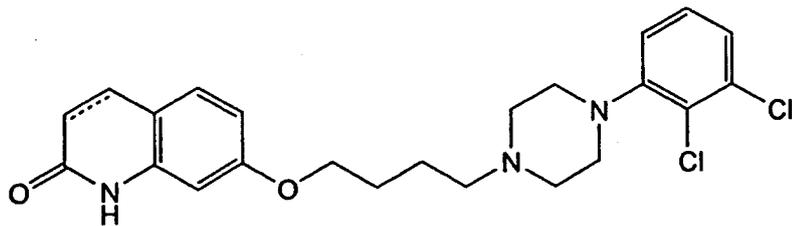
Fármaco	CE ₅₀ , nM (Intervalo de Confianza 95%)	E _{max} (% ± EMS)	Bondad del Ajuste (r ²)
Compuesto de Ensayo	2,12 (0,87 a 5,16)	68,13 ± 3,16	0,986
5-HT	3,67 (1,56 a 8,63)	98,35 ± 4,47	0,986
WAY-100635	-	-	-

Tabla 2 Potencia Inhibidora (CI_{50}) de WAY-100635 versus Concentración 1 μ M de 5-HT y Compuesto de Ensayo en un Análisis de Unión en Membrana de células CHO h5-HT_{1A} - GTP γ S[S³⁵]

Combinación de Fármacos	Potencia de Inhibición de WAY-100635, CI_{50} , nM (Intervalo de Confianza 95%)	Bondad del Ajuste (r^2)
5-HT + WAY-100635	217,1 (127,4 a 369,7)	0,988
Compuesto Ensayo + WAY-100635	392,2 (224,1 a 686,2)	0,989

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es un derivado de carboestirilo de fórmula (1)



(1)

5

donde la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento trastornos del sistema nervioso central asociados con el subtipo de receptor 5-HT_{1A}, seleccionados entre

(i) trastorno bipolar I con episodios deprimidos o no especificados, hipomaníacos, maníacos, mixtos muy recientes, y
 10 (ii) trastorno bipolar (ii) con episodios depresivos principales recurrentes con episodios hipomaníacos, y trastorno ciclotímico, con la condición de que se excluyan las siguientes formas de aripiprazol:

(i) la forma B anhidra cristalina que tiene

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $11,0^\circ$, $16,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,3^\circ$ y $22,1^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro IR (KBr) a 2945, 2812, 1678, 1627, 1448, 1377, 1173, 960 y 779 cm^{-1} ,
- * un pico endotérmico cercano a aproximadamente $141,5^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
- * un pico endotérmico a aproximadamente $140,7^\circ\text{C}$ en la calorimetría de barrido diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
- * una higroscopicidad correspondiente a un contenido de humedad de 0,40% o menos después del almacenamiento a 60°C y un nivel de humedad de 100% durante 24 h;

(ii) forma C anhidra cristalina que tiene

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $12,6^\circ$, $13,7^\circ$, $15,4^\circ$, $18,1^\circ$, $19,0^\circ$, $20,6^\circ$, $23,5^\circ$ y $26,4^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro IR (KBr) a 2939, 2804, 1680, 1375 y 780 cm^{-1} ,
- * un pico endotérmico a aproximadamente $150,2^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
- * picos característicos en el espectro de RMN-C¹³ de sólido a 32,8 ppm, 60,8 ppm, 74,9 ppm, 104,9 ppm, 152,2 ppm, 159,9 ppm y 175,2 ppm;

(iii) forma D cristalina anhidra que tiene

- * picos característicos en 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $8,7^\circ$, $11,6^\circ$, $16,3^\circ$, $17,7^\circ$, $18,6^\circ$, $20,3^\circ$, $23,4^\circ$ y $25,0^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2946, 1681, 1375, 1273, 1175 y 862 cm^{-1} ,
- * picos endotérmicos a aproximadamente $136,8^\circ\text{C}$ y $141,6^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$), y
- * picos característicos en el espectro de RMN-C¹³ de sólido a 32,1 ppm, 62,2 ppm, 66,6 ppm, 104,1 ppm, 152,4 ppm, 158,4 ppm y 174,1 ppm;

(iv) forma E cristalina anhidra que tiene

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $8,0^\circ$, $13,7^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $22,5^\circ$ y $24,0^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2943, 2817, 1686, 1377, 1202, 969 y 774 cm^{-1} , y
- * un pico endotérmico a aproximadamente $146,5^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$);

(v) forma F cristalina anhidra que tiene

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $11,3^\circ$, $13,3^\circ$, $15,4^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$ y $26,9^\circ$,
- * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2940, 2815, 1679, 1383, 1273, 1177, 1035, 963 y 790 cm^{-1} , y
- * picos endotérmicos a aproximadamente $137,5^\circ\text{C}$ y $149,8^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$); y (vi) forma G cristalina anhidra que tiene

ES 2 363 366 T3

- * picos característicos a 2θ en el espectro de difracción de rayos X de polvo a $10,1^\circ$, $12,8^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$, $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $21,2^\circ$, $22,4^\circ$, $23,3^\circ$, $24,5^\circ$ y $25,8^\circ$,
 - * bandas de absorción características en el espectro de IR (KBr) a 2942, 2813, 1670, 1625, 1377, 1195, 962 y 787 cm^{-1} , y
- 5 * un pico endotérmico a aproximadamente $141,0^\circ\text{C}$ y un pico exotérmico a aproximadamente $122,7^\circ\text{C}$ en el análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de calentamiento $5^\circ\text{C}/\text{min}$).
2. El compuesto para su uso de la Reivindicación 1, donde el trastorno es el trastorno bipolar I.
 3. El compuesto para su uso de la Reivindicación q, donde el trastorno es el trastorno bipolar II.
 4. El compuesto para su uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, donde el compuesto de carboestirilo es
- 10 (7-{4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxil}-3,4-dihidrocarboestirilo.