



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 135**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/06** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08015449 .5**

96 Fecha de presentación : **15.01.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2009000**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54

Título: **Agonistas inversos selectivos de los receptores 2A o 2C de serotonina utilizados como agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas.**

30

Prioridad: **16.01.2003 US 441406 P**  
**17.06.2003 US 479346 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.10.2011**

73

Titular/es: **ACADIA PHARMACEUTICALS Inc.**  
**3911 Sorrento Valley Blvd.**  
**San Diego, California 92121-1402, US**

72

Inventor/es: **Weiner, M. David;**  
**Davis, Robert E.;**  
**Brann, Mark R.;**  
**Nash, Norman;**  
**Andersson, Carl-Magnus A. y**  
**Uldam, Allan K.**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 367 135 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**

Agonistas inversos selectivos de los receptores 2A o 2C de serotonina utilizados como agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas

5 La presente invención se refiere al uso terapéutico de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida o una de sus sales, para tratar diversas enfermedades neurodegenerativas humanas que incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, estos agentes mejoran la función motora en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Específicamente, se puede usar N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida o una de sus sales, para controlar el comportamiento y las manifestaciones neuropsiquiátricas presentes en todos los estados de estas enfermedades. También se dan a conocer composiciones farmacéuticas compuestas por una combinación de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida y agentes terapéuticos existentes.

15 Antecedentes de la invención

20 Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son un grupo de enfermedades humanas relacionadas que comparten una característica fisiopatológica común, la degeneración progresiva selectiva de poblaciones neuronales en el transcurso del tiempo. Estas enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no exclusivamente, la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad con cuerpos de Lewy y trastornos motores relacionados, la ataxia de Friedrich y las ataxias espinocerebelosas relacionadas. Cada uno de estos trastornos tiene aspectos clínicos exclusivos que incluyen la edad de comienzo, la evolución temporal del progreso, los signos y síntomas neurológicos, los síntomas neuropsiquiátricos y la sensibilidad a los agentes terapéuticos conocidos. Además, la base fisiopatológica de cada uno de esos trastornos es causada por mecanismos genéticos particulares de cada enfermedad.

30 A pesar del significativo progreso en la elucidación de las causas genéticas subyacentes a estos dispares trastornos, se sabe relativamente poco acerca de los mecanismos bioquímicos que causan la degeneración selectiva neuronal común a todos ellos. Además, para los trastornos más comunes de éstos, que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, se descubrieron los factores genéticos que causan las formas familiares poco frecuentes de estas enfermedades, pero la base fisiopatológica de la gran mayoría de casos esporádicos todavía se desconoce. Debido a esto, no existen en la actualidad agentes terapéuticos que puedan modificar directamente el progreso de la enfermedad. En su lugar, los clínicos utilizan diversos agentes existentes para proporcionar alivio sintomático de las manifestaciones motoras, cognitivas y neuropsiquiátricas que caracterizan esos trastornos. Ninguno de los agentes existentes fueron diseñados ni desarrollados para tratar específicamente a pacientes con EN.

40 De los diversos síntomas neurológicos que caracterizan las EN, las anomalías en la función motora, que incluyen bradicinesias, discinesias y corea, y la aparición de síntomas neuropsiquiátricos, entre otros psicosis, y de síntomas afectivos como ansiedad y depresión, son comunes e impactan en gran medida en la capacidad funcional del paciente y en su calidad de vida. Desafortunadamente, la mayoría de los agentes terapéuticos existentes, inclusive antipsicóticos y antidepressivos, a menudo demuestran eficacia pero no son bien tolerados por esos pacientes. Por otra parte, los agentes terapéuticos disponibles para la enfermedad de Parkinson, incluidos L-dopa y agonistas de la dopamina, si bien son generalmente eficaces, provocan la aparición de efectos colaterales graves que limitan el tratamiento y que en la actualidad son imposibles de tratar con farmacoterapia.

50 Múltiples factores, relacionados tanto con la enfermedad como con el fármaco, son principalmente responsables de la limitada tolerabilidad de estos agentes. En primer lugar, los pacientes con una enfermedad neurodegenerativa son particularmente sensibles a la mayoría de los agentes terapéuticos diseñados para atravesar la barrera hematoencefálica e interactuar con dianas neuronales que les confieren eficacia contra diversos síntomas motores o neuropsiquiátricos. Por ejemplo, los antipsicóticos atípicos son generalmente bien tolerados por voluntarios sanos, o por pacientes con trastornos psiquiátricos primarios como esquizofrenia; estados cerebrales que no se caracterizan por la degeneración neuronal. Por contraposición, cuando esos agentes se administran a pacientes con enfermedad de Parkinson o de Huntington, éstos desarrollan efectos colaterales graves que limitan el tratamiento, sobre la función motora, causan una sedación intensa y pueden empeorar el funcionamiento cognitivo. Los efectos directos de la pérdida neuronal característica de las EN, y los cambios adaptativos que se producen secundariamente a ésta crean ambos un estado neuroquímico y/o neurofisiológico en los pacientes con EN que les confiere esta sensibilidad extra.

60 En segundo lugar, los mecanismos de acción conocidos de estos fármacos, incluido el antagonismo de los receptores de dopamina, no es tolerado en algunas poblaciones de pacientes supeditadas a alteraciones específicas en los diferentes sistemas neuronales. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una degeneración relativamente selectiva de los sistemas neuronales dopaminérgicos ascendentes y como

consecuencia de esto tienen una deficiencia en la neurotransmisión de dopamina central. Por consiguiente, no es sorprendente que fármacos que atenúan aún más la neurotransmisión dopaminérgica, bloqueando los receptores de dopamina, no sean bien tolerados.

5 Por último, casi todos los agentes terapéuticos conocidos actualmente carecen de especificidad en su mecanismo de acción. Los fármacos antipsicóticos y antidepresivos poseen una multitud de interacciones farmacológicamente significativas con proteínas neuronales fundamentales que incluyen una cantidad de receptores de la superficie celular, canales iónicos y transportadores de recaptación. Se sabe que esta falta de especificidad del fármaco por la diana provoca diversos efectos adversos en poblaciones de pacientes que no tienen EN, que son cualitativa y  
10 cuantitativamente peores en pacientes con EN.

Estas observaciones resaltan la necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos que sean diseñados específicamente no sólo para demostrar eficacia contra esos síntomas incapacitantes particulares sino que también posean tolerabilidad en esas poblaciones específicas de pacientes. Esto se puede lograr mejorando la selectividad de las interacciones fármaco-diana de los nuevos agentes terapéuticos. Específicamente, se desea el desarrollo de  
15 agentes con nuevos mecanismos de acción que eviten las dificultades conocidas asociadas con los agentes existentes. Además, una mayor selectividad puede evitar los efectos adversos conocidos asociados a interacciones con dianas del fármaco que no le confieren eficacia.

20 WO 01/66521 describe compuestos azacíclicos que son agonistas inversos selectivos del receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

Breve descripción de las figuras

25 La figura 1 muestra gráficos de actividad agonista en el receptor D<sub>2</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> de fármacos para la enfermedad de Parkinson determinada por un ensayo R-SAT fisiológicamente predictivo, in vivo, basado en células. La figura 1A gráfica la actividad del fármaco en los receptores D<sub>2</sub> humanos. La figura 1B gráfica la actividad del fármaco en los receptores de serotonina 2A humanos.

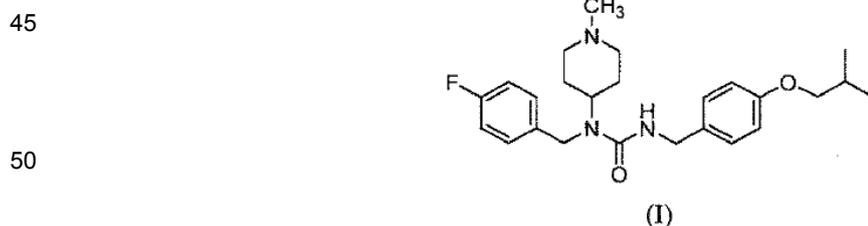
30 La figura 2A es un gráfico de la eficacia del compuesto de fórmula (I) para reducir comportamientos locomotores inducidos por MK-801 en ratas frente a un control, luego de la administración s.c. en un lapso de diez (10) minutos. La figura 2B es un gráfico de la eficacia del compuesto de fórmula (I) para reducir comportamientos locomotores inducidos por MK-801 en ratas frente a un control, luego de la administración oral en un lapso de treinta (30) minutos.

35 La figura 3 muestra un gráfico de barras que indica tres niveles de dosis del compuesto de fórmula (I) y el efecto de cada dosis en la reducción de la discinesia en un modelo de primates.

40 La figura 4 muestra el efecto del compuesto de fórmula (I) sobre la hiperactividad inducida por anfetaminas en ratones cuando se usan en combinación con dosis variables de haloperidol.

Resumen de la invención

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a una de sus sales.



55 para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, en combinación con un antipsicótico seleccionado del grupo que consiste en clorpromazina (Thorazine™), haloperidol (Haldol™), molindona (Moban™), tioridazina (Mellaril™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona), para usar en el tratamiento de  
60 una enfermedad neuropsiquiátrica. En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos, trastorno bipolar y depresión con características psicóticas, síndrome de Tourette, psicosis inducida por fármacos, psicosis secundaria a trastornos neurodegenerativos, migraña, vasoespasmo, hipertensión, diversas afecciones trombóticas

- 5 inclusive infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, enfermedad vascular periférica y psicosis. En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, para usar en el tratamiento de la psicosis en un sujeto con enfermedad de Parkinson. En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, donde la composición se prepara para administración oral.
- 10 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, en combinación con un antipsicótico seleccionado del grupo que consiste en clorpromazina (Thorazine™), haloperidol (Haldol™), molindona (Moban™), tioridazina (Mellaril™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica. En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos, trastorno bipolar y depresión con características psicóticas, síndrome de Tourette, psicosis inducida por fármacos, psicosis secundaria a trastornos neurodegenerativos, migraña, vasoespasmos, hipertensión, diversas afecciones trombóticas inclusive infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, enfermedad vascular periférica y psicosis. En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la psicosis en un sujeto con enfermedad de Parkinson. Las realizaciones preferidas se proveen en las reivindicaciones dependientes.
- 25 El compuesto de fórmula (I) se puede usar con otro agente terapéutico. En algunas realizaciones el otro agente terapéutico se selecciona entre levodopa (SINEMET™, SINEMET-CR™, bromocriptina (PARLODEL™), pergolida (PERMAX™), sulfato de efedrina (EPHEDRINE™), pemolina (CYLERT™), mazindol (SANOREX™), d,1- $\alpha$ -metilfenetilamina (ADDERALL™), fenidato de metilo (RITALIN™), pramipexol (MIRAPEX™), modafinilo (PROVIGIL™) y ropinirol (REQUIP™). En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un agente antidiscinético seleccionado entre baclofeno (Lioresal™), toxina botulínica (Botox™), clonazepam (Klonopin™) y diazepam (Valium™). En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un agente antidistónico, antimiolónico o antitemblor seleccionado, entre baclofeno (LIORESAL™), toxina botulínica (BOTOX™), clonazepam (KLONOPIN™) y diazepam (VALIUM™). En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un antipsicótico con antagonismo del receptor dopaminérgico. En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un antipsicótico seleccionado entre clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona).
- 30 La invención también habilita un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa que comprende: identificar a un paciente que sufre una enfermedad neurodegenerativa y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de un receptor de serotonina, mediante lo cual se reduce la discinesia asociada con terapia dopaminérgica. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva o demencia frontotemporal. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se une a un receptor 5HT2A o a un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Otra realización comprende además administrar un agente dopaminérgico en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el reactivo aumenta la actividad dopaminérgica y se selecciona del grupo que consiste en levodopa (SINAMET™, SINAMET-CR™, bromocriptina (PARLODEL™), pergolida (PERMAX™), sulfato de efedrina (EPHEDRINE™), pemolina (CYLERT™), mazindol (SANOREX™), d,1- $\alpha$ -metilfenetilamina (ADDERALL™), fenidato de metilo (RITALIN™), pramipexol (MIRAPEX™), modafinilo (PROVIGIL™) y ropinirol (REQUIP™).
- 35 La invención también habilita un método para tratar discinesia asociada con terapia dopaminérgica que comprende: identificar a un paciente que sufre de discinesia asociada con terapia dopaminérgica y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de un receptor de serotonina; mediante lo cual se reduce dicha discinesia asociada con terapia dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se une a un receptor 5HT2A y a un receptor 5HT2C. En una realización, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden además administrar un agente antidiscinético en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el antidiscinético se selecciona del grupo que consiste en baclofeno (Lioresal™), toxina botulínica (Botox™), clonazepam (Klonopin™) y diazepam (Valium™). En algunas

realizaciones, el paciente sufre una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

5 La invención también habilita un método para tratar distonía, mioclonía o temblor asociados con terapia dopaminérgica que comprende: identificar a un paciente que sufre de distonía, mioclonía o temblor asociados con terapia dopaminérgica y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de un receptor de serotonina; mediante lo cual se reducen la distonía, la mioclonía y el temblor asociados con terapia  
10 dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se une a un receptor 5HT2A y a un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden además administrar un antidistónico, antimioclónico o antitemblor en combinación con el  
15 compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el antidistónico, antimioclónico o antitemblor se selecciona del grupo que consiste en baclofeno (LIORESAL™), toxina botulínica (BOTOX™), clonazepam (KLONOPIN™) y diazepam (VALIUM™).

La invención también habilita un método para tratar psicosis asociada con terapia dopaminérgica que comprende:  
20 identificar a un paciente que sufre de psicosis asociada con terapia dopaminérgica; y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de un receptor de serotonina, mediante lo cual se reduce dicha psicosis asociada con terapia dopaminérgica. En una realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2A. En otra realización, el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso se une a un receptor 5HT2A y a un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones, el agonista inverso es el compuesto de  
25 fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden además administrar un antipsicótico en combinación con el compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, el antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona)). En algunas realizaciones, el paciente sufre  
30 una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

35 La invención también habilita un método para tratar una enfermedad neuropsiquiátrica que comprende: identificar un paciente que sufre una enfermedad neuropsiquiátrica y administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de un receptor de serotonina. En algunas realizaciones, la enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, trastornos de conducta asociados con demencia y depresión psicótica. En algunas realizaciones el receptor de serotonina es un receptor  
40 5HT2A. En algunas realizaciones el receptor de serotonina es un receptor 5HT2C. En algunas realizaciones el agonista inverso se une a un receptor 5HT2A o a un receptor 5HT2C. En una realización, el agonista inverso es el compuesto de fórmula (I). Algunas realizaciones comprenden además administrar un antipsicótico en combinación con un agonista inverso, donde el antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una  
45 butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona).

Además la invención habilita un método para inhibir la actividad de un receptor de monoaminas que comprende  
50 poner en contacto el receptor de monoaminas o un sistema que contenga el receptor de monoaminas con una cantidad del compuesto de fórmula (I) que sea eficaz para inhibir la actividad del receptor de monoaminas. En algunas realizaciones, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina. En una realización el receptor de serotonina es de la subclase 5-HT2A. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso central. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso periférico. En algunas  
55 realizaciones el receptor de serotonina está en los glóbulos sanguíneos o las plaquetas. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está mutado o modificado. En algunas realizaciones la actividad es una actividad de señalización. En algunas realizaciones la actividad es constitutiva. En algunas realizaciones la actividad se asocia con la activación del receptor de serotonina.

60 La invención habilita además un método para inhibir la activación de un receptor de monoaminas que comprende poner en contacto el receptor de monoaminas o un sistema que contenga el receptor de monoaminas con una cantidad del compuesto de fórmula (I) que sea eficaz para inhibir la activación del receptor de monoaminas. En algunas realizaciones, la activación es mediante un agonista. En algunas realizaciones el agonista es exógeno. En algunas realizaciones el agonista es endógeno. En algunas realizaciones la activación es constitutiva. En algunas

realizaciones el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina. En algunas realizaciones el receptor de serotonina es de la subclase 5-HT2A. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso central. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso periférico. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en los glóbulos sanguíneos o las plaquetas. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está mutado o modificado.

La invención también habilita un método para tratar una enfermedad asociada con un receptor de monoaminas que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula(I). En algunas realizaciones la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, psicosis, migraña, hipertensión, trombosis, vasoespasmos, isquemia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos del apetito. En algunas realizaciones, la enfermedad se asocia con disfunción de un receptor de monoaminas. En algunas realizaciones, la enfermedad se asocia con activación de un receptor de monoaminas. En algunas realizaciones, la enfermedad se asocia con mayor actividad de un receptor de monoaminas. En algunas realizaciones, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina. En algunas realizaciones el receptor de serotonina es de la subclase 5-HT2A. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso central. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en el sistema nervioso periférico. En algunas realizaciones el receptor de serotonina está en los glóbulos sanguíneos o las plaquetas. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina está mutado o modificado.

La invención también habilita un método para tratar la esquizofrenia que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también habilita un método para tratar la migraña que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también habilita un método para tratar la psicosis que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La invención también habilita un método para identificar un polimorfismo genético que predispone a un sujeto a ser sensible al compuesto de fórmula (I), que comprende: administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; medir la respuesta de dicho sujeto a dicho compuesto, identificar por consiguiente a un sujeto sensible que tenga una mejoría en una enfermedad asociada con un receptor de monoaminas; e identificar un polimorfismo genético en el sujeto sensible, donde el polimorfismo genético predispone a un sujeto a ser sensible a dicho compuesto. En algunas realizaciones la enfermedad mejorada se asocia con la clase 5-HT o la subclase 5-HT2A de receptores monoaminérgicos.

La invención también habilita un método para identificar a un sujeto adecuado para el tratamiento con el compuesto de fórmula (I), que comprende detectar la presencia de un polimorfismo en un sujeto en el que el polimorfismo lo predispone a ser sensible al compuesto, y donde la presencia del polimorfismo indica que el sujeto es adecuado para el tratamiento con el compuesto de fórmula (I).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Definiciones

A los efectos de la divulgación actual, las definiciones siguientes deberán ser utilizadas íntegramente para definir los términos técnicos y deberán también, ser utilizadas íntegramente, para definir el alcance de la composición de la materia cuya protección se busca en las reivindicaciones.

"Actividad constitutiva" se define como la actividad basal elevada de un receptor que es independiente de la presencia de un agonista. La actividad constitutiva de un receptor se puede medir usando algunos métodos diferentes que incluyen preparaciones celulares (por ejemplo, de membrana) (consulte, por ejemplo, Barr y Manning, *J. Biol. Chem.* 272:32 979-87 (1997)), receptores reconstituidos purificados con o sin proteína G asociada en vesículas de fosfolípido (Cerione et al., *Biochemistry* 23:4 519-25(1984)), y ensayos celulares funcionales (solicitud de patente de los Estados Unidos N° de serie 60/103,317) o cualquier otro método conocido en el área.

"Agonista" se define como un compuesto que aumenta la actividad basal de un receptor cuando se pone en contacto con éste.

Un "antagonista" se define como un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso por la unión a un receptor, bloqueando de ese modo la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista (también conocido como un antagonista "neuro") no tiene ningún efecto sobre la actividad constitutiva del receptor.

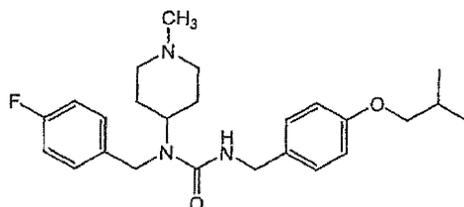
Un "agonista inverso" se define como un compuesto que disminuye la actividad basal de un receptor (es decir, la señalización mediada por el receptor). Dichos compuestos también se conocen como antagonistas negativos. Un agonista inverso es un ligando de un receptor que hace que el receptor adopte un estado inactivo en relación con el estado basal que existe en ausencia de cualquier ligando. Por lo tanto, mientras un antagonista puede inhibir la actividad de un agonista, un agonista inverso es un ligando que puede alterar la conformación del receptor en ausencia de un agonista. El concepto de un agonista inverso fue explorado por Bond et al. en *Nature* 374:272 (1995). Más específicamente, Bond et al. propusieron que existe un adrenergico receptor  $\beta_2$  sin ligando en equilibrio entre una conformación inactiva y una conformación espontáneamente activa. Se ha propuesto que los agonistas estabilizan el receptor en una conformación activa. Por el contrario, se cree que los agonistas inversos estabilizan una conformación inactiva del receptor. Por lo tanto, mientras que un antagonista manifiesta su actividad en virtud de la inhibición de un agonista, un agonista inverso puede además manifestar su actividad en ausencia de un agonista mediante inhibición de la conversión espontánea de un receptor sin ligando a una conformación activa.

El "receptor 5-HT<sub>2A</sub>" se define como un receptor, que tiene la actividad correspondiente a la actividad del subtipo de receptor humano de serotonina, que ha sido caracterizado por clonación molecular y farmacología según se detalla en Saltzman et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 181:1 469-78; y Julius et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 87:928-932.

El término "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, muy preferentemente un ser humano, que es el objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

"Selectivo" se define como una propiedad de un compuesto mediante la cual una cantidad del compuesto es suficiente para lograr la respuesta deseada de un tipo, subtipo, clase o subclase particular de un receptor con significativamente menos o sustancialmente poco o ningún efecto sobre la actividad de otros tipos de receptores. Por ejemplo, un compuesto selectivo puede tener un efecto al menos 10 veces mayor sobre la actividad del receptor deseado que sobre otros tipos de receptores. En algunos casos, un compuesto selectivo puede tener al menos un efecto 20 veces mayor sobre la actividad del receptor deseado que sobre otros tipos de receptores, o al menos un efecto 50 veces mayor, o al menos un efecto 100 veces mayor, o al menos un efecto 1000 veces mayor, o al menos un efecto 10 000 veces mayor, o al menos un efecto 100 000 veces mayor, o más de 100 000 veces mayor. "Selectividad" o "selectivo," para un agonista inverso se entiende como la propiedad de un compuesto de la invención mediante la cual una cantidad de compuesto que tiene efectivamente actividad agonista inversa en el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, y de ese modo disminuye su actividad, causa poca o ninguna actividad agonista inversa o antagonista en otros receptores, relacionados o no relacionados. En particular, en una realización, se encontró un compuesto que sorprendentemente no interactúa fuertemente con otros receptores de serotonina (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6 y 7) a concentraciones a las que la señalización del receptor 5-HT<sub>2A</sub> es fuerte o completamente inhibida. En una realización, el compuesto también es selectivo con respecto a otros receptores de unión a monoaminas, como los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos. Los compuestos que son muy selectivos para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia o los trastornos neuropsiquiátricos similares, al mismo tiempo que pueden evitar los efectos adversos asociados con fármacos que hasta ahora se habían sugerido para ese propósito.

Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a agonistas inversos de los receptores 2A o 2C de la serotonina, que incluyen composiciones y métodos para tratar ciertos efectos colaterales causados o exacerbados por terapias asociadas con dopaminérgicos utilizados comúnmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer en este documento son útiles para reducir la discinesia y la psicosis asociadas con terapias dopaminérgicas utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, una enfermedad neurodegenerativa. De acuerdo con una realización, se provee el compuesto N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que tiene la estructura de fórmula (I):



(I)

Una realización se refiere a una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición también puede contener otros compuestos como compuestos para tratar la discinesia, la distonía o la psicosis.

De acuerdo con una realización, la sal de tartrato del compuesto N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropilo)fenilmetil)carbamida es un agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub> potente, selectivo y disponible por vía oral. El compuesto de fórmula (I) también posee menos potencia como agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y carece de actividad intrínseca en los subtipos de receptores monoaminérgicos restantes. Quizás muy notablemente, el compuesto de fórmula (I) carece de actividad en los subtipos de receptores de dopamina. (Véase la patente de los Estados Unidos número de serie 09/800,096). Un extenso trazado del perfil de comportamiento farmacológico del compuesto de fórmula (I), inclusive modelos preclínicos de acciones antipsicóticas y antidiscinéticas del fármaco, respaldan el uso terapéutico del compuesto en la enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas humanas relacionadas.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa común y progresiva. Las estimaciones actuales sugieren que cerca de 900 000 individuos en los Estados Unidos tienen EP y que la prevalencia es creciente en todas las edades de la población norteamericana. Los agonistas del receptor de dopamina se usan para aliviar los síntomas de EP, como la disfunción motora. Desafortunadamente, el prolongado uso de los agentes dopaminérgicos causa, con el tiempo, efectos colaterales neuropsiquiátricos (psicosis) y motores problemáticos (discinesia) en 30 a 80% de los pacientes, respectivamente.

Los antipsicóticos y los antagonistas de los receptores de dopamina pueden ser eficaces para mejorar estos efectos adversos. Desafortunadamente, muchos de estos compuestos empeoran significativamente la función motora en pacientes con EP como efecto secundario de su estado hipodopaminérgico. Los datos bioquímicos y farmacológicos respaldan la hipótesis de que la potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica puede estar fisiopatológicamente relacionada con el desarrollo de discinesia y psicosis en esos pacientes. Sin estar sujetos a esta teoría, los compuestos dados a conocer en este documento se seleccionaron para hacer uso de la relación entre la actividad serotoninérgica y los efectos colaterales negativos asociados con la terapia dopaminérgica.

L-dopa es un compuesto dopaminérgico típico utilizado para tratar la EP. Se ha demostrado que la L-dopa aumenta la liberación a nivel central de serotonina, el ciclo metabólico y las concentraciones de metabolitos en el cerebro de los roedores. Los agonistas de acción directa de los receptores de dopamina como pergolida poseen, aparte de sus propiedades agonistas de los receptores de dopamina, una potente actividad agonista en los receptores 2A(5-HT<sub>2A</sub>) y 2C(5-HT<sub>2C</sub>) de serotonina según se demostró mediante diversos ensayos farmacológicos in vitro.

En una realización, los compuestos dados a conocer en este documento se pueden usar para tratar muchos efectos colaterales que surgen por la terapia dopaminérgica. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer también son útiles para el tratamiento de discinesia o psicosis causadas o exacerbadas como un efecto colateral de otros agentes terapéuticos como L-dopa. En una realización, los compuestos se usan preferentemente para el tratamiento de discinesia o psicosis asociadas al tratamiento con L-dopa.

Los compuestos se pueden usar para tratar discinesia o psicosis existentes o se pueden usar de manera profiláctica cuando, por ejemplo, se considera necesario iniciar una terapia con L-dopa y se teme que se puedan desarrollar discinesia o psicosis.

Los compuestos se pueden usar para tratar la discinesia o la psicosis como monoterapia o como auxiliares de medicamentos para prevenir o tratar los efectos colaterales discinesia o psicosis causados por el medicamento, o alternativamente, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros compuestos que también reducen la discinesia.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden formular como composiciones para la administración a pacientes que las necesiten. Las composiciones adecuadas pueden tomar varias formas diferentes dependiendo de la manera en que se va a usar la composición. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un polvo, un comprimido, una cápsula, un líquido, un ungüento, una crema, un gel, un hidrogel, un aerosol, un pulverizador, una micela, un liposoma o cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable. Un experto apreciará rápidamente que un vehículo adecuado para usar con los compuestos de la invención dados a conocer debe ser uno que sea bien tolerado por la persona que recibe la composición. El vehículo también deberá facilitar rápidamente la administración de los compuestos a los receptores diana adecuados. Por ejemplo, un experto sabría consultar *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, por Ansel, et al., Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 7<sup>a</sup> ed. (1999) o un texto similar para guiarse con respecto a dichas formulaciones.

La composición de la invención se puede usar de varias maneras diferentes. Por ejemplo, puede ser necesaria la administración sistémica en cuyo caso los compuestos dados a conocer se pueden formular como una composición que pueda ser ingerida oralmente en forma de un comprimido, una cápsula o un líquido. Alternativamente la composición se puede administrar mediante inyección en el torrente sanguíneo. Las inyecciones pueden ser intravenosas (bolo o infusión) o subcutáneas (bolo o infusión). Los compuestos dados a conocer también se pueden administrar a nivel central mediante administración intracerebral, intracerebroventricular o intratecal.

El compuesto también se puede usar como un dispositivo de liberación retardada. Dichos dispositivos se pueden insertar bajo la piel, por ejemplo, y el compuesto puede ser liberado en el transcurso de semanas o meses. Un dispositivo de ese tipo puede ser particularmente útil para pacientes con discinesia de largo plazo como pacientes con terapia con L-dopa continua para el tratamiento de la EP. Los dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se usa un compuesto que normalmente requeriría una administración frecuente (por ejemplo, inyección frecuente).

Se comprenderá fácilmente que la cantidad necesaria de un compuesto se determina por su actividad biológica y biodisponibilidad, las cuales a su vez dependen del modo de administración, las propiedades fisicoquímicas del compuesto empleado y de si el compuesto se usa como monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración también estará influida por los factores mencionados antes y particularmente por la semivida del compuesto en el sujeto que está siendo tratado.

Un experto comprenderá que las formulaciones específicas de las composiciones y los regímenes terapéuticos precisos (como las dosis diarias de los compuestos y la frecuencia de administración) se pueden determinar usando procedimientos conocidos. Dichos procedimientos empleados convencionalmente por la industria farmacéutica incluyen la experimentación in vivo y los ensayos clínicos.

Generalmente, una dosis diaria entre 0.01 µg/kg de peso corporal y 1.0 g/kg de peso corporal de un agonista inverso de un receptor 2A o 2C de serotonina se puede usar con los métodos dados a conocer en este documento. En una realización, la dosis diaria es entre 0.01 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal, o cualquier cantidad en miligramos o medio miligramo en el rango mencionado, por ejemplo 1.5, 2, 2.5, etc.

Las dosis diarias se pueden administrar en una única administración (por ejemplo un comprimido diario para consumo oral o una inyección diaria). Alternativamente, el compuesto utilizado puede requerir la administración dos o más veces durante un día, dependiendo de la cinética del fármaco asociado con el paciente individual. Alternativamente se puede usar un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin necesidad de administrarle dosis repetidas.

### Evidencia bioquímica

La piedra fundamental de la intervención farmacológica actual en la EP sigue siendo las terapias a base de L-dopa. La L-dopa atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, es captada por las neuronas y rápidamente convertida por las enzimas en dopamina, a través de la actividad de la L- aminoácido aromático descarboxilasa (LAAD) en las neuronas dopaminérgicas. La mayor biodisponibilidad y liberación de la dopamina desde estas neuronas deriva claramente en una mayor transmisión dopaminérgica, y la eficacia clínica en la reversión de los efectos motores del estado hipodopaminérgico observado en la EP. Sin embargo, la L-dopa carece de especificidad por los sistemas dopaminérgicos, y la LAAD se expresa ampliamente en el cerebro. Observaciones bioquímicas anteriores en el cerebro de ratas indicaron que la L-dopa redujo sustancialmente los depósitos serotoninérgicos a nivel central y aumentó la concentración del principal metabolito de la serotonina ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (1). Los métodos histoquímicos demostraron que la L-dopa se acumula en las neuronas serotoninérgicas y los experimentos de liberación de neurotransmisores demostraron que la L-dopa aumentó marcadamente la liberación tanto de dopamina como de serotonina, esa liberación de serotonina depende de la actividad de la LAAD, y que no es eliminada por la destrucción selectiva de las neuronas dopaminérgicas (2,3). Estas observaciones sugieren que la administración de L-dopa a pacientes con EP provoca aumentos marcados en la liberación a nivel central de serotonina, potenciando la neurotransmisión serotoninérgica. Finalmente, los análisis bioquímicos post mortem de pacientes con EP que presentaron psicosis, cuando se compararon a un grupo coincidente que no presentó trastornos neuropsiquiátricos, encontraron que los pacientes con psicosis tenían elevaciones significativas en los niveles de serotonina y 5-HIAA en múltiples estructuras corticales y subcorticales, muy notablemente en varios núcleos mesencefálicos incluidos los núcleos rojos (4).

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) cumple un papel importante en el funcionamiento del organismo del mamífero. En el sistema nervioso central, la 5-HT es un neurotransmisor y neuromodulador importante que está implicada en comportamientos y respuestas tan diversos como dormir, comer, desplazarse, percibir dolor, aprender y memorizar, el comportamiento sexual y el control de la temperatura corporal y de la presión arterial. En la columna vertebral, la serotonina juega un papel importante en los sistemas de control de los nociceptores periféricos aferentes (Moulligner, *Rev. Neurol*, 150:3-15, (1994)). Las funciones periféricas de los sistemas cardiovascular, hemático y gastrointestinal también han sido atribuidas a 5-HT. Se encontró que la 5-HT actúa como mediadora en una diversidad de efectos contráctiles, secretorios y electrofisiológicos incluidas la contracción del músculo liso vascular y no vascular, y la agregación plaquetaria. (Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Boullin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas, et al., *Serotonin and Behaviour*, (1973)). El subtipo de receptor 5-HT<sub>2A</sub> (al que también se hace referencia como subclase) se expresa ampliamente aunque discretamente en el cerebro humano, incluso en muchas regiones corticales; límbicas y prosencefálicas y se ha postulado que participa en la modulación de funciones cognitivas y afectivas superiores. Este subtipo de receptor también se expresa en las

plaquetas maduras donde actúa como mediador, en parte, de la agregación plaquetaria, uno de los pasos iniciales del proceso de trombosis vascular.

5 Dada la amplia distribución de la serotonina dentro del organismo, es comprensible el extraordinario interés que existe en los fármacos que afectan a los sistemas serotoninérgicos (Gershon, et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)). Los receptores de la serotonina son miembros de una gran familia de genes humanos de las proteínas transmembranarias que funcionan como transductores de la comunicación intercelular. Existen en la superficie de diversos tipos de células, incluidas las neuronas y las plaquetas, donde, luego de su activación ya sea por su ligando endógeno serotonina o bien por fármacos administrados exógenamente, cambian su estructura conformacional y a continuación interactúan con mediadores secuencia abajo de la señalización celular. Muchos de estos receptores, incluso la subclase 5-HT<sub>2A</sub>, son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que señalan mediante activación de proteínas de unión al nucleótido guanina (proteínas G), produciendo la generación de moléculas de segundos mensajeros como AMP cíclico, fosfatos de inositol y diacilglicerol, o su inhibición. Estos segundos mensajeros modulan después la función de diversas enzimas intracelulares, incluidas quinasas y canales iónicos, que en último término afectan la excitabilidad y la función celulares.

20 Se han identificado al menos 15 subtipos de receptores 5-HT genéticamente diferentes y fueron asignados a una de las siete familias (5-HT<sub>1-7</sub>). Cada subtipo muestra una distribución única, preferencia por diversos ligandos y correlato o correlatos funcionales. La serotonina puede ser un componente importante en diversos tipos de patologías como ciertos trastornos psiquiátricos (depresión, agresividad, ataques de pánico, trastornos obsesivo compulsivos, psicosis, esquizofrenia, tendencia suicida), ciertos trastornos neurodegenerativos (demencia de tipo Alzheimer, Parkinsonismo, corea de Huntington), anorexia, bulimia, trastornos asociados con alcoholismo, accidentes cerebrovasculares y migraña (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes y Sharp, *Neuropharmacology*, 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)). Pruebas recientes implican decididamente al subtipo de receptor 5-HT<sub>2</sub> en la etiología de dichas enfermedades como hipertensión, trombosis, migraña, vasoespasmos, isquemia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño y trastornos del apetito.

30 La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico particularmente devastador que afecta aproximadamente al 1% de la población humana. Se ha calculado que el costo financiero total del diagnóstico, el tratamiento y la pérdida social de productividad de los individuos afectados por esta enfermedad supera el 2% del producto nacional bruto (PNB) de los Estados Unidos. El tratamiento actual incluye principalmente la farmacoterapia con una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos. Los antipsicóticos son eficaces para mejorar los síntomas positivos (por ejemplo, alucinaciones y delirios), no obstante, con frecuencia no mejoran los síntomas negativos (por ejemplo, retraimiento social y emocional, apatía y pobreza del habla).

40 Actualmente, se prescriben nueve clases principales de antipsicóticos para tratar los síntomas psicóticos. El uso de estos compuestos es limitado, sin embargo, por sus perfiles de efectos colaterales. Casi todos los compuestos "típicos" o de la generación anterior tienen efectos adversos importantes sobre la función motora humana. Estos efectos colaterales "extrapiramidales", denominados así debido a sus efectos sobre el sistema modulador motor humano, pueden ser tanto agudos (por ejemplo, reacciones distónicas, un síndrome maligno neuroleptico raro pero potencialmente mortal) como crónicos (por ejemplo, acatisias, temblores y discinesia tardía). Por consiguiente, los esfuerzos para el desarrollo de fármacos se enfocaron en nuevos agentes "atípicos" que no provoquen esos efectos adversos.

50 Se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos interactúan con una gran cantidad de receptores de neurotransmisores monoaminérgicos a nivel central, que incluyen receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Es probable que los efectos terapéuticos y adversos de estos fármacos sean mediados por diferentes subtipos de receptores. El alto grado de homología genética y farmacológica entre estos subtipos de receptores ha impedido el desarrollo de compuestos selectivos para cada subtipo, así como la determinación del rol fisiológico normal o fisiopatológico de cualquier subtipo de receptor particular. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar fármacos que sean selectivos para cada clase y subclase de receptores entre los receptores de neurotransmisores monoaminérgicos.

55 La teoría imperante sobre el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos incluye el antagonismo de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina. Lamentablemente, es probable que el antagonismo de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina también actúe como mediador de los efectos colaterales extrapiramidales. El antagonismo de 5-HT<sub>2A</sub> es un mecanismo molecular alternativo para los fármacos con eficacia antipsicótica, posiblemente a través del antagonismo de la transducción de la señal aumentada o exagerada a través de los sistemas serotoninérgicos. Los antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub> son por consiguiente buenos candidatos para tratar la psicosis sin efectos colaterales extrapiramidales.

Tradicionalmente, se ha supuesto que esos receptores existen en un estado latente a menos que sean activados por la unión de un agonista (un fármaco que activa un receptor). En la actualidad se entiende que muchos, si no la mayoría, de los receptores de monoaminas GPCR, incluidos los receptores de la serotonina, pueden existir en un estado parcialmente activado en ausencia de sus agonistas endógenos. Esta actividad basal aumentada (actividad constitutiva) puede ser inhibida por los compuestos denominados agonistas inversos. Tanto los agonistas como los agonistas inversos poseen actividad intrínseca en un receptor, en cuanto ellos solos pueden activar o desactivar estas moléculas, respectivamente. Por contraposición, los antagonistas clásicos o neutros compiten contra los agonistas y agonistas inversos por el acceso al receptor, pero no poseen la capacidad intrínseca para inhibir las respuestas basales elevadas o constitutivas del receptor.

Hemos dilucidado un aspecto importante de la función del receptor 5-HT<sub>2A</sub> mediante la aplicación de la Tecnología de Selección y Amplificación del Receptor (R-SAT, por sus siglas en inglés)(Patente de los Estados Unidos 5,707,798, 1998; *Chem Abstr.* 128:111548 (1998) y las citas que allí aparecen), al estudio de la subclase 5-HT<sub>2</sub> de receptores de serotonina. R-SAT es un ensayo fenotípico de la función del receptor que implica la expresión heteróloga de los receptores en fibroblastos de mamíferos. Utilizando esta tecnología fuimos capaces de demostrar que los receptores nativos 5-HT<sub>2A</sub> poseen una importante actividad de receptor constitutiva o independiente del agonista (solicitud de patente de los Estados Unidos N° de serie 60/103,317). Además, evaluando directamente un gran número de compuestos medicinales que actúan a nivel del sistema nervioso central con actividad clínica conocida en una enfermedad neuropsiquiátrica, determinamos que todos los compuestos con eficacia antipsicótica compartieron una propiedad molecular común. Se encontró que casi todos esos compuestos, que son usados por los psiquiatras para tratar la psicosis eran potentes agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub>. Esta correlación clínico-farmacológica única en un solo subtipo de receptor está imponiendo la evidencia de que el agonismo inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub> es un mecanismo molecular de eficacia antipsicótica en los seres humanos.

La caracterización farmacológica detallada de una gran cantidad de compuestos antipsicóticos reveló que poseen una amplia actividad en múltiples subtipos de receptores relacionados. La mayoría de estos compuestos tiene actividad agonista, antagonista competitiva o agonista inversa en múltiples subtipos de receptores monoaminérgicos, incluidos los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Esta amplia actividad es probablemente responsable de los efectos colaterales sedantes, hipotensivos y motores de estos compuestos. Por consiguiente sería de gran ventaja desarrollar compuestos que fueran agonistas inversos selectivos del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, pero que tuvieran poca o ninguna actividad en otros subtipos de receptores de monoaminas, especialmente en los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades humanas (por ejemplo, como antipsicóticos) y pueden evitar los efectos colaterales adversos asociados con interacciones con el receptor no selectivas.

El compuesto de fórmula (I) es activo en los receptores de monoaminas, específicamente en los receptores de serotonina. En una realización, el compuesto actúa como agonista inverso en el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Por lo tanto, los experimentos realizados en células que expresan transitoriamente el fenotipo humano de dicho receptor han demostrado que los compuestos de fórmula general (I) atenúan la señalización de dichos receptores en ausencia de otros ligandos que actúen sobre el receptor. Se ha encontrado por lo tanto que el compuesto posee actividad intrínseca en este receptor y que es capaz de atenuar las respuestas de señalización basal constitutiva, no estimulada por agonistas, que muestra el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. La observación de que el compuesto de fórmula (I) es un agonista inverso también indica que el compuesto tiene la capacidad de antagonizar la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que es mediada por agonistas endógenos o ligandos agonistas exógenos sintéticos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) muestra un grado relativamente alto de selectividad por el subtipo 5-HT<sub>2A</sub> de receptores de serotonina en relación con otros subtipos de la familia de receptores de serotonina (5-HT) así como con relación a otros receptores, muy particularmente los receptores monoaminérgicos acoplados a la proteína G, como los receptores de la dopamina.

El compuesto de fórmula (I) puede por consiguiente ser útil para tratar o aliviar los síntomas de enfermedades asociadas con disfunción, en particular niveles elevados de actividad, especialmente de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, si esta disfunción está asociada con niveles inadecuados de estimulación del receptor o aberraciones fenotípicas.

Otros investigadores han formulado previamente la hipótesis de que ciertas enfermedades neuropsicológicas podrían ser causadas por alteración de los niveles de la actividad constitutiva de los receptores de monoaminas. Dicha actividad constitutiva podría ser modificada poniendo en contacto el receptor pertinente con un agonista inverso sintético. Probando directamente una gran cantidad de medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central con actividad clínica conocida en enfermedades neuropsiquiátricas, determinamos que todos los compuestos con eficacia antipsicótica compartían una propiedad molecular común. Se encontró que casi todos estos compuestos que son utilizados por los psiquiatras para tratar la psicosis son potentes agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub>. Esta correlación impone la evidencia de que el agonismo inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub> es un mecanismo molecular de eficacia antipsicótica en los seres humanos.

La caracterización farmacológica detallada de un gran número de compuestos antipsicóticos en nuestro laboratorio reveló que poseen amplia actividad en muchos subtipos de receptores relacionados. La mayoría de esos compuestos tiene actividad como agonista, antagonista competitivo o agonista inverso en múltiples subtipos de receptores monoaminérgicos incluidos receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Esta amplia actividad es probablemente responsable de los efectos colaterales sedantes, hipotensivos y motores de estos compuestos. En una realización, el compuesto de fórmula (I) posee eficacia, por ejemplo, como un nuevo antipsicótico, pero tendrá menos efectos colaterales o menos severos que los compuestos existentes.

La presente invención habilita un método para inhibir la actividad de un receptor de monoaminas. Este método comprende poner en contacto un receptor de monoaminas o un sistema que contenga dicho receptor, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). De acuerdo con una realización, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina. En una realización, el compuesto es selectivo para la subclase de receptores 5-HT<sub>2A</sub>. En otra realización, el compuesto tiene poca o prácticamente ninguna actividad en otros tipos de receptores, incluidos otros receptores serotoninérgicos y muy especialmente, receptores monoaminérgicos acoplados a proteína G, como los receptores dopaminérgicos.

El sistema que contiene el receptor de monoaminas puede ser, por ejemplo, un sujeto como un mamífero, un ser humano u otro primate. El receptor puede estar ubicado en el sistema nervioso central o periférico, en los glóbulos o las plaquetas.

El sistema también puede ser un modelo experimental *in vivo* o *in vitro*, como un sistema modelo de cultivo celular que exprese un receptor de monoaminas, un extracto de éste sin células que contenga un receptor de monoaminas o un receptor purificado. Ejemplos no limitantes de dichos sistemas son células de cultivo tisular que expresen el receptor o extractos o lisados de éstas. Las células que se pueden usar en el presente método incluyen todas las células capaces de actuar como mediadoras de la transducción de la señal a través de los receptores de monoaminas, especialmente el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ya sea mediante la expresión endógena de este receptor (p. ej., ciertos tipos de líneas de células neuronales, por ejemplo, expresan naturalmente el receptor 5-HT<sub>2A</sub>), o después de la transfección de las células con plásmidos que contengan el gen del receptor. Dichas células son típicamente células de mamíferos (u otras células eucariotas, como células de insectos u oocitos de *Xenopus*), porque las células de los organismos inferiores en general carecen de vías de transducción de señal adecuadas para este propósito. Los ejemplos de células adecuadas incluyen: la línea celular de fibroblasto de ratón NIH 3T3 (ATCC CRL 1658), que responde a receptores 5-HT<sub>2A</sub> transfectados por estimulación del crecimiento; células de RATA 1 (Pace et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 88:7.031-35 (1991)); y células hipofisarias (Vallar et al., *Nature* 330:556-58 (1987)). Otras células de mamíferos útiles para este método incluyen células HEK 293 células CHO y células COS.

La presente invención también habilita métodos para inhibir la actividad de un receptor de monoaminas nativo, mutado o modificado. También se provee de juegos de reactivos para llevar a cabo el mismo. En una realización, la actividad del receptor es una actividad de señalización. En otra realización, la actividad del receptor es la actividad basal constitutiva del receptor.

En una realización, la actividad del receptor es una respuesta, como una respuesta de señalización, a un agonista endógeno, como 5-HT, o a un agonista exógeno, como un fármaco u otro ligando sintético. El compuesto de fórmula (I) pueda actuar como agonista inverso o como antagonista del receptor.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un agonista inverso selectivo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y el compuesto tiene poca actividad o prácticamente ninguna sobre otros receptores serotoninérgicos u otros receptores de monoaminas, como los receptores dopaminérgicos.

La presente invención también habilita un método para inhibir la activación de un receptor de monoaminas que comprende poner en contacto el receptor de monoaminas, o un sistema que contenga dicho receptor, con uno o más compuestos de fórmula (I). La activación del receptor puede ser debida a un agonista exógeno o endógeno, o puede ser la activación constitutiva asociada con un receptor nativo, mutado o modificado. El receptor se puede purificar o estar presente en un sistema *in vitro* o *in vivo*. El receptor también puede estar presente en el sistema nervioso central o periférico, los glóbulos o las plaquetas de un sujeto humano o no humano. También se provee de juegos de reactivos para llevar a cabo el mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es selectivo para la clase 5-HT de receptores de la serotonina, como la subclase 5-HT<sub>2A</sub> de receptores de la serotonina. En otra realización, el compuesto tiene poca o prácticamente ninguna actividad antidopaminérgica.

La presente invención habilita métodos para tratar una enfermedad asociada con un receptor de monoaminas que comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula(I). Una realización habilita métodos para tratar o aliviar enfermedades asociadas con disfunción o estimulación

de formas nativas, mutadas o modificadas de otra manera de los receptores de serotonina centrales, en particular la clase 5-HT de dichos receptores, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un agonista inverso selectivo de fórmula (I) a un huésped que necesita dicho tratamiento. También se provee de juegos de reactivos para llevar a cabo el mismo.

En una realización, el receptor es de la subclase 5-HT<sub>2A</sub>. En una realización, la enfermedad se asocia con disfunción del receptor de serotonina. En otra realización, la enfermedad se asocia con la activación del receptor de serotonina, por ejemplo, con la activación inapropiadamente elevada o constitutiva, con tono serotoninérgico elevado, así como con enfermedades asociadas con funciones celulares secundarias afectadas por dichas patologías.

Ejemplos de enfermedades para las cuales dicho tratamiento que emplea el compuesto de fórmula (I) es útil, incluyen, pero no exclusivamente, enfermedades neuropsiquiátricas como esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos como depresión mayor, trastorno bipolar, depresión con características psicóticas, síndrome de Tourette, psicosis inducidas por fármacos y psicosis secundarias a trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington. Se prevé que el compuesto de fórmula (I), un agonista inverso particularmente selectivo de 5-HT<sub>2A</sub> que tiene poca o ninguna actividad sobre los receptores dopaminérgicos, pueda ser especialmente útil para tratar la esquizofrenia. El tratamiento con el compuesto de fórmula (I) también puede ser útil para tratar migraña, vasoespasmo, hipertensión, varias afecciones tromboticas inclusive infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombotico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombotica, y enfermedad vascular periférica.

En otra realización, la presente invención habilita métodos para tratar o aliviar una enfermedad asociada con funcionamiento inadecuado, disfunción o estimulación de formas nativas, así como mutadas o modificadas de otra manera, de receptores de monoaminas centrales o periféricos; dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un huésped que necesita dicho tratamiento. En una realización, el receptor de monoaminas es un receptor de serotonina del sistema nervioso periférico, los glóbulos o las plaquetas. En algunas realizaciones, el receptor de serotonina es un receptor de la subclase 5-HT<sub>2A</sub>. En otras realizaciones, la enfermedad se asocia con mayor actividad o activación de un receptor de serotonina. También se provee de juegos de reactivos para llevar a cabo el mismo.

Algunas realizaciones también competen al campo de la medicina predictiva en la que la farmacogenómica se usa para hacer pronósticos (predicciones). La farmacogenómica se ocupa de las variaciones hereditarias, clínicamente significativas, en la respuesta a los fármacos debidas a un metabolismo alterado y a una acción anómala de éstos en las personas afectadas. Consulte p. ej., Eichelbaum, *Clin Exp Pharmacol. Physiol.*, 23:983-985 (1996), y Linder, *Clin. Chem.* 43:254-66 (1997). En general, se pueden diferenciar dos tipos de enfermedades farmacogenéticas: enfermedades genéticas transmitidas como un único factor que altera la forma en que los fármacos actúan en el organismo (alteración de la acción del fármaco), y las enfermedades genéticas transmitidas como factores únicos que alteran la manera en que el organismo actúa sobre los fármacos (alteración del metabolismo de los fármacos). Estas enfermedades farmacogenéticas pueden aparecer tan naturalmente como aparecen los polimorfismos.

Un enfoque farmacogenómico para identificar genes que predicen la respuesta a los fármacos, conocido como "asociación en toda la zona del genoma", se basa principalmente en un mapa de alta resolución del genoma humano que consiste en marcadores relacionados genéticamente ya conocidos (p. ej., un mapa del marcador genético "bialélico" que consta de 60.000-100.000 sitios polimorfos o variables en el genoma del ser humano, cada uno de los cuales tiene dos variantes). Un mapa genético con una resolución tan alta se puede comparar con un mapa del genoma de cada uno de un número estadísticamente significativo de pacientes que participen en un ensayo clínico de fase II/III para identificar los marcadores asociados con una respuesta al fármaco o efecto colateral particular observado. Alternativamente, se puede generar un mapa con una resolución tan alta a partir de una combinación de aproximadamente diez millones de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) conocidos del genoma humano. Según se usa en este documento, un "SNP" es una alteración común que se produce en una única base nucleotídica en un tramo de ADN. Por ejemplo, un SNP se puede producir una vez cada 1000 bases de ADN. Un SNP puede estar involucrado en una enfermedad; sin embargo, la gran mayoría puede no estar asociada con una enfermedad. Dado un mapa genético basado en la presencia de dichos SNP, los individuos se pueden agrupar en categorías genéticas según un patrón particular de SNP en sus genomas, de tal manera que los regímenes de tratamiento se puedan adaptar a grupos de individuos genéticamente semejantes, teniendo en cuenta los rasgos que pueden ser comunes entre dichos individuos genéticamente semejantes.

Alternativamente, se puede utilizar un método denominado "enfoque del gen candidato" para identificar los genes que predicen la respuesta al fármaco. De acuerdo con este método, si se conoce un gen que codifica la diana de un fármaco (por ejemplo, una proteína o un receptor de la presente invención), todas las variantes comunes de ese gen se pueden identificar fácilmente en la población y se puede determinar si teniendo una versión del gen frente a otra se asocia con una respuesta particular al fármaco.

Alternativamente, se puede utilizar un método denominado "perfilamiento de la expresión genética", para identificar los genes que predicen la respuesta al fármaco. Por ejemplo, la expresión genética de un animal al que se administró un fármaco (por ejemplo, una molécula o un modulador de la presente invención) puede dar una indicación de si se han encendido las vías genéticas relacionadas con la toxicidad.

5 La información generada a partir de más de uno de los enfoques farmacogenómicos antes mencionados se puede usar para determinar los regímenes de dosificación y de tratamiento adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo. Este conocimiento, cuando se aplica a la dosificación o la selección de fármacos, puede evitar reacciones adversas o fracasos terapéuticos y por lo tanto mejorar la eficiencia terapéutica o profiláctica cuando se trata a un sujeto con una molécula o modulador de la invención, como un modulador identificado por uno de los ensayos de cribado de los ejemplos descritos aquí. Según hemos descrito previamente, este enfoque también se puede usar para identificar nuevos receptores candidatos u otros genes adecuados para la caracterización farmacológica posterior in vitro e in vivo.

15 En consecuencia, una realización habilita métodos y juegos de reactivos para identificar un polimorfismo genético que predispone a un sujeto a ser sensible al compuesto de fórmula (I). El método comprende la administración a un sujeto de una cantidad eficaz del compuesto, la identificación de un sujeto sensible que tenga una enfermedad asociada con un receptor de monoaminas, mejorada, y la identificación de un polimorfismo genético en el sujeto sensible, donde el polimorfismo genético predispone al sujeto a ser sensible al compuesto. Se prevé que este método pueda ser útil tanto para predecir qué individuos son sensibles a los efectos terapéuticos del compuesto como también para predecir cuáles tienen probabilidad de experimentar efectos colaterales adversos. Este enfoque puede ser útil para identificar, por ejemplo, los polimorfismos en un receptor de serotonina que conducen a la activación constitutiva y que por lo tanto son susceptibles de tratamiento con un agonista inverso. Además, este método puede ser útil para identificar los polimorfismos que provocan una alteración del metabolismo de los fármacos que genere subproductos tóxicos en el organismo. Un mecanismo como éste fue implicado en efectos colaterales raros pero potencialmente mortales del antipsicótico atípico clozapina.

25 En una realización relacionada, se habilita un método para la identificación de un sujeto adecuado para el tratamiento con el compuesto de fórmula (I). De acuerdo con el método, se detecta la presencia de un polimorfismo que predispone al sujeto a ser sensible al compuesto, donde la presencia del polimorfismo indica que el sujeto es adecuado para el tratamiento. También se provee de juegos de reactivos para llevar a cabo el mismo.

30 El compuesto de fórmula (I) muestra preferentemente actividad de agonista inverso selectivo por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Dicha actividad se define por la capacidad del ligando de atenuar o abolir la actividad de señalización constitutiva de este receptor. Selectividad en el presente contexto se entiende como una propiedad de un compuesto de la invención mediante la cual una cantidad de compuesto que tiene efectivamente actividad agonista inversa en el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, y de ese modo disminuye su actividad, causa poca o ninguna actividad agonista inversa o antagonista en otros receptores, relacionados o no relacionados. En particular, se encontró que sorprendentemente el compuesto de fórmula (I) no interactúa fuertemente con otros receptores de serotonina (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6 y 7) a concentraciones a las que la señalización del receptor 5-HT<sub>2A</sub> es fuerte o completamente inhibida. En una realización, el compuesto también es selectivo con respecto a otros receptores de unión a monoaminas, como los receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos y muscarínicos.

40 Una realización de la presente invención habilita un método para aliviar o tratar una enfermedad en la que la modificación de la actividad del receptor de monoaminas, en particular la actividad del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub>, tiene un efecto beneficioso, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Dichas enfermedades o afecciones pueden surgir, por ejemplo, de la estimulación o activación inadecuadas de los receptores serotoninérgicos. Se prevé que utilizando un compuesto que se sea selectivo para un subtipo particular de receptor de serotonina, en particular el 5-HT<sub>2A</sub>, se puedan evitar en gran medida los problemas de efectos colaterales adversos, como los efectos extrapiramidales, observados con los fármacos antipsicóticos conocidos.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" según se usa en este documento significa una cantidad de un principio activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que el investigador, veterinario, médico u otro clínico está buscando, que incluye el alivio, el mejoramiento o la disminución de los síntomas de la enfermedad que está siendo tratada, o que previene o retarda el progreso de la enfermedad o el aumento de los síntomas.

50 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis fraccionadas, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. Además, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, por vía transdérmica, usando las formas transdérmicas de parches cutáneos bien conocidos por los expertos en la materia, mediante bombas implantables; o por cualquier otro medio adecuado de administración. Para ser

administrado en forma de un sistema de liberación transdérmica, por ejemplo, la administración de la dosis deberá, por supuesto, ser continua en vez de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

5 El régimen de dosificación para el compuesto de fórmula (I) se selecciona de acuerdo con una serie de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el género y la enfermedad del paciente; la gravedad de la enfermedad a tratar; la vía de administración; el funcionamiento renal y hepático del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario con la capacitación corriente puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco, necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad o el trastorno que se está tratando.

10 Para la administración oral, las composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I) se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0 o 50.0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente que se va a tratar. En una realización, una dosis unitaria contiene entre 0.001 mg y 50 mg de principio activo. En otra realización, una dosis unitaria contiene entre 1 mg y 10 mg de principio activo.

15 El compuesto de fórmula (I) se puede usar solo a las dosis adecuadas definidas por las pruebas de rutina para obtener el efecto farmacológico óptimo sobre un receptor monoaminérgico, en particular el subtipo de receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub>, que al mismo tiempo reduzcan al mínimo cualquier potencial efecto tóxico o indeseado por alguna otra razón. Además, en algunos casos puede ser aconsejable la coadministración o la administración secuencial de otros agentes que mejoren el efecto del compuesto.

20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se puede combinar con otro agente terapéutico. Otros agentes terapéuticos pueden ser: levodopa (SINEMET™, SINEMET-CR™), bromocriptina (PARLODEL™), pergolida (PERMAX™), sulfato de efedrina (EPHEDRINE™), pemolina (CYLERT™), mazindol (SANOREX™), d,1- $\alpha$ -metilfenetilamina (ADDERALL™), fenidato de metilo (RITALIN™), pramipexol (MIRAPEX™), modafinilo (PROVIGIL™) y ropinirol (REQUIP™), un antidiscinético, un antidistónico, un antimioclónico, un antitemblor o un antipsicótico. En algunas realizaciones, el antidiscinético se selecciona entre baclofeno (Lioresal™), toxina botulínica (Botox™), clonazepam (Klonopin™) o diazepam (Valium™). En algunas realizaciones, el antidistónico, antimioclónico o antitemblor se selecciona entre baclofeno (LIORESAL™), toxina botulínica (BOTOX™), clonazepam (KLONOPIN™) y diazepam (VALIUM™). En algunas realizaciones, el antipsicótico se selecciona entre clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol o sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona).

35 Las propiedades farmacológicas y la selectividad del compuesto de fórmula (I) por subtipos específicos de receptores serotoninérgicos se pueden demostrar por una serie de métodos de ensayo diferentes que usan subtipos de receptores recombinantes, preferentemente receptores humanos si estos están disponibles, p. ej., ensayos convencionales de segundo mensajero o ensayos de unión. Un sistema de ensayo funcional particularmente conveniente es el ensayo de selección y amplificación del receptor divulgado en la Patente de los Estados Unidos N° 5,707,798, que describe un método de cribado de compuestos bioactivos que utiliza la capacidad de las células transinfectadas con ADN del receptor, p. ej., que codifican los diferentes subtipos serotoninérgicos, para amplificarse en presencia de un ligando del receptor. La amplificación celular se detecta como mayores niveles de un marcador que también es expresado por las células.

45 Tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos

50 En una realización, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solo o en combinación con otros antipsicóticos, particularmente aquellos con propiedades de antagonistas de la dopamina, se usan para tratar diversas enfermedades neuropsiquiátricas humanas que incluyen esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía o depresión psicótica. Específicamente, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales puede mejorar los síntomas psicóticos (sensación de ser controlado por fuerzas externas, oír, ver, oler, o sentir cosas que no están allí, alucinaciones y creencias fuera de lo normal, impresiones erróneas), los síntomas negativos (pérdida del comportamiento normal que incluye cansancio, pérdida de la concentración y falta de energía y motivación) y la función cognitiva en pacientes psicóticos, cuando se usa solo o en combinación con otros antipsicóticos. Estos agentes también reducen los efectos colaterales asociados con el uso de antipsicóticos existentes y reducen la dosis necesaria del agente existente para lograr la eficacia antipsicótica. Específicamente, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales solo o en combinación con antipsicóticos existentes se puede usar para controlar la conducta y las manifestaciones neuropsiquiátricas presentes en todas estas enfermedades. En algunas realizaciones, se usan composiciones farmacéuticas compuestas por una combinación del compuesto de fórmula (I) y antipsicóticos existentes.

60 Los trastornos neuropsiquiátricos asociados con psicosis afectan a una gran proporción de la población humana. La psicosis aparece como un síntoma dominante en varios trastornos incluidos esquizofrenia, estados esquizoafectivos,

manía y depresión psicótica, entre otros. Las opciones actuales de tratamiento implican fundamentalmente farmacoterapia con una clase de fármacos conocidos como antipsicóticos. Los antipsicóticos son eficaces para mejorar la sintomatología positiva de esos trastornos, pero frecuentemente no mejoran y pueden incluso empeorar los síntomas negativos y cognitivos. Efectos colaterales importantes que limitan el tratamiento son comunes con el uso de antipsicóticos.

Los fármacos que poseen propiedades antipsicóticas se han usado clínicamente desde los primeros años de la década de 1950. Los fármacos antipsicóticos son ampliamente prescritos para tratar síntomas psicóticos independientemente de su etiología. Sin embargo, el uso clínico de estos compuestos es limitado debido a sus perfiles de efectos colaterales. Casi todos los compuestos "típicos" o de primera generación tienen efectos adversos importantes sobre la función motora humana. Estos efectos colaterales "extrapiramidales", denominados así por sus efectos sobre los sistemas motores humanos, pueden ser tanto agudos como crónicos. Los efectos agudos incluyen reacciones distónicas y un síndrome maligno neuroléptico raro pero potencialmente mortal. Los efectos colaterales crónicos incluyen acatisias, temblores y discinesia tardía. Debido en gran parte a esos efectos colaterales incapacitantes, el desarrollo de fármacos antipsicóticos se ha enfocado en agentes "atípicos" más nuevos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, arapiprazol) que parecen menor propensión a inducir efectos adversos motores. Estos fármacos antipsicóticos "atípicos" más nuevos, sin embargo, tienen otros efectos colaterales limitantes, que incluyen inducción de anomalías cardiovasculares, sedación extrema, obesidad mórbida, diabetes tipo II, discrasias sanguíneas y pancreatitis, entre otros.

Si bien los mecanismos moleculares precisos que actúan de mediadores de la acción de los fármacos antipsicóticos no han sido elucidados todavía, se ha demostrado, tanto por métodos in vitro como in vivo, que los fármacos antipsicóticos interactúan con una gran cantidad de receptores de neurotransmisores monoaminérgicos centrales, incluidos los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. Es probable que los efectos terapéuticos y adversos de estos fármacos sean separables y que sean mediados por diferentes subtipos de receptores.

En la actualidad, se piensa que los fármacos antipsicóticos reducen los síntomas positivos de estos trastornos bloqueando los receptores D2 de la dopamina. Esto se basa en la observación de que todos esos fármacos antipsicóticos tienen una afinidad razonable por este receptor in vitro, y que existe una correlación entre su potencia para bloquear los receptores D2 y su capacidad para reducir los síntomas positivos de esos trastornos. Lamentablemente, es probable que el antagonismo de los receptores D2 de la dopamina también actúe como mediador de los efectos colaterales extrapiramidales incapacitantes.

La única otra interacción con el receptor congruente que estos fármacos presentan como clase, es el agonismo inverso de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> que sugiere que el agonismo inverso de esos receptores es un mecanismo molecular alternativo que les confiere eficacia antipsicótica. Esta teoría es respaldada por varias observaciones clínicas y científicas básicas con respecto a los sistemas serotoninérgicos y al receptor 5-HT<sub>2A</sub> en particular (patente de los Estados Unidos N° 6,358,698).

No obstante, casi todos los agentes antipsicóticos conocidos carecen de especificidad en su mecanismo de acción. Además de poseer actividad en los receptores D2 de la dopamina y en los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, estos fármacos como clase tienen múltiples interacciones farmacológicamente relevantes con proteínas neuronales fundamentales que incluyen una cantidad de receptores de la superficie celular, canales iónicos y transportadores de recaptación. Esta falta de especificidad fármaco-diana es posible que contribuya a la multiplicidad de efectos adversos asociados con el uso de los antipsicóticos existentes.

Estas observaciones resaltan la necesidad de desarrollar nuevos regímenes terapéuticos que sean diseñados específicamente no sólo para demostrar eficacia contra esos síntomas incapacitantes particulares sino que también posean tolerabilidad en esas poblaciones específicas de pacientes. Esto se puede lograr mejorando la selectividad de las interacciones fármaco-diana de los nuevos agentes terapéuticos. Específicamente, se desea el desarrollo de agentes con nuevos mecanismos de acción que eviten las dificultades conocidas asociadas con los agentes existentes. Además, una mejor selectividad evita los efectos adversos conocidos asociados con interacciones fuera del objetivo que no son eficaces. Por ejemplo muchos antipsicóticos poseen interacciones de gran afinidad con los receptores H<sub>1</sub>. El antagonismo de H<sub>1</sub> se asocia con sedación. Por otra parte, otros antipsicóticos tienen interacciones de afinidad con receptores alfa. El antagonismo de los receptores alfa-1 se asocia con ortostasis. Las mejoras en la eficacia terapéutica y la seguridad también se pueden lograr combinando dos o más agentes cada uno con interacciones selectivas con la diana para obtener beneficios aditivos o sinérgicos. Específicamente, combinando un fármaco que actúa específicamente con los receptores D2 como antagonista y un fármaco de fórmula (I) que interactúa específicamente con los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> como antagonista o agonista inverso, se puede evitar la multitud de interacciones fuera del objetivo de los antipsicóticos existentes.

En una realización, los agonistas inversos de los receptores 2A y/o 2C de la serotonina se usan para tratar diversas enfermedades neuropsiquiátricas humanas por ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía,

alteraciones de la conducta asociadas con demencia y depresión psicótica. Por ejemplo, los compuestos dados a conocer en este documento son útiles para reducir los síntomas positivos, mejorar los síntomas negativos y potenciar la función cognitiva en pacientes con ciertas enfermedades neuropsiquiátricas.

5 Los antipsicóticos y los antagonistas de los receptores de dopamina pueden ser eficaces para mejorar los síntomas positivos en la esquizofrenia y enfermedades relacionadas. Desafortunadamente, muchos de estos compuestos empeoran significativamente la función motora y aumentan los síntomas negativos o dejan esos y otros síntomas sin tratar en esos pacientes. Los datos bioquímicos y farmacológicos respaldan la hipótesis de que la potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica puede ser fisiopatológicamente importante en la aparición de esos efectos indeseados y a la inversa, el bloqueo de la neurotransmisión serotoninérgica puede reducir los efectos colaterales asociados con la farmacoterapia con antipsicóticos. Sin estar sujetos a esta teoría, el compuesto de fórmula (I) se seleccionó para hacer uso de la relación entre la actividad serotoninérgica y los efectos limitantes asociados con la terapia antipsicótica.

15 El haloperidol es un antipsicótico típico con especificidad como antagonista del receptor D2. Este compuesto se usa comúnmente para tratar los síntomas positivos asociados con exacerbaciones agudas de la esquizofrenia. Lamentablemente, el uso de este compuesto se asocia con una gran cantidad de efectos colaterales motores indeseados, que incluyen acatisia, parkinsonismo, discinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. Este compuesto tampoco altera ni empeora los síntomas negativos y la función cognitiva en esos pacientes.

20 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar muchos efectos colaterales que surgen por la terapia antipsicótica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede ser útil para el tratamiento de efectos colaterales motores de otros agentes antipsicóticos como el haloperidol. En una realización, el compuesto de fórmula (I) se usa para el tratamiento de efectos colaterales motores asociados al tratamiento con haloperidol.

25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se puede usar profilácticamente cuando, por ejemplo, se considera necesario para iniciar un tratamiento con haloperidol que se teme que pueda desarrollar deficiencias motoras.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar la psicosis como monoterapia o como auxiliar de medicamentos para prevenir o tratar los efectos colaterales de los fármacos antipsicóticos causados por el medicamento. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar en combinación con otros compuestos, que también reduzcan los efectos colaterales de los fármacos antipsicóticos.

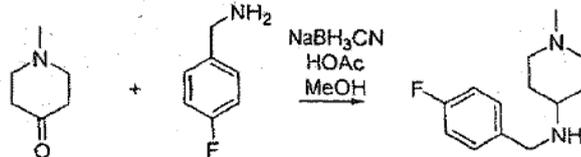
35 En una realización, el compuesto de fórmula (I) se puede usar para tratar los síntomas negativos de ciertas enfermedades neuropsiquiátricas inclusive esquizofrenia, como monoterapia o como auxiliar de medicamentos utilizados para tratar los síntomas positivos de estas enfermedades.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) también se puede usar para mejorar la función cognitiva en ciertas enfermedades neuropsiquiátricas inclusive esquizofrenia, como monoterapia o como auxiliar de medicamentos utilizados para tratar los síntomas positivos de estas enfermedades.

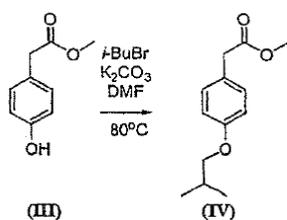
#### Métodos de preparación

45 El compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar por los métodos que se describen a continuación, o por modificación de estos métodos. Las formas de modificar la metodología incluyen, entre otras, modificar la temperatura, el solvente, los reactivos, etc.

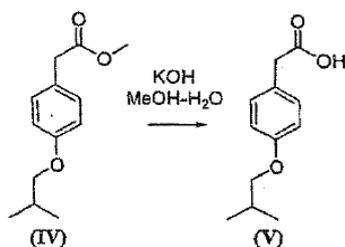
El primer paso de la síntesis, que se ilustra a continuación, se lleva a cabo en presencia de ácido acético,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  y metanol para producir el compuesto de fórmula (II).



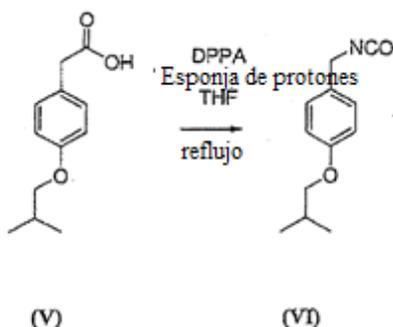
50 El compuesto de fórmula (IV) se puede sintetizar mediante tratamiento del compuesto de fórmula (III) con bromuro de isobutilo y carbonato de potasio en dimetilformamida (DMF) a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ .



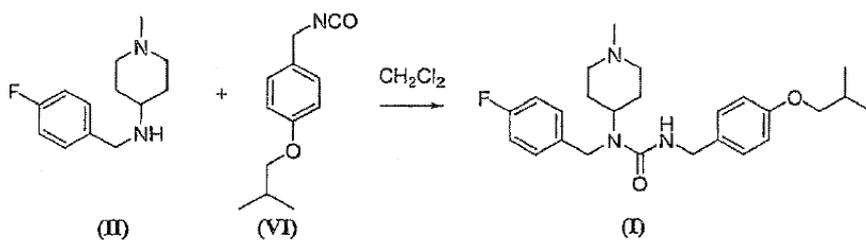
El compuesto de fórmula (IV) se puede convertir en el compuesto de fórmula (V) mediante reacción con hidróxido de potasio en metanol/agua:



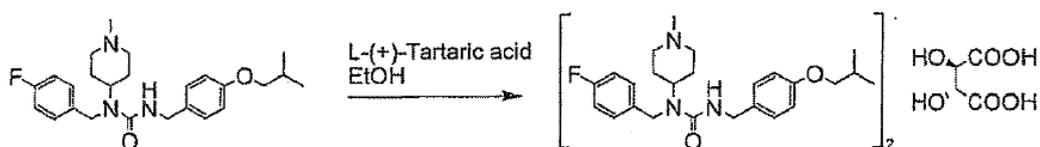
El compuesto de fórmula (V) se calienta a reflujo con difenilfosfonilazida (DPPA) en una esponja de protones en tetrahidrofurano (THF) para producir el compuesto de fórmula (VI):



Finalmente, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VI) en cloruro de metileno produce el compuesto de fórmula (I):



La sal de tartrato del compuesto de fórmula (I) se puede producir mezclando con ácido L (+) tartárico en etanol:



### Ejemplos

Los ejemplos siguientes se exponen para ilustrar algunas de las realizaciones dadas a conocer en este documento.

## Ejemplo 1 - Estudios con agonistas

La enfermedad de Parkinson se maneja típicamente usando agonistas de la dopamina de acción directa. Los ejemplos de esta clase de compuestos incluyen pergolida, bromocriptina, pramipexol y ropinirol. Se cree que estos fármacos son eficaces debido a su actividad agonista en los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> ubicados en las regiones estriatal y prosencefálica. Esta actividad puede compensar la pérdida progresiva de la innervación dopaminérgica prosencefálica que caracteriza a la EP. Sin embargo, estos fármacos no son específicos para esos receptores dopaminérgicos y también poseen una potente actividad agonista en otros receptores, incluidos los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>. Usando un ensayo funcional in vitro fisiológicamente predictivo, se muestra a continuación que pergolida, lisurida y bromocriptina presentan potencias agonistas en los receptores 5HT<sub>2A</sub> humanos que son equivalentes a las observadas en el receptor D<sub>2</sub> humano. (Figuras 1A y 1B, y Tabla 1).

Usando el ensayo R-SAT, se estudió la actividad de los compuestos dopaminérgicos comunes frente a los tipos de receptores de dopamina y serotonina. (Véanse las patentes de los Estados Unidos N° 5,912,132 y 5,955,281). En la figura 1, se graficaron los datos como porcentaje de la respuesta agonista determinada para un agonista total como referencia (100%) en función de la concentración del fármaco. El agonista total de referencia utilizado para el receptor D<sub>2</sub> fue quinpirol, en tanto para el receptor 5HT<sub>2A</sub> se usó serotonina. Los compuestos analizados incluyen dopamina (cuadrados rellenos), quinpirol (círculos rellenos), lisurida (triángulos rellenos), bromocriptina (diamante rellenos), serotonina (cuadrados abiertos) y pergolida (triángulos invertidos rellenos). Se determinaron las potencias de las curvas representativas dosis-respuesta usando receptores D<sub>2</sub> de dopamina y se muestran en la figura 1A; (pergolida - 0.21 nM, dopamina - 8.0 nM, lisurida - 0.023 nM, quinpirol - 3.3 nM, bromocriptina - 0.43 nM y serotonina - sin respuesta). La figura 1B muestra la potencia del compuesto frente al receptor 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina; (dopamina - sin respuesta, quinpirol - 174 nM, lisurida - 0.028 nM, bromocriptina - 2.7 nM, serotonina - 33 nM y pergolida - 0.22 nM).

Debido a que estos fármacos se administran en la clínica para lograr la ocupación del receptor D<sub>2</sub>, estos datos argumentan que los agonistas de la dopamina de acción directa también se comportan como agonistas del receptor 5HT<sub>2A</sub> in vivo cuando se los administra en dosis terapéuticas a pacientes con EP.

Tabla 1

Actividad agonista de los agentes dopaminérgicos usados en la EP en el receptor de serotonina

| Fármaco       | Dopamina D <sub>2</sub> | Serotonina 2A  | Serotonina 2C |
|---------------|-------------------------|----------------|---------------|
| Dopamina      | 8.40 +/- 0.32           | NA             | NA            |
| Serotonina    | NA                      | 7.73 +/- 0.04  | 7.29 +/- 0.10 |
| Lisurida      | 11.00 +/- 0.36          | 10.65 +/- 0.10 | 7.61 +/- 0.13 |
| Pergolida     | 9.45 +/- 0.06           | 8.05 +/- 0.22  | 6.66 +/- 0.08 |
| Bromocriptina | 9.30 +/- 0.31           | 8.75 +/- 0.14  | 5.80 +/- 0.05 |
| Ropinirol     | 8.19 +/- 0.58           | 6.85 +/- 0.77  | NT            |
| Pramipexol    | 8.15 +/- 0.38           | 5.93 +/- 0.74  | NT            |
| Apomorfina    | 6.24 +/- 0.11           | NA             | NA            |

Los datos provienen de ensayos R-SAT. Según se muestra, todos los compuestos mostraron eficacia agonista relativamente total (>75%). Los datos se informan como valores de  $-\text{Log}(EC_{50}) \pm$  la desviación estándar de tres a ocho determinaciones diferentes. Para estos estudios se utilizaron la isoforma VGV del receptor 5HT<sub>2C</sub> y la forma corta del receptor D<sub>2</sub>. NA indica sin actividad, NT indica que no fue analizado.

La actividad agonista de estos agentes antiparkinsonianos en los receptores 5HT<sub>2A/C</sub> humanos tiene particulares consecuencias para la generación y el tratamiento de las alucinaciones y la psicosis humanas. El hecho de que ciertos compuestos químicos naturales y sintéticos puedan inducir estados alucinatorios en humanos dio lugar a investigaciones detalladas de los mecanismos de acción de esos fármacos alucinógenos o psicoticomiméticos. Esos esfuerzos involucraron una serie de actividades moleculares de esas clases de fármacos como importantes para su capacidad de inducir alucinaciones, particularmente alucinaciones visuales, en individuos sanos normales. Los alucinógenos pertenecen a dos clases químicas diferentes, las feniletanolaminas y las triptaminas sustituidas, ambas relacionadas estructuralmente a la serotonina. Muchos estudios in vitro, que utilizan técnicas de unión a radioligandos, así como ensayos farmacológicos funcionales, han demostrado repetidamente que esos fármacos son potentes agonistas de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> (5). Estudios in vivo más recientes, en los cuales se administra el alucinógeno MDMA (éxtasis) a voluntarios normales y después se les evalúa la respuesta clínica, así como mediciones anatómicas de la activación cerebral usando tecnologías de neuroimagenología funcional, demostraron que las actividades psicométricas y farmacológicas de los alucinógenos pueden ser bloqueadas por fármacos antipsicóticos así como por el compuesto ketanserina (6,7). Estos fármacos comparten una propiedad molecular común, el agonismo inverso del receptor 5HT<sub>2A</sub>.

## Ejemplo 2 - Estudios con agonistas inversos

Una vez que se desarrollaron los síntomas motores y neuropsiquiátricos inducidos por el tratamiento en los pacientes con EP, existen pocas opciones terapéuticas viables para manejar estas alteraciones. Las estrategias de tratamiento difieren para esas dos clases de síntomas, pero un método uniformemente eficaz desde el punto de vista clínico aunque no muy bien tolerado, implica el uso de antipsicóticos. Se sabe que los antipsicóticos poseen alta afinidad por la subclase D<sub>2</sub> de receptores de la dopamina y el antagonismo neutro de esos receptores es la base de la eficacia terapéutica de esos fármacos en la psicosis humana. Además del antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina, esos agentes poseen un amplio rango de otras potentes actividades farmacológicamente importantes en muchos de los otros subtipos de receptores monoaminérgicos incluidos los receptores de serotonina, adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos. De esas otras acciones moleculares, las interacciones con el receptor 5HT<sub>2A</sub> han sido objeto de estudio. Que los antipsicóticos tienen gran afinidad por muchos subtipos de receptores, incluidos los receptores de serotonina 2, fue demostrado por la aplicación de técnicas de unión a radioligandos (8). Las metodologías usadas para documentar esto no pueden definir la naturaleza de la interacción entre un antipsicótico y un determinado receptor. Por ejemplo, los métodos son incapaces de distinguir si un fármaco posee actividad intrínseca positiva (agonista) o negativa (agonista inverso), o si carece de actividad intrínseca y funciona como un antagonista neutro. Recientemente, se realizó el perfil de esta clase de fármacos usando un ensayo funcional que puede discriminar la naturaleza del mecanismo de la interacción fármaco-diana (9).

Este enfoque reveló una serie de aspectos nuevos de la acción de los fármacos antipsicóticos (véase la patente de los Estados Unidos N° 6,358,698). Confirmó que esos fármacos como clase poseen una potente actividad antagonista neutra en el receptor D<sub>2</sub>. De manera importante, también reveló que casi todos los fármacos antipsicóticos, con excepción de las benzamidas sustituidas, poseen una potente actividad intrínseca negativa (agonismo inverso) en el receptor 5HT<sub>2A</sub>. Esos esfuerzos identificaron la actividad agonista inversa en el receptor 5HT<sub>2A</sub> como un componente molecular fundamental de la acción del fármaco antipsicótico, y sugieren que los compuestos que son agonistas inversos selectivos del receptor 5HT<sub>2A</sub> pueden tener eficacia antipsicótica, incluso en ausencia de actividad en el receptor D<sub>2</sub>.

Ninguno de los antipsicóticos típicos anteriores, ejemplificados por el haloperidol, puede ser administrado a pacientes con EP debido al grave empeoramiento de sus estados motores. El desarrollo más reciente de agentes atípicos más nuevos, a saber aquellos con menor propensión (pero claramente no ausente) a inducir efectos colaterales motores, sugiere que quizás esos agentes podrían ser usados en pacientes con EP para controlar la discinesia y las alucinaciones. Desafortunadamente, la mayoría de esos agentes no son tolerados por los pacientes con EP por el efecto secundario de empeoramiento de la función motora (10). De los agentes típicos, sólo uno, la clozapina, demostró ser eficaz para tratar esos efectos colaterales adversos inducidos por el tratamiento en pacientes con EP sin perjudicar las habilidades motoras. Como tal, una mayor comprensión del perfil molecular in vitro de la clozapina puede permitir formarse una idea del diseño de nuevos agentes para estas indicaciones difíciles de tratar.

La demostración de que la clozapina es tolerada por los pacientes con EP proviene de estudios sobre psicosis inducida por el tratamiento. Dos ensayos clínicos bien diseñados, a dobles ciegas, controlados con placebo demostraron que la clozapina es eficaz en pacientes psicóticos con EP, y no empeora el parkinsonismo a dosis en el rango de 25-35 mg/día (11,12). De manera similar, dos estudios abiertos de clozapina en discinesias inducidas por L-dopa y apomorfina también demostraron eficacia y tolerabilidad de bajas dosis de clozapina, del orden de 50-100 mg/día en esos pacientes (13,14). Las dosis usadas en esos pacientes con EP son mucho menores que las del rango típico de 600-900 mg/día de las dosis usadas en el tratamiento de esquizofrenia resistente. Acorde con esta menor dosificación, la concentración plasmática de clozapina en pacientes con EP con psicosis varía entre 4.5 y 16.1 ng/ml (15). Esto es impresionantemente menor que la concentración sérica promedio  $\geq 250$  ng/ml que se asocia con respuesta terapéutica en pacientes con esquizofrenia resistente.

No es sorprendente que la administración de una baja dosis de clozapina, y la concentración plasmática acorde obtenida con esas dosis, estén muy por debajo de las necesarias para la ocupación del receptor D<sub>2</sub>, lo que proporciona una comprensión mecanicista de por qué esas dosis son toleradas con respecto a la sensibilidad motora en esos pacientes. (Estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes esquizofrénicos definieron las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de la clozapina que son necesarias para generar una alta ocupación de los receptores D<sub>2</sub> de dopamina estriatales). Estos datos también sostienen la opinión de que la eficacia en la discinesia y la psicosis es mediada por uno o más de los receptores que no son D<sub>2</sub>, que son la diana de este fármaco. Puesto que el rango de valores de las potencias de los receptores, determinadas por ensayos farmacológicos in vitro, ha demostrado repetidamente ser un predictor confiable de la acción del receptor in vivo, se prevería que los sitios receptores para los cuales la clozapina presenta una mayor potencia que los receptores D<sub>2</sub> mediaran potencialmente su eficacia clínica en esta indicación. La realización de un perfil funcional detallado de la clozapina frente a más de 30 de los subtipos de receptores monoaminérgicos conocidos ha identificado sólo cinco sitios con mayor afinidad que los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina, los receptores de histamina H<sub>1</sub>, muscarínico m<sub>1</sub> y m<sub>4</sub>, y serotonina 2A, 2B, y 6. La tabla 2 presenta las potencias absoluta y relativa de la clozapina en algunos de

estos receptores de monoaminas diana, determinadas por el ensayo R-SAT fisiológicamente predictivo in vitro. Estos datos sugieren que a la dosis clínica y las concentraciones séricas de clozapina observadas en la EP, dos sitios receptores se ocupan preferencialmente, los receptores de histamina H<sub>1</sub> y 5HT<sub>2A</sub>.

5 A la inversa, las concentraciones plasmáticas alcanzadas con 50 mg/día de clozapina producen una ocupación total de los receptores 5HT<sub>2A</sub> corticales, y la extrapolación de las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes con EP tratados por psicosis sugieren ocupación casi completa de los receptores 5HT<sub>2A</sub> también a esas dosis (16). Si bien la ocupación central de los receptores 5HT<sub>2A</sub>, asociada con actividad intrínseca negativa, puede mediar la eficacia en esos estados, se sabe que la ocupación central de los receptores de histamina H<sub>1</sub> causa sedación, un efecto que se observó en la mayoría de los pacientes con EP tratados con dosis bajas de clozapina. Considerados en conjunto estos datos sugieren que la clozapina actúa fundamentalmente como agonista inverso del receptor 5HT<sub>2A</sub> en este escenario clínico.

Tabla 2

Potencias de la clozapina como antagonista y agonista inverso en los receptores de monoamina

|   | D <sub>2</sub> | 5HT <sub>2A</sub> | 5HT <sub>2B</sub> | 5HT <sub>2C</sub> | H <sub>1</sub> |
|---|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Relación entre Clozapina y D <sub>2</sub> | 72 +/- 56      | 6.4 +/- 1.0       | 20 +/- 9          | 250 +/- 60        | 0.40 +/- 0.07  |
|   |                | 11                | 3.6               |                   | 0.3            |
|   |                |                   |                   |                   | 180            |

Los datos provienen de (9) y se informan como valores K<sub>i</sub> para el receptor D<sub>2</sub> determinados como antagonista competitivo, y los valores de EC<sub>50</sub> para los restantes receptores determinados como agonista inverso, en unidades nanomolar +/- desviación estándar de tres a ocho determinaciones separadas.

Evidencia del comportamiento farmacológico

25 La sal de tartrato del compuesto N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida (compuesto de fórmula (I)), es un agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub> potente, selectivo y disponible por vía oral. El compuesto de fórmula (I) también posee menos potencia como agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2C</sub> y carece de actividad intrínseca en los subtipos de receptores monoaminérgicos restantes. Quizás muy notablemente, el compuesto de fórmula (I) carece de actividad en los subtipos de receptores de dopamina. (Véase la patente de los Estados Unidos número de serie 09/800,096). Un extenso trazado del perfil de comportamiento farmacológico de este agente, inclusive modelos pre clínicos de acciones antipsicóticas y antidisicinéticas del fármaco, respaldan el uso terapéutico del compuesto de fórmula (I) en la enfermedad de Parkinson y enfermedades neurodegenerativas humanas relacionadas.

35 Ejemplo 3 - Estudios en animales

Para determinar la posible actividad antipsicótica in vivo, estudiamos el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia en humanos. Compuesto de fórmula (I) atenúa la hiperactividad inducida por el antagonista no competitivo N-metil-d-aspartato (NMDA) MK-801 (dizocilpina) con una dosis eficaz mínima de 1 mg/kg s.c. (FIG. 2A), y 10 mg/kg p.o. (FIG. 2B). El compuesto de fórmula (I) también redujo el desplazamiento espontáneo a 3 mg/kg y dosis s.c. mayores (FIG. 2A), y a dosis orales entre 10 y 100 mg/kg (FIG. 2B). En las figuras 2A y 2B, los asteriscos indican significancia estadística (p<0.05) en comparación con el control de vehículo respectivo. La inhibición de MK-801 es una propiedad compartida por la mayoría de los agentes antipsicóticos atípicos, y después de la administración i.p., el compuesto de fórmula (I) atenuó la hiperactividad de MK-801 a 1 mg/kg, de manera similar al antipsicótico atípico clozapina

Ejemplo 4 - Estudios en primates

50 Para determinar la posible actividad antidisicinética in vivo, estudiamos el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia en humanos. El uso de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) para inducir parkinsonismo en monos, asociado con la administración prolongada de L-dopa induce discinesias graves. Se encontró que el compuesto de fórmula (I), cuando se administra por vía s.c., a primates discinéticos disminuye significativamente las discinesias inducidas por L-dopa de manera dependiente de la dosis según se determina por la reducción de los movimientos discinéticos observables clasificados como un porcentaje de los presentes en animales a los que se les inyectó placebo (Figura 3).

## Ejemplo 5 - Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con antagonistas de los receptores 5HT2A/C de serotonina

El presente ejemplo demuestra que el bloqueo de los receptores 5HT2A/C con el compuesto de fórmula (I) en pacientes con Parkinson reduce las discinesias y las fluctuaciones en la respuesta motora asociadas con levodopa. Además, se demuestra que el compuesto de fórmula (I) es seguro y tolerable a las dosis eficaces y potencia los efectos beneficiosos de la levodopa en los síntomas de Parkinson.

El compuesto de fórmula (I) se administra por vía oral a un grupo de 21 pacientes con Parkinson en un estudio a doble ciegas, controlado con placebo que dura aproximadamente 5 semanas. Se usa un diseño desequilibrado de aumento de la dosis con grupo paralelo que implica una prueba inicial con placebo, seguida de una fase (activa) aleatoria del compuesto de fórmula (I) o el placebo. El compuesto de fórmula (I) se administra una vez al día durante cuatro semanas, con un aumento de la dosis una vez por semana. Las evaluaciones se hacen el primer día de cada aumento de la dosis.

El estudio se lleva a cabo basado en pacientes externos. Los estudios del efecto del compuesto de fórmula (I) sobre la respuesta motora a la levodopa se conducen de conformidad con el paradigma de la rama terapéutica experimental estándar (ETB), que utiliza una infusión en estado estacionario de dopaminomiméticos para maximizar la confiabilidad de la obtención de datos así como para permitir la determinación de la eficacia antiparkinsoniana de medio tiempo.

Los pacientes que participan en el estudio tienen características particulares. Los pacientes tienen entre 30 y 80 años de edad, inclusivamente. A los pacientes se les diagnosticó la enfermedad de Parkinson idiopática basándose en la presencia de una historia clínica característica y datos neurológicos. Los pacientes presentaron síntomas de la enfermedad relativamente avanzada con complicaciones de la respuesta motora asociadas con levodopa, que incluyen discinesias y fluctuaciones por esfumación de la respuesta a la concentración máxima.

El tamaño de la muestra se calcula para el punto final primario: la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) parte III examinación motora. Una muestra de tamaño 17 proporciona 80% de probabilidad de detectar diferencias previstas, una reducción de 40%, con un tamaño de efecto estandarizado de 1, usando una prueba de t bilateral a una significancia de 0.05. Esto supone un efecto antidiscinético del compuesto de fórmula (I) para ser comparado con el de amantadina (observados en estudios ETB previos), y una respuesta lineal a la dosis del compuesto de fórmula (I). En este estudio de fase 2 aceptaremos un alfa bilateral a un nivel de significancia de 0.05. Se agregarán cuatro pacientes al grupo del placebo, totalizando 21 sujetos inscriptos en este estudio.

Los pacientes ingresan a la porción del estudio de determinación de la velocidad óptima de infusión de levodopa (hallazgo de la dosis) tan pronto como todos los medicamentos prohibidos hayan sido retirados durante al menos cuatro semanas. Si al paciente ya se le optimizó una velocidad de dosificación intravenosa para levodopa en los últimos 3 meses, esas dosis se pueden usar para el estudio.

La infusión intravenosa de levodopa se realiza en una sala de hospital. La noche anterior a todas las infusiones, se retiran las medicaciones habituales antiparkinsonianas de los sujetos (levodopa a las 12 AM, los agonistas de la dopamina a las 6 PM). Durante el primer y segundo días de determinación de la velocidad óptima, se realizan 2 evaluaciones UPDRS de línea de base antes de la infusión de levodopa. Inicialmente, la velocidad de infusión de levodopa "óptima" es valorada cuidadosamente para cada individuo para determinar la dosis mínima necesaria para lograr un estado estable "de movilidad" caracterizado por una reducción "óptima" en los signos del parkinsonismo y en discinesias leves pero valorables (comparable con el estado "de movilidad" habitual del paciente). La gravedad de la discinesia es similar a la experimentada con el régimen terapéutico habitual de cada paciente. La levodopa se administrará mediante una sonda intravenosa permanente. La velocidad de infusión inicial de levodopa no excederá los 80 mg/h. Las velocidades de infusión subsiguientes se incrementarán gradualmente hasta que se logre la velocidad óptima, hasta un máximo de 2 mg/kg/h.

Las infusiones de levodopa demorarán corrientemente hasta 8 horas, pero se pueden continuar ininterrumpidamente durante varios días o repetirse día por medio para obtener una evaluación confiable de la función motora. El inhibidor periférico de la descarboxilasa carbidopa (50 mg, administrados cada 3 horas) se administra por vía oral comenzando al menos una hora antes de la administración intravenosa de la levodopa y continuando hasta que desaparezcan los efectos de la levodopa. Luego del hallazgo inicial de la tasa "óptima" para la infusión de levodopa, todas las infusiones siguientes se administran a la "velocidad óptima" predeterminada. Como en este país no se dispone de una formulación de levodopa intravenosa comercial, se administra según ETB IND 22,663.

Los pacientes se dosifican de acuerdo con la tabla 3:

Tabla 3

| Grupo de pacientes | Semana 1 | Semana 2               | Semana 3               | Semana 4                | Semana 5                |
|--------------------|----------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| I                  | Placebo  | Placebo                | Placebo                | Placebo                 | Placebo                 |
| II                 | Placebo  | 30 mg de compuesto (I) | 70 mg de compuesto (I) | 150 mg de compuesto (I) | 300 mg de compuesto (I) |

5 Los pacientes siguen este esquema de aumento de la dosis hasta la semana 5 o hasta que se alcanza la dosis máxima tolerada.

10 A lo largo de todo el estudio, los pacientes son evaluados una vez por semana con respecto a la seguridad y tolerabilidad del fármaco durante la hospitalización y dos semanas luego del tratamiento en una visita de seguimiento ambulatoria. Durante cada hospitalización, los pacientes permanecen bajo estricto control por parte del personal médico y de enfermería. Si, en cualquier momento durante el período de tratamiento, el médico del equipo determina que un paciente no tolera alguna de las dosis administradas, se considerará que el paciente alcanzó la dosis máxima tolerada y no recibirá ninguna otra dosis del compuesto de fórmula (I). Se exhorta a los pacientes a que se pongan en contacto con el equipo del estudio en los días entre estudio para informar de cualquier experiencia adversa.

15 Los pacientes son observados en el hospital y no se les dará de alta hasta que no presenten ningún efecto adverso de importancia, si lo hubiera. Las evaluaciones de seguridad, que se realizan los días del estudio, incluyen experiencias adversas, control de los signos vitales, control estándar de seguridad y monitoreo cardíaco.

20 Los sujetos del grupo de pacientes II muestran una reducción en las discinesias y las fluctuaciones en la respuesta motora asociadas con levodopa. Los sujetos del grupo de pacientes II toleran los compuestos de fórmula (I) a todas las dosis administradas. La terapia con el compuesto de fórmula (I) también potencia los efectos beneficiosos de la levodopa sobre los síntomas de Parkinson.

#### 25 Ejemplo 6 - Ensayo R-SAT

30 Se usó el ensayo de receptor funcional mediante Tecnología de Selección y Amplificación del Receptor (R-SAT) para investigar la actividad del compuesto de fórmula (I) como agonista inverso en los receptores 5HT<sub>2A</sub>. El compuesto de fórmula (I) mostró elevada potencia (pCI<sub>50</sub> de 9.1) y elevada eficacia (98%) en los receptores 5HT<sub>2A</sub>.

#### Ejemplo 7 - Estudio de actividad antipsicótica

35 Para determinar la posible actividad antipsicótica in vivo, estudiamos el compuesto de fórmula (I) en un modelo animal que predice dicha eficacia contra síntomas positivos en humanos (FIG. 4). En la figura 4, ACP se refiere al compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) no redujo la hiperactividad inducida por 3.0 mg/kg I.P. del agonista indirecto de la dopamina d-anfetamina, cuando se lo administró solo a dosis de 10.0 mg/kg P.O. e inferiores a ratones. Como se esperaba, el haloperidol redujo de manera dependiente de la dosis la hiperactividad de la anfetamina con un efecto mínimamente significativo observado a 0.1 mg/kg, s.c. Cuando se administró una dosis de 10.0 mg/kg P.O. del compuesto de fórmula (I) en combinación con varias dosis s.c. de haloperidol, la dosis mínimamente significativa de haloperidol disminuyó a 0.03 mg/kg. Con esta combinación, la hiperactividad de la anfetamina se revierte completamente. Por consiguiente, una dosis inactiva del compuesto de fórmula (I), cuando se combina con una dosis inactiva de haloperidol produce una reversión completa de la hiperactividad de la anfetamina. Esto sugiere que la actividad antipsicótica del haloperidol puede ser potenciada significativamente cuando se lo combina con el compuesto de fórmula (I). Igualmente importante, cuando el compuesto de fórmula (I) se combina con haloperidol, la dosis de haloperidol se puede reducir sin pérdida de la eficacia. Se esperaría que esto mejorara el margen de seguridad para el uso clínico de haloperidol en enfermedades neuropsiquiátricas.

## Bibliografía citada

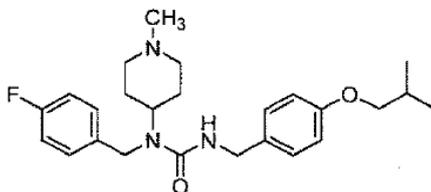
Las referencias siguientes se incorporan aquí o referencia en su totalidad.

- 5 1. Everett, G., M., and Borcharding, J., W. (1970) L-dopa: effect on concentration of dopamine, norepinephrine and serotonin in brains of mice. *Nature*, 168: 849-850.
2. Butcher, L., Engel, J., and Fuxe, K. (1970) L-dopa induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition. *J. Pharm. Pharmac.*, 22: 313-316.
- 10 3. NG, K., Y., Chase, T., N., Colbum, R., W., and Kopin, I., J. (1970) L-dopa induced release of cerebral monoamines. *Science*, 170: 76-77.
4. Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E., and Riederer, P. (1974) Nucleus Ruber and L-dopa Pstchosis: Biochemical Post mortem findings. *Journal of Neural Transmission*, 35: 93-116.
- 15 5. Sadzot, B., Baraban, J., M., Glennon, R., A., Lyon, R., A., Leonhardt, S., Jan, C., R., and Tietler, M. (1989) Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT<sub>2</sub> receptors; implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology*, 98(4): 495-499.
- 20 6. Liechti, M., E., Geyer, M., A., Hell, D., and Vollenwieder, F., X. (2001) Effects of MDMA(ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin., *Neuropsychopharmacology*, 24(3): 240-252.
- 25 7. Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Liechti, M., E., and Vollenweider, F., X. (2000) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [<sup>18</sup>F]MPPET in healthy humans., *Neuropsychopharmacology*, 23(4): 388-395
8. Leysen, J., E., Niemegeers, C., J., Tollenaar, J., P., and Laduron, P., M. (1978) Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature ( Lond )* 272: 168-171.
- 30 9. Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N., Croston, G., E., Currier, E., A., Vanover, K., E., Harvey, S., C., Donohue, E., Hansen, H., C., Andersson, C., M., Spalding, T., A., Gibson, D., F., Krebs-Thomson, K., Powell, S., B., Geyer, M., A., Hacksell, U., and Brann, M., R. (2001) 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther.*, 299(1): 268-76.
- 35 10. Friedman, J., H., and Factor, S., A. (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 15(2): 201-211.
- 40 11. The Parkinson Study Group (1999) Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New Eng. J. Med.*, 340(10): 757-763.
12. The French Clozapine Study Group (1999) Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*, 353: 2041-2042.
- 45 13. Bennett, J., P., Landow, E., R., and Shuh, L., A. (1993) Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's Disease. II Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms. *Neurology*, 43: 1551-1555.
- 50 14. Durif, F., Vidailhet, M., Assal, F., Roche, C., Bonnet, A., M., and Agid, Y. (1997) Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology*, 48: 658-662.
15. Meltzer, H., Y., Kennedy, J., Dai, J., Parsa, M., and Riley, D. (1995) Plasma clozapine levels and the treatment of L-DOPA-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, 12(1): 39-45.
- 55 16. Nordstrom, A., L., Farde, L., and Halldin, C. (1993) High 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy in clozapine treated patients as demonstrated by PET. *Psychopharmacology*, 110(3): 365-367.
- 60 17. Bibbiani, F., Oh, F., D., and Chase, T., C. (2001) Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology*, 57: 1829-1834.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales:

5



10

(I)

para usar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

15

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, cuando la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia con cuerpos de Lewy o la enfermedad de Alzheimer.

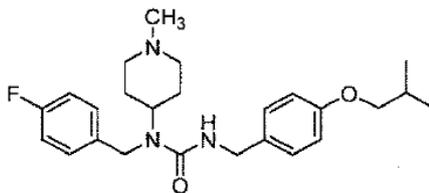
20

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, cuando el compuesto es para usar en la reducción de la discinesia asociada con terapia dopaminérgica, y cuando la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal.

25

4. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales:

30



35

(I)

en combinación con un antipsicótico seleccionado del grupo que consiste en clorpromazina (Thorazine™), haloperidol (Haldol™), molindona (Moban™), tioridazina (Mellaril™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona) para usar en el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica.

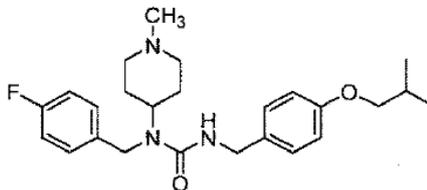
40

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, donde el antipsicótico es haloperidol

45

6. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales:

50



55

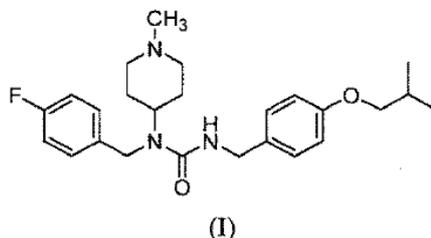
para usar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos, trastorno bipolar y depresión con características psicóticas, síndrome de Tourette, psicosis inducida por fármacos, psicosis secundaria a trastornos neurodegenerativos, migraña, vasoespasmo, hipertensión, diversas afecciones trombóticas inclusive infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, enfermedad vascular periférica y psicosis.

60

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, donde la enfermedad es esquizofrenia.

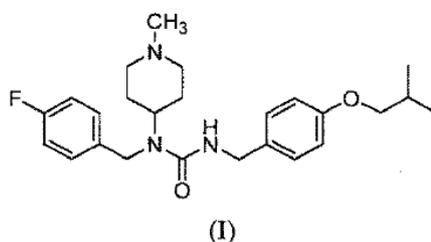
8. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, donde el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

9. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales :



15 para usar en el tratamiento de psicosis en un sujeto con enfermedad de Parkinson.

10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales:



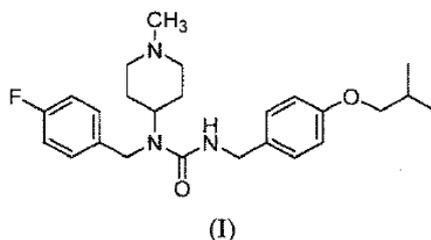
y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición se prepara para administración oral en forma de un comprimido, una cápsula o un líquido.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde la composición está en forma de comprimido.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, donde la composición contiene aproximadamente, 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5.0 mg, 10.0 mg, 25.0 mg o 50.0 mg del compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales.

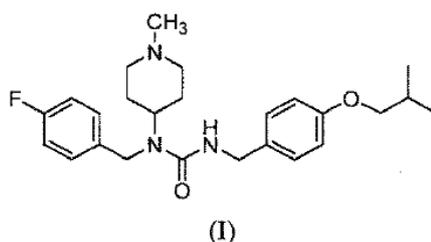
13. El compuesto para el uso o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal es una sal de tartrato.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales:



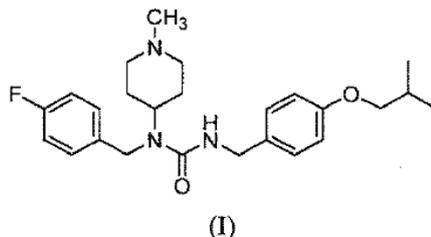
en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales:



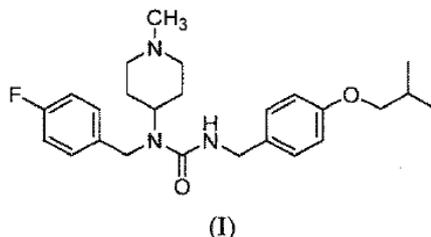
en combinación con un antipsicótico seleccionado del grupo que consiste en clorpromazina (THORAZINE™), haloperidol (HALDOL™), molindona (MOBAN™), tioridazina (MELLARIL™), una fenotiazina, una butirofenona, difenilbutilpiperidina (pimozida), tioxantinas (flupentixol), benzamidas sustituidas (sulpirida), sertindol, amisulprida, risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y sus metabolitos activos (N-desmetilclozapina, N-desmetilolanzapina, 9-OH-risperidona) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica.

16. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales:



20 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada entre esquizofrenia y psicosis idiopáticas relacionadas, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastornos afectivos, trastorno bipolar y depresión con características psicóticas, síndrome de Tourette, psicosis inducida por fármacos, psicosis secundaria a trastornos neurodegenerativos, migraña, vasoespasmo, hipertensión, diversas afecciones trombóticas inclusive infarto de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, enfermedad vascular periférica y psicosis.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales:



en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis en un sujeto con enfermedad de Parkinson.

Figuras

Receptor  $D_2$  de dopamina

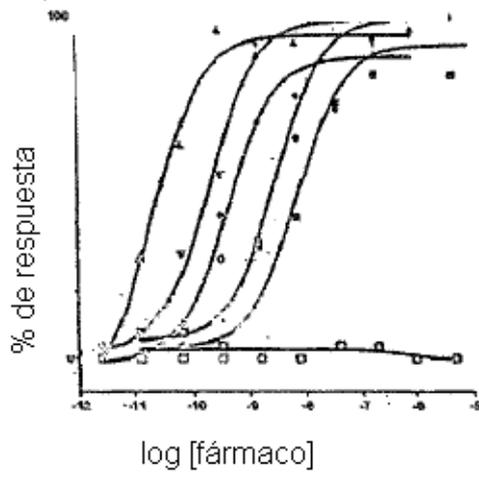


FIGURA 1A

Receptor  $2A$  de serotonina

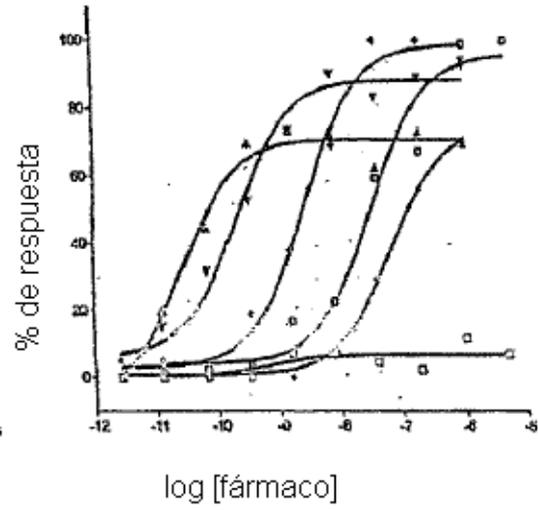


FIGURA 1B

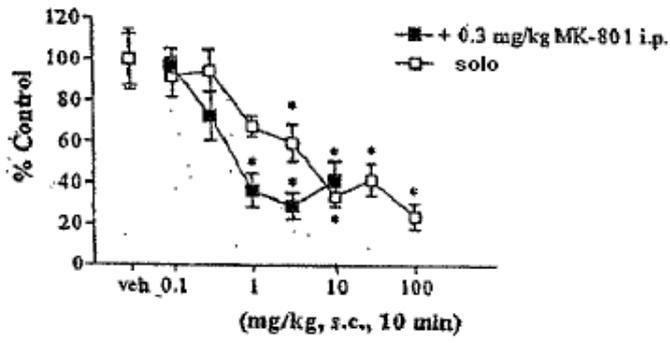


FIGURA 2A

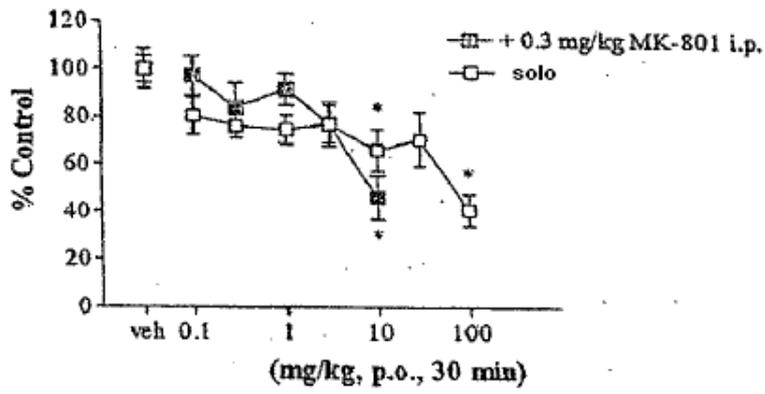


FIGURA 2B

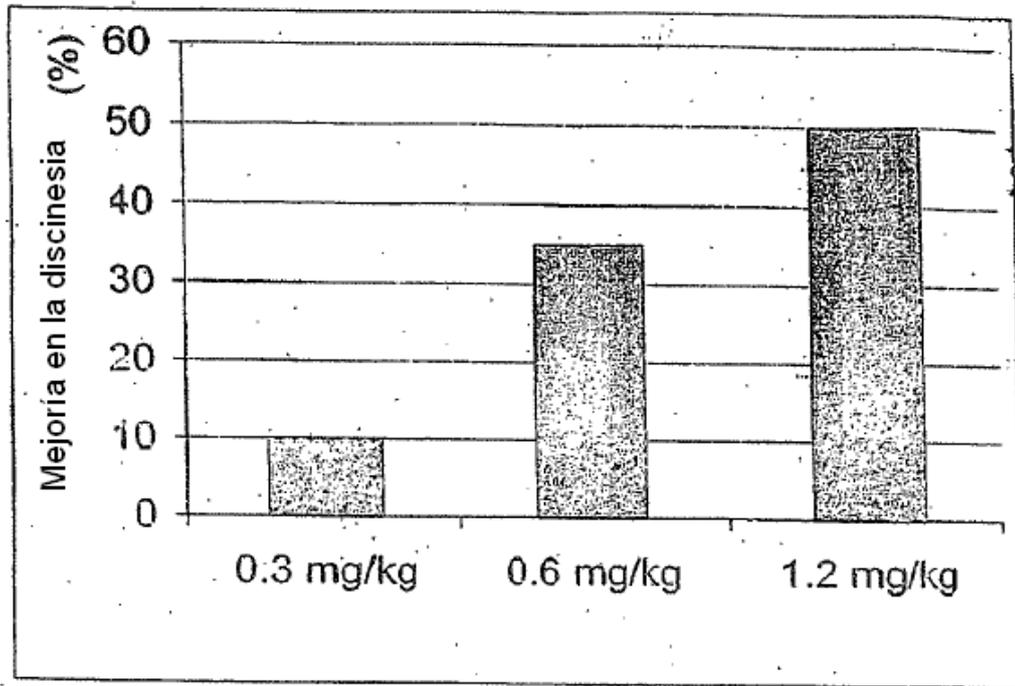


Figura 3

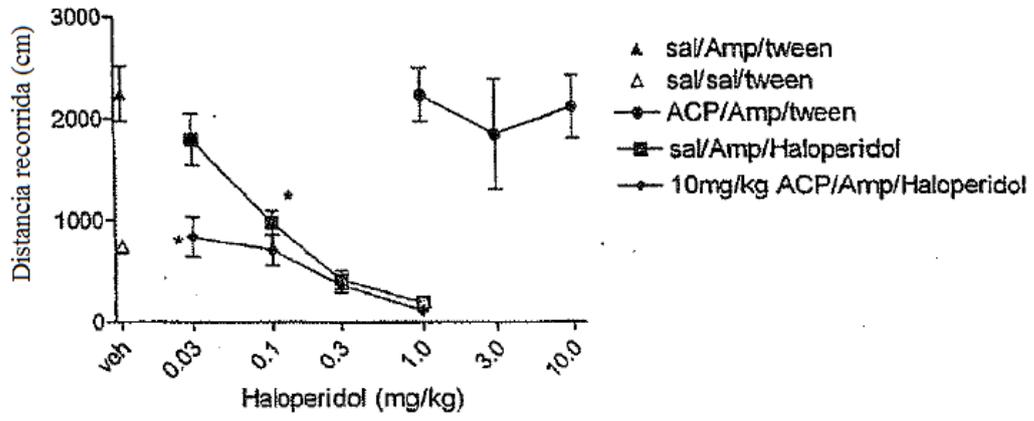


Figura 4