

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 084**

51 Int. Cl.:

**C07D 281/16** (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09766953 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2307389**

54 Título: **Derivado de dibenzotiazepina y sus usos**

30 Prioridad:

**20.06.2008 US 74417 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.04.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BROWN, DEAN;  
DAMEWOOD, JAMES R.;  
EDWARDS, PHIL;  
HULSIZER, JAMES;  
MUIR, JAMES CAMPBELL;  
PIERSON JR., M. EDWARD;  
SHENVI, ASHOKKUMAR BHIKKAPPA;  
WESOLOWSKI, STEVEN;  
WIDZOWSKI, DAN y  
WOOD, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 402 084 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**

Derivado de dibenzotiazepina y sus usos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto adecuado para tratar trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y esquizofrenia, y otros trastornos psicóticos un sales farmacéuticamente aceptables de este, composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y procesos para la preparación de dicho compuesto.

**Antecedentes de la invención**

10 Se han autorizado varios fármacos para tratar el trastorno bipolar y la esquizofrenia (p. ej., anticonvulsivos y antipsicóticos atípicos), y se ha conseguido tratar las manías con varios antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, olanzapina y quetiapina). Se han empleado otros compuestos para el tratamiento clínico del trastorno depresivo mayor (p. ej., reboxetina y desimpramina) así como también la depresión bipolar (quetiapina). Sin embargo, se sigue deseando mejorar la terapia en términos de conseguir mejores tasas de remisión, un tratamiento más eficaz de la depresión y un perfil de efectos secundarios mejorado (p. ej., sedación reducida y aumento de peso reducido).

15 Durante casi 50 años, desde principios de los años 60, los investigadores científicos y clínicos han intentado entender la farmacología de los compuestos neurolépticos tricíclicos. Numerosas publicaciones científicas y patentes de EE. UU. y de otros países han descrito cientos de compuestos tricíclicos diferentes con propiedades antipsicóticas y antidepresivas diferentes. En los años 60, CH422793, una patente suiza presentada en 1961, y NL293210, una solicitud de patente holandesa presentada en 1963, describieron compuestos tricíclicos. Casi  
20 cuarenta años después, un artículo científico publicado en 2001 (Behavioral Approach to Nondyskinetic Antagonists: Identification of Seroquel, J. Med. Chem. 2001, 44, 372-380) describió otros compuestos tricíclicos diferentes. Incluso más recientemente, a principios de 2009, se otorgaron las patentes de EE. UU. 7.491.715 B1 y 7.517.871 B1 las cuales describían nuevos análogos de la clozapina.

25 A pesar de tener un amplio espectro de actividad farmacológica, los fármacos para tratar el trastorno bipolar y la esquizofrenia actuales presentan una eficacia y perfiles de efectos secundarios variables. Aunque algunos fármacos actuales presentan una eficacia muy buena, las tasas de remisión siguen siendo bajas. La seguridad y la tolerancia siguen suponiendo un problema ya que aproximadamente el 75% de los pacientes experimenta efectos secundarios, y el cumplimiento del tratamiento es una cuestión fundamental. Además, el mecanismo de acción de antipsicóticos atípicos no se comprende bien, por ejemplo, el prospecto de Seroquel afirma:

30 *"El mecanismo de acción de Seroquel, al igual que el de otros fármacos que son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia y de episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada por una combinación del antagonismo respecto a los receptores de la dopamina de tipo 2 (D2) y de la serotonina de tipo 2 (5HT2). El antagonismo respecto a receptores diferentes de los de la dopamina y 5HT2 con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos de Seroquel. El antagonismo de Seroquel respecto a los receptores de la histamina H1 puede explicar la somnolencia observada con este fármaco. El antagonismo de Seroquel respecto a los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  puede explicar la hipotensión ortostática observada con este fármaco".*

De forma análoga, el prospecto para la olanzapina afirma:

40 *"El mecanismo de acción de la olanzapina, al igual que con otros fármacos que son eficaces en la esquizofrenia, se desconoce. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada por una combinación del antagonismo respecto a los receptores de la dopamina de tipo 2 (D2) y de la serotonina de tipo 2 (5HT2). El mecanismo de acción de la olanzapina en el tratamiento de episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar I se desconoce.*

45 *El antagonismo respecto a receptores diferentes de los de la dopamina y 5HT2 con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos terapéuticos y secundarios de la olanzapina. El antagonismo de la Olanzapina respecto a los receptores muscarínicos M1-5 puede explicar sus efectos anticolinérgicos. El antagonismo de la Olanzapina respecto a los receptores de la histamina H1 puede explicar la somnolencia observada con este fármaco. El antagonismo de la Olanzapina respecto a los  
50 receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  puede explicar la hipotensión ortostática observada con este fármaco".*

Así pues, a pesar de que se hayan descrito numerosos compuestos tricíclicos con actividad antipsicótica y antidepresiva y se hayan empleado en terapia, se siguen buscando mejores maneras de tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Particularmente, se desea y se sigue buscando un tratamiento eficaz de la fase depresiva del

trastorno bipolar, al igual que el tratamiento de la fase maníaca, la estabilización del estado de ánimo y el mantenimiento para pacientes que padecen un trastorno bipolar.

EP447857 describe compuestos policíclicos novedosos para el tratamiento de una enfermedad alérgica o asma bronquial que comprende la etapa de su administración. US2006/0063754 describe compuestos útiles en métodos para regular el sueño. FR1508536 describe tiazepinas y dibenz[*b,f*][1,4]oxazepinas sustituidas en la posición 11 con amino terciario que presentan actividad sobre el sistema nervioso central. US3539573 describe dibenzotiazepinas y dibenzodiazepinas sustituidas en la posición 11 con un grupo básico que presentan actividad como neuroplégicos, neurolépticos, antidepresivos neurolépticos, antieméticos, analgésicos, sedantes, parasimpaticolíticos y antihistamínicos.

#### 10 Descripción de la invención:

Contemplamos un nuevo producto como objetivo con un perfil de eficacia que concuerde con los mecanismos putativos de acción de la quetiapina en el trastorno bipolar (es decir, inhibición potente de NET y antagonismo moderado de D2). Los ensayos clínicos con quetiapina sugieren que la ocupación de NET y D2 en el rango de un 30 a un 60% puede ser suficiente para conseguir un efecto terapéutico en el trastorno bipolar. Además, se puede conseguir mejorar la seguridad teniendo una menor interacción con otros blancos (p. ej., H1, M1) en dosis clínicas para conseguir una ocupación de NET del 50%.

Se espera que un agente terapéutico con tal perfil proporcione ventajas para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar, tenga potencial para la estabilización del estado de ánimo y el mantenimiento de los pacientes que padecen un trastorno bipolar, con uso potencial en la mejora de las manías asociadas con afecciones bipolares.

Por consiguiente, en un aspecto, es deseable obtener al menos uno de los siguientes atributos: un antagonismo moderado de D2; una inhibición potente de NET; un valor de  $K_i$  para la unión a H1 *in vitro* que sea próximo al valor de  $K_i$  para NET. En un aspecto particular, es deseable obtener al menos uno de los siguientes atributos *in vitro*: una  $CI_{50}$  para D2 GTP $\gamma$ S menor de aproximadamente 600 nM; una  $K_i$  para la unión a D2 menor de aproximadamente 200 nM; una  $K_i$  para la inhibición de NET menor de aproximadamente 50 nM; o H1 que tiene una  $K_i$  en el rango desde aproximadamente al menos la mitad del valor de la  $K_i$  para NET hasta un valor superior a la  $K_i$  para NET.

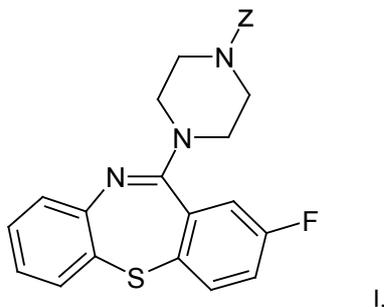
En otro aspecto, es deseable identificar un compuesto con una inhibición potente del transportador de la norepinefrina (NET), un antagonismo moderado de los receptores D2 y una afinidad reducida por blancos secundarios (p. ej., H1, M1) respecto a NET.

En un aspecto más particular, es deseable identificar un compuesto con una inhibición potente de NET ( $K_i$  de la captación < 50 nM), potencia moderada como antagonista de D2 ( $CI_{50}$  de GTP $\gamma$ S <500 nM) y una  $K_i$  para H1 menor o igual a la  $K_i$  para NET.

Hemos identificado y descrito en la presente un compuesto, 2-fluoro-11-piperazin-1-il-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, que no ha sido descrito previamente, que tiene las propiedades deseables descritas anteriormente.

Por lo tanto, se describen en la presente un compuesto farmacológicamente activo 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, sales farmacéuticamente aceptables de este, composiciones que contienen el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y su uso para tratar el trastorno bipolar y la esquizofrenia con el compuesto, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

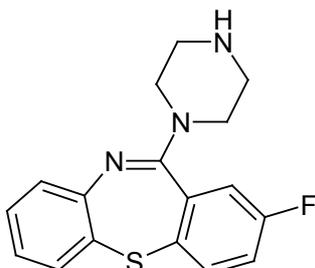
Por consiguiente, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z es H.

También se proporciona en la presente al menos una composición que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Además, se describen en la presente tratamientos para trastornos psiquiátricos que comprenden administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Particularmente, se describen en la presente tratamientos para trastornos psiquiátricos que comprenden administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II



II,

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Además, se describen en la presente tratamientos para el trastorno bipolar, trastornos del estado de ánimo, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, o trastornos de ansiedad, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Particularmente, se describen en la presente tratamientos para el trastorno bipolar, un trastorno del estado de ánimo, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, o un trastorno de ansiedad, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

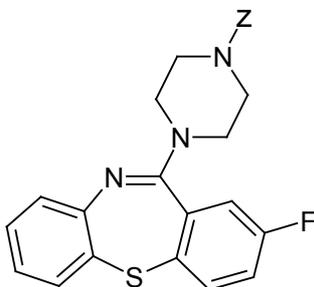
Además, se proporciona también en la presente un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, un trastorno de ansiedad y/o un trastorno del estado de ánimo.

Además, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para emplear en la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, el trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad y/o un trastorno del estado de ánimo.

Adicionalmente, se proporcionan además en la presente procesos para preparar el compuesto de Fórmula I o Fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de este; intermedios útiles para preparar el compuesto y procesos para preparar y emplear dichos intermedios.

#### Descripción detallada de las realizaciones

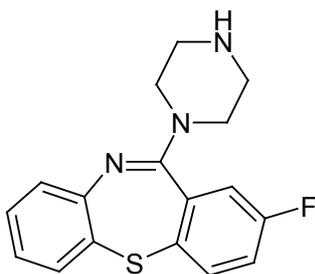
Se proporciona en la presente el compuesto de Fórmula I:



I

- 30 y sales farmacéuticamente aceptables de este, donde Z es H.

Se proporciona específicamente en la presente un compuesto de Fórmula I, donde Z es H de Fórmula II:



II,

al que se hace referencia en la presente como 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina y sales farmacéuticamente aceptables de este.

5 Los expertos en el campo de la síntesis orgánica podrán preparar el compuesto descrito en la presente mediante los procesos que se describen en la presente. El compuesto se puede sintetizar empleando los métodos que se describen en la presente, utilizando métodos de síntesis de uso común en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones, como podrán apreciar los expertos en la materia. Los materiales de partida y los precursores empleados en los procesos descritos en la presente se comercializan o se prepararan fácilmente mediante métodos de síntesis orgánica establecidos o como se describe en la presente. Los expertos en el campo  
10 de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Estas restricciones de los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fáciles de identificar por parte de los expertos en la materia y entonces podrán emplearse métodos alternativos.

15 Las definiciones expuestas en esta solicitud se proponen para aclarar los términos empleados en esta solicitud. La expresión "en la presente" significa en toda la solicitud.

Como se emplea en la presente, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, a criterio médico, adecuados para emplear en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación riesgo/beneficio razonable.  
20

Como se emplea en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto base se asocia con un contraión ácido o básico. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales tales como, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico y ácido fosforoso. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden obtener con ácidos orgánicos incluidos mono- y dicarboxilatos alifáticos y sales de ácidos aromáticos. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidrato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, bisulfito, nitrato, fosfato, sales de ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, *p*-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico.  
25  
30

El compuesto pueden existir como varias formas tautoméricas y las referencias a los compuestos incluyen todas esas formas. Para no dar lugar a dudas, cuando el compuesto pueda existir como una de diversas formas tautoméricas y se describa o muestre específicamente solamente una, todas las demás quedan contempladas de todos modos por el alcance de la invención.

35 Los compuestos de la invención pueden incluir hidratos y solvatos. También se sobreentenderá que algunos compuestos de la presente invención pueden existir como formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como también como formas no solvatadas. Se comprenderá además que la presente invención contempla todas estas formas solvatadas de los compuestos de la invención.

Se pretende que las composiciones incluyan la formulación del componente activo o una sal farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes. A la hora de preparar las composiciones farmacéuticas, los portadores farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser tanto sólidos como líquidos. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular mediante métodos de uso común en la materia en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones oleosas o acuosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, sprays nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para la inhalación, y para uso parenteral (incluidas la vía intravenosa, intramuscular o por infusión) emulsiones estériles o suspensiones o soluciones oleosas o acuosas estériles.  
40  
45

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. El agua estéril o las soluciones acuosas de propilenglicol de los compuestos activos se pueden mencionar como un ejemplo de

preparados líquidos adecuados para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución en una solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas de uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión de uso común en el campo de la formulación farmacéutica.

Las composiciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de desintegración de comprimidos, también puede ser un material de encapsulación.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en forma de supositorios, primero se funde una cera con un punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, y luego se dispersa el principio activo en ella, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte posteriormente en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Algunos portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera con un punto de fusión bajo, manteca de cacao y análogos.

Se pretende que el término "composición" incluya también la formulación del componente activo con un material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está, por lo tanto, asociado con este. De forma análoga, se incluyen los sellos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar como una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades discretas de los preparados, por ejemplo, comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser una cápsula, sello o comprimido en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas envasadas. Se presentan métodos para preparar formas farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15.<sup>a</sup> Edición, 1975.

Las composiciones se pueden formular para cualquier vía y forma de administración adecuadas. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos empleados en formulaciones adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal, epidural, intraperitoneal, intratorácica, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente como formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de uso común en el campo de la farmacia.

Se puede administrar una cantidad determinada de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que varía de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Más particularmente, se contempla que un paciente se puede tratar con de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Más particularmente, se contempla que un paciente que padece un trastorno bipolar se puede tratar con de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg de 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Aún más particularmente, se contempla que un paciente que padece una fase depresiva del trastorno bipolar se puede tratar con una cantidad menor en el rango de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg de 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta mientras que un paciente que padece una fase maníaca del trastorno bipolar se puede tratar con una cantidad mayor en el rango de aproximadamente 0.25 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg de 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. El tamaño de la dosis terapéuticamente eficaz con fines terapéuticos o profilácticos de los compuestos activos variará respecto a las directrices provistas en la presente, naturalmente, según la naturaleza y gravedad de los síntomas o las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente, y la vía de administración, conforme a los principios de uso común en la

medicina. Un médico podrá determinar fácilmente la cantidad eficaz empleando varios métodos de uso común en la técnica y todas estas cantidades eficaces se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Además, se describen en la presente tratamientos para un mamífero que padece al menos un síntoma o una afección asociada con un trastorno psiquiátrico, que comprenden administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, el trastorno psiquiátrico incluye: 1) trastornos de ansiedad incluidos, pero sin limitarse a, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastornos de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad generalizada debido a una afección médica; 2) trastornos del estado de ánimo incluidos a) trastornos depresivos incluidos, trastorno de depresión mayor y trastorno distímico y b) depresión bipolar y/o manía bipolar incluidos, trastorno bipolar de tipo I incluidos, aquellos con episodios maníacos, depresivos o mixtos, y trastorno bipolar de tipo II, c) trastorno ciclotímico y d) trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general; y 3) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos incluidos, pero sin limitarse a, trastorno psicótico, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido y trastorno psicótico debido a una afección médica general, demencia y otros trastornos cognitivos. Se pueden encontrar ejemplos de definiciones de las afecciones y los trastornos anteriores, por ejemplo, en American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000, al cual que se hace referencia en la presente como "DSM-IV".

Particularmente, se describen en la presente tratamientos para el trastorno bipolar I que incluye aquellos con episodios depresivos, maníacos o mixtos, y trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general; y esquizofrenia, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo requiera. Más particularmente, se proporcionan tratamientos para trastornos bipolares que incluyen aquellos con episodios depresivos, maníacos o mixtos, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I donde Z es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo requiera.

En algunas realizaciones, los síntomas y las afecciones incluyen ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno alimentario, un trastorno afectivo, un síntoma que afecta al estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo asociado habitualmente con la psicosis y trastornos neurodegenerativos.

El término "tratar" en el contexto de la presente invención contempla la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para mitigar o inhibir una enfermedad preexistente, aguda o crónica, o mitigar un síntoma o una afección recurrente. Esta definición también contempla terapias profilácticas para prevenir afecciones recurrentes y la terapia continua para trastornos crónicos.

El término "mamífero" se refiere a cualquier animal de sangre caliente, tal como un ser humano. En algunas realizaciones, el mamífero requiere el tratamiento porque padece o es propenso a desarrollar uno o más de los síntomas, enfermedades o trastornos mencionados anteriormente en la presente.

El término "administrar" incluye administrar el principio farmacéuticamente activo o un profármaco de este que se puede convertir en el principio activo farmacéuticamente aceptable al administrarlo.

Un beneficio esperado de la administración de la 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, es la menor incidencia de al menos un efecto secundario potencial tal como, por ejemplo, somnolencia, sedación, un efecto secundario cardiovascular o un efecto secundario asociado con antagonistas de D2 (p. ej., disfunciones motoras).

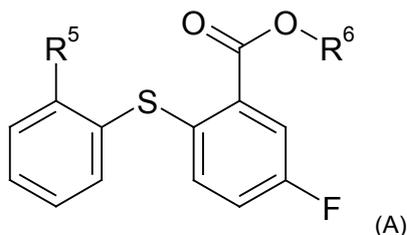
Así pues, se contempla que el tratamiento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, proporcione una mejora beneficiosa al proporcionar un compuesto con una inhibición potente del transportador de la norepinefrina (NET), un antagonismo moderado de los receptores D2 y una afinidad reducida por blancos secundarios (p. ej., H1 o M1) respecto a NET para tratar trastornos bipolares y del estado de ánimo relacionados clasificados en los códigos 296 del DSM-IV y sus subdivisiones. Por lo tanto, se contempla que la 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, sea útil para tratar trastornos bipolares o del estado de ánimo relacionados, sin embargo, estos trastornos están clasificados en el futuro DSM-V.

También se contempla que el tratamiento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, sea útil para tratar trastornos de ansiedad clasificados en los códigos 300 del DSM-IV y sus subdivisiones. Por lo tanto, se contempla que el tratamiento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, sea útil para tratar trastornos de ansiedad, sin embargo, estos trastornos están clasificados en el futuro DSM-V.

5 También se contempla que el tratamiento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, sea útil para tratar trastornos de esquizofrenia clasificados en los códigos 295 del DSM-IV y sus subdivisiones. Por lo tanto, se contempla que el tratamiento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, sean útiles para tratar trastornos de esquizofrenia, sin embargo, estos trastornos están clasificados en el futuro DSM-V.

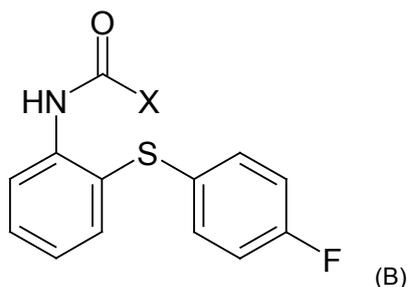
**Compuestos intermedios:**

Se describen en los ejemplos y los esquemas de la presente compuestos intermedios de Fórmula (A) útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I o Fórmula II.



10 donde R<sup>5</sup> es NH<sub>2</sub> o NO<sub>2</sub> y R<sup>6</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización más particular de un compuesto de Fórmula A, R<sup>5</sup> es NH<sub>2</sub> y R<sup>6</sup> es H, metilo o etilo.

Además, se describen otros intermedios de Fórmula (B) útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I o Fórmula II en los ejemplos y los esquemas de la presente.



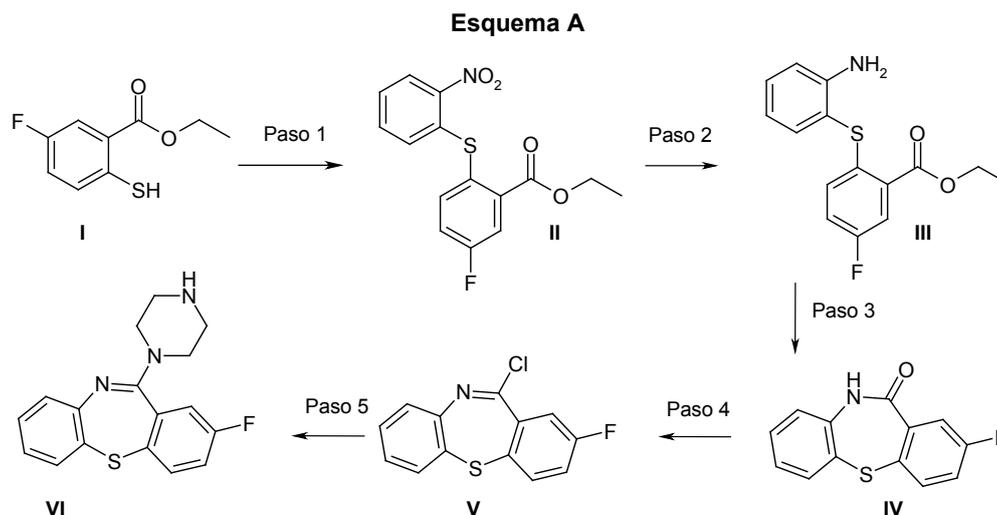
15 donde X es Cl o fenoxi.

A continuación se proporcionan ejemplos para que la invención descrita en la presente se pueda entender de forma más eficiente.

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1A: 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina**

20 El esquema A muestra un método para preparar 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina (VI).



De este modo, en un proceso de cinco pasos: se puede hacer reaccionar el éster etílico del ácido 5-fluoro-2-mercaptobenzoico con 1-fluoro-2-nitrobenceno para formar el éster etílico del ácido 5-fluoro-2-(2-nitrofenilsulfanil)benzoico; el éster etílico se puede convertir en el éster etílico del ácido 5-fluoro-2-(2-aminofenilsulfanil)benzoico; el compuesto aminofenílico se puede ciclar para formar 2-fluoro-10H-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ona, que se puede convertir en 11-cloro-2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, y que posteriormente se puede hacer reaccionar con piperazina para formar el compuesto del título.

#### Paso 1:

Se agregó  $K_2CO_3$  (34.5 g, 249.7 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-mercaptobenzoato de etilo (I) (25.0 g, 124.9 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (13.2 ml, 124.9 mmol) en acetona (700 ml) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se calentó a reflujo (60 °C) durante 5 horas. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1N (500 ml), se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra diatomea. Se retiró la capa acuosa y la capa de EtOAc se lavó con HCl 1N (250 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml x 1), se secó y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se empleó posteriormente sin purificación adicional para obtener 5-fluoro-2-(2-nitrofeniltio)benzoato de etilo (II) (39.3 g, 95 %) como un sólido amarillo oscuro.  $m/z$  (ES+)  $M + 1 = 322.1$ ;  $t_R$  de HPLC = 0.88 min.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.09 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 4.16 (c, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.07 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.40-7.75 (m, 5H), 8.20 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz).

#### Paso 2:

Se agregó cloruro de estaño dihidratado (II) (301 g, 1335.1 mmol) a una solución de 5-fluoro-2-(2-nitrofeniltio)benzoato de etilo (II) (39.0 g, 121.4 mmol) en MeOH (530 ml) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla lechosa se calentó a reflujo (65 °C) durante 5 horas y posteriormente se enfrió. Se agregaron EtOAc (1000 ml) y  $Na_2CO_3$  sólido (141.5 g, 1335 mmol) a la mezcla enfriada. Mientras se agitaba vigorosamente, se agregó lentamente agua hasta que dejó de producirse espuma y de formarse la sal de estaño. Se agregó tierra diatomea (500 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se filtró. Se retiró la capa acuosa y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml x 1), se secó y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se empleó posteriormente sin purificación adicional para obtener el éster de anilina (III) (17.7 g, 60.6%) como un jarabe amarillo pálido denso.  $m/z$  (ES+)  $M + 1 = 292.1$ ;  $t_R$  de HPLC = 0.88 min.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.34 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 4.35 (c, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 5.36 (s, 2H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.85 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, 9.3 Hz).

#### Paso 3:

Se agregó ácido *p*-toluenosulfónico (11.6 g, 60.5 mmol) a una solución de éster de anilina (III) (17.6 g, 60.5 mmol) en tolueno (300 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras calentar la mezcla a 110 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió la lactama cíclica obtenida como un precipitado blanco (3.9 g) y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se lavó con MeOH (100 ml), se recogió la lactama cíclica resultante (5.8 g) y el filtrado se concentró de nuevo a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando un 0-10 % de MeOH en  $CH_2Cl_2$  como eluyente para obtener la lactama cíclica (1.8 g) como un polvo blanco. A partir de los lotes de producto combinados se obtuvo la lactama cíclica final (IV) (11.2 g, 75%) como un polvo blanquecino.  $m/z$  (ES+)  $M + 1 = 246.1$ ;  $t_R$  de HPLC = 0.71 min.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.15 (t, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 7.24 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 7.36 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 7.55 (m, 2H), 10.78 (s, 1H).

**Paso 4:**

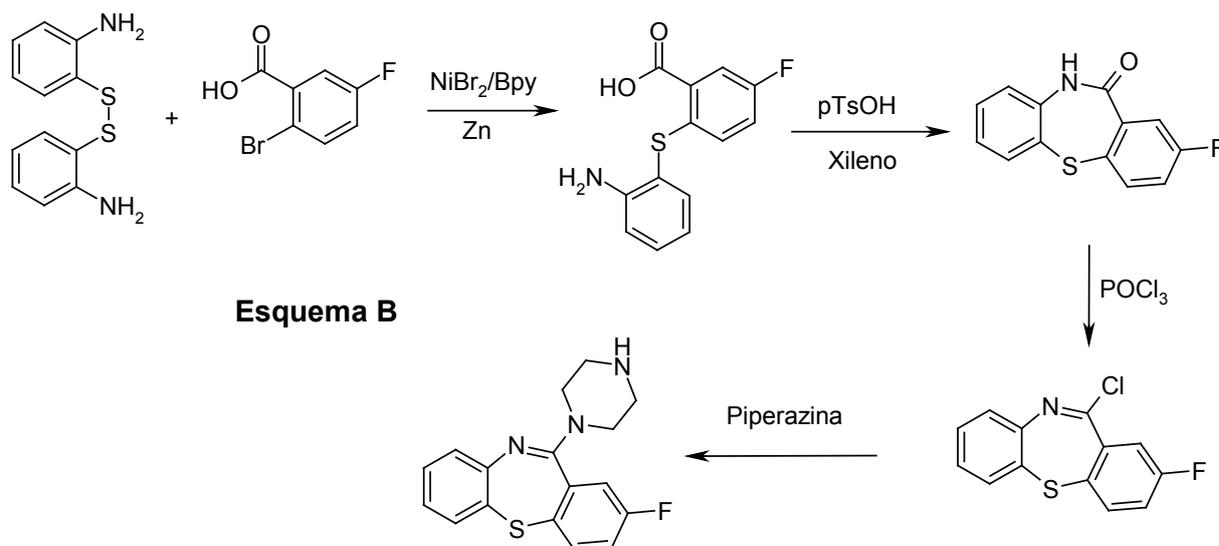
Una suspensión de la lactama cíclica (IV) (3.0 g, 12.2 mmol) y *N,N*-dimetilaniolina (0.03 ml, 0.24 mmol) en POCl<sub>3</sub> (6.8 ml, 73.4 mmol) se calentó a 125 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavó con agua fría (50 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml x 1), se secó y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se empleó posteriormente sin purificación adicional para obtener el cloruro de imino (V) (3.1 g, 95%) como un jarabe ámbar. *m/z* (ES+) *M* + 1 = 264.1; *t<sub>R</sub>* de HPLC = 0.95 min.

**Paso 5:**

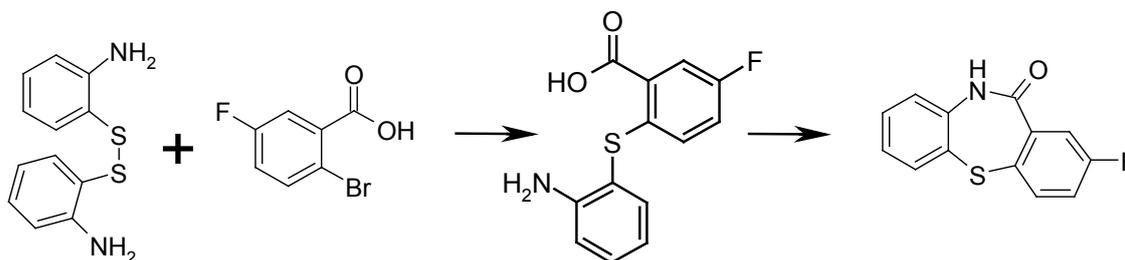
Se agregó piperazina (7.9 g, 92.2 mmol) a una solución del cloruro de imino (V) (3.0 g, 11.5 mmol) en xileno (115 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Tras calentar la mezcla a 138 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se desactivó con HCl 2N hasta pH 2.0, la capa acuosa ácida se separó y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). A la capa acuosa ácida restante se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH 10 y se agregó EtOAc (200 ml). La emulsión resultante se filtró a través de tierra diatomácea y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando un 0-5 % de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para obtener el compuesto del título (2.0 g, 55%) como un polvo amarillo pálido. *m/z* (ES+) *M* + 1 = 314.2; *t<sub>R</sub>* de HPLC = 0.50 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.68 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.40 (m, 4 H), 6.86 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.15-7.38 (m a, 4H), 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.92 (s a, 1H).

**Ejemplo 1B: 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina**

El esquema B muestra otro método contemplado para preparar 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina.



De este modo, en un proceso de tres pasos: se puede hacer reaccionar 2,2'-disulfanediidianilina con ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico, como se muestra, para formar ácido 2-(2-aminofenilsulfanyl)-5-fluorobenzoico; el ácido benzoico se puede ciclar, como se muestra, para formar 2-fluoro-10*H*-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ona, que se puede convertir en 11-cloro-2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina y que se puede hacer reaccionar con piperazina para formar el compuesto del título.

**Síntesis de 2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10*H*)-ona:**

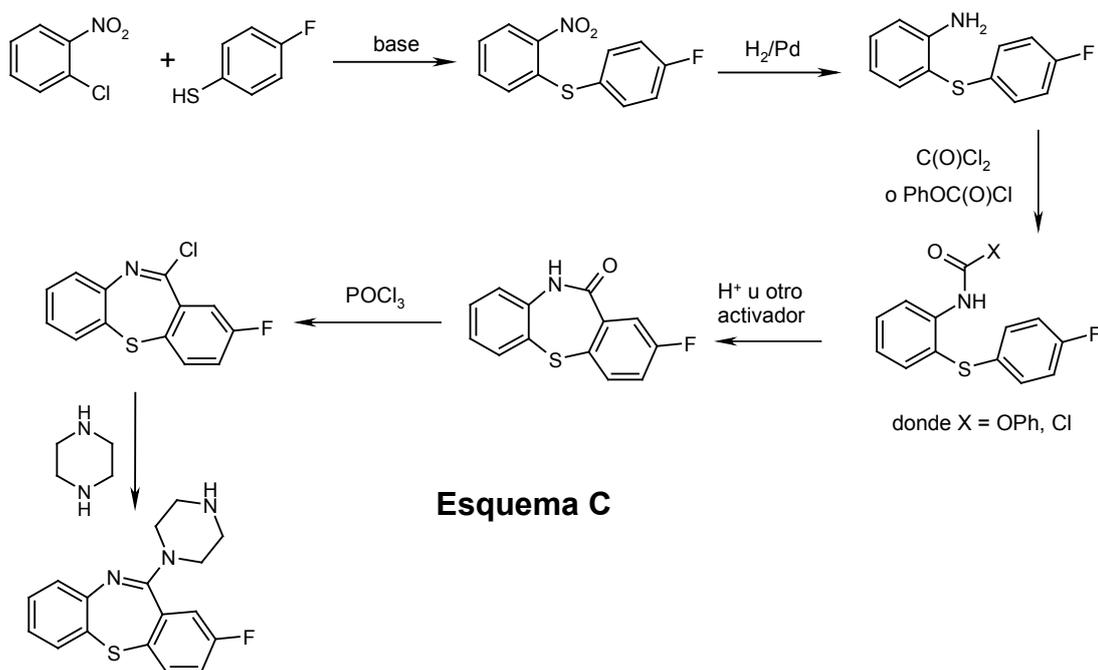
Una suspensión de bromuro de níquel (5 mmol, 1.09 g), bipiridilo (5 mmol, 0.78 g) y polvo de cinc (200 mmol, 13.08 g) en 200 ml de acetonitrilo seco se agitó magnéticamente, se trató con 2,2'-disulfanodiildianilina (52 mmol, 12.92 g) y se calentó en un baño de aceite fijado a 75 °C durante 30 min tras alcanzar la temperatura interna máxima. Al final de este periodo la mezcla de reacción se trató con ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (100 mmol, 21.90g) en porciones y se agitó a 75 °C durante 1h y se retiró el baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de 1 boca y se concentró a presión reducida. El sólido oscuro resultante se suspendió en 200 ml de metanol, se enfrió en hielo y se trató con 100 ml de ácido trifluoroacético que se agregó mediante un embudo de adición. La solución oscura resultante se agitó durante 30 min hasta que dejó de desprenderse gas y se filtró a través de un lecho de tierra diatomácea de 3 cm, y el lecho de filtración se lavó empleando un total de 400 ml de metanol. La suspensión gris resultante se calentó a reflujo durante 1.5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se filtró para obtener un sólido. El filtrado se evaporó y la espuma resultante se trató con 300 ml de solución de cloruro de amonio al 15% y 500 ml de acetato de etilo. La suspensión se trató con bicarbonato de sodio sólido hasta pH 6- 7 (16.8 g, 20 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora y se filtró. El residuo sólido se lavó con 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica del filtrado se separó de la capa acuosa, se secó con sulfato de sodio y se evaporó para obtener un aceite que se suspendió en 200 ml de éter, se agitó durante 1h, se filtró y el sólido se lavó con 100 ml de éter. Los sólidos combinados se agitaron con 250 ml de metanol caliente durante 10 min y se filtraron para obtener el ácido 2-(2-aminofeniltio)-5-fluorobenzoico deseado como un sólido. (17.42 g, 66%) MS (M+1) 264; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.06 - 3.45 (m, 1 H) 4.84 - 5.70 (m, 2 H) 6.53 - 6.70 (m, 2 H) 6.82 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.09 - 7.25 (m, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.66 (dd, *J*=9.5, 3.0 Hz, 1 H).

Una suspensión del ácido 2-(2-aminofeniltio)-5-fluorobenzoico (64.57 mmol, 17.51 g) en 500 ml de xilenos se trató con ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (64.57 mmol, 12.2 g) y se calentó. Se agregaron 200 ml más de xileno y se continuó calentando con eliminación azeotrópica de agua durante 16 h. La mezcla de reacción rosa resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó a 300 ml de agua. Tras agitar durante 15 min, el sólido se eliminó por filtración, se lavó con 3x100 ml de agua y se secó con aire durante 4 h, y posteriormente al alto vacío durante 20 h para obtener 2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10*H*)-ona como un sólido blanquecino (11.6 g, 73%); MS (M+1) 246; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.16 (t, 1 H) 7.24 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 2 H) 7.47 (dd, *J*=9.3, 2.9 Hz, 1 H) 7.52 - 7.71 (m, 2 H) 10.47 - 11.20 (m, 1 H), MS 081119 M+1 246(0.72).

Se puede preparar 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina a partir de 2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11(10*H*)-ona como se describe en los Pasos 4 y 5 del proceso del Ejemplo 1a.

**Ejemplo 1C: 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina**

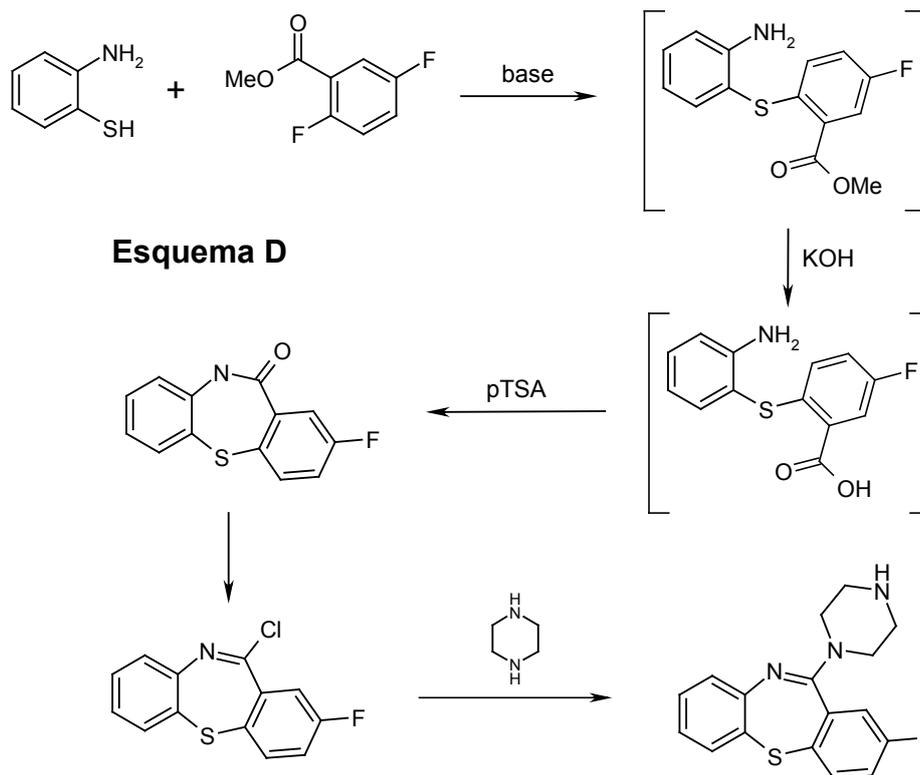
El esquema C muestra otro método contemplado para preparar 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina.



De este modo, 1-cloro-2-nitrobenzeno se puede hacer reaccionar con 4-fluorobenzenotiol en presencia de una base para formar 1-nitro-2-fenilsulfanil-(4-fluorobenceno). El nitrofluorobenceno se puede reducir a 1-amino-2-fenilsulfanil-(4-fluorobenceno) que se puede convertir (por ejemplo, como se muestra) en el éster fenílico del ácido [2-(4-fluorofenilsulfanil)fenil]carbámico. Dicho éster se puede ciclar como se muestra para formar 2-fluoro-10H-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ona que se puede convertir en 11-cloro-2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, la cual se puede hacer reaccionar posteriormente con piperazina para formar el compuesto del título.

#### Ejemplo 1D: 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina

El esquema D muestra otro método más contemplado para preparar 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina.



De este modo, se puede hacer reaccionar 2-aminobenzenotiol con el éster metílico del ácido 2,5-difluorobenzoico para formar un éster metílico del ácido 2-[(*E*)-2-amino-1-et-(*E*)-ilidenobut-2-enilsulfanil]-5-fluorobenzoico intermedio que se puede convertir por tratamiento con álcali en el ácido 2-[(*E*)-2-amino-1-et-(*E*)-ilidenobut-2-enilsulfanil]-5-fluorobenzoico. El ácido benzoico se puede ciclar para formar 2-fluoro-10*H*-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ona que se puede convertir en 11-cloro-2-fluorodibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, la cual se puede hacer reaccionar posteriormente con piperazina para formar el compuesto del título.

### Ejemplo 2: Ensayos de D2

Los ensayos experimentales *in vitro* se pueden llevar a cabo generalmente como se describe en la presente. Resumiendo, se pueden emplear en los experimentos células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el receptor D2s de dopamina y se conservaron en el medio de cultivo F12 de Ham complementado con L-glutamina 2 mM, 10% de FBS y 500 µg/ml de Higromicina.

#### Ensayo de unión a receptores D2:

La capacidad de los compuestos de ensayo para desplazar <sup>3</sup>H-racloprida del receptor D2s se puede determinar en membranas de células CHO transfectadas con D2s ( $B_{\max}$  13 pmol/mg de proteína). Un ensayo puede emplear una placa estándar de 96 pocillos con filtros de fibra de vidrio para retener el radioligando unido al receptor. Se puede determinar el <sup>3</sup>H retenido en un contador de centelleo TopCount tras la adición de un centellador líquido a cada pocillo. Se pueden evaluar los compuestos según su potencia utilizando un análisis de las curvas de competencia, de esta forma se obtienen los valores de  $K_i$  calculados. Cuando se llevó a cabo este método generalmente como se describe en la presente con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, un resultado promedio obtenido mostró un  $K_i$  para la unión a D2 de aproximadamente 11 nM.

#### Ensayos funcionales de receptores D2 *in vitro*:

El ensayo GTPγS se puede llevar a cabo sustancialmente como se describe en Lazareno, Methods in Molecular Biology, 1999, 106, 231-245. La actividad antagonista de los compuestos se puede determinar según la capacidad de los compuestos de ensayo para bloquear la unión estimulada por dopamina de [<sup>35</sup>S]-GTPγS a membranas celulares de células CHO transfectadas de forma estable con D2s. Cuando este método se llevó a cabo generalmente como se describe en dicho documento, con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, un resultado promedio obtenido mostró una  $Cl_{50}$  para GTPγS de aproximadamente 404 nM.

**Ejemplo 3: Actividad hiperlocomotora inducida por D-anfetamina (LMA)**

Se pueden emplear estudios *in vivo* para determinar el efecto antipsicótico y se llevan a cabo generalmente como se indica a continuación. Resumiendo, la actividad hiperlocomotora inducida por D-anfetamina (LMA) en un modelo de ratas habituadas se puede evaluar en ratas Long Evans macho utilizando un paradigma que incluye una fase de habituación, seguida de la administración de 1 mg/kg de D-anfetamina. Se puede dejar que los animales se aclimaten al recinto de ensayo durante 1 hora antes de pesarlos y colocarlos en cámaras de actividad. Treinta minutos después de empezar las mediciones de LMA, los animales se pueden sacar brevemente de las cámaras, se les administran subcutáneamente (s.c.) dosis diferentes del vehículo o del fármaco de ensayo, y se introducen de nuevo en las cámaras. Después de 30 minutos más, los animales se pueden sacar de nuevo de las cámaras y se les administra el vehículo o D-anfetamina en dosis de 1mg/kg (s.c.). Una vez que los animales están de nuevo en las cámaras de actividad, se puede evaluar la LMA durante 60 minutos más. Se puede administrar haloperidol (0.1 mg/kg disuelto en H<sub>2</sub>O) 15 minutos antes de administrar D-anfetamina por vía s.c. Se puede llevar a cabo un análisis estadístico de la distancia total recorrida después de la administración de D-anfetamina, utilizando ANOVA y el análisis post-hoc de Tukey cuando proceda. Todos los valores se pueden expresar como Media y DS. Cuando este método se llevó a cabo generalmente como se describe en dicho documento, 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina mostró actividad a 30 mg/kg y a 60 mg/kg (s.c.).

**Ejemplo 4: Ensayo de respuesta condicionada de evitación (CAR)**

Se pueden entrenar ratas Long Evans macho para que atraviesen una jaula de evitación estándar hasta el lado opuesto, tras la aparición de un estímulo auditivo y visual, para evitar recibir una descarga eléctrica en el suelo de la jaula. Las sesiones diarias pueden consistir en hasta 80 ensayos. Si se recibe la descarga, los animales siempre tienen la posibilidad de escapar de la descarga atravesando la jaula hasta el lado opuesto. El fármaco se puede administrar (por vía s.c. o por vía p.o.) 60 min antes del ensayo, y se registra el porcentaje de ensayos en los que los animales evitan y escapan de la descarga. Cuando este método se llevó a cabo generalmente como se describe en dicho documento, 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina mostró actividad a 30 mg/kg y a 60 mg/kg (s.c.).

**Ejemplo 5: Captación de norepinefrina**

Se puede llevar a cabo un ensayo para medir la captación de norepinefrina como se indica a continuación. Resumiendo, los compuestos de ensayo se pueden evaluar en una curva de CI<sub>50</sub> de 11 puntos para determinar su capacidad para inhibir la captación de un sustrato fluorescente registrado (tinte) de Molecular Devices que imita las aminas biogénicas neurotransmisoras. Una población estable de células HEK293F transfectadas con el transportador de norepinefrina humano (cultivada en medio de expresión Freestyle 293 con 75 mg/ml de higromicina B) se puede criopreservar, posteriormente se colocan en una placa y se emplean el día del ensayo. Las células pueden tener una densidad de 60K/pocillo; el tinte puede ser un 7% (final) del volumen de reconstitución recomendado por el proveedor (100%). Los compuestos se pueden diluir 1:20 en tampón e incubar con las células durante 30 minutos antes de agregar el tinte. En este ensayo de intensidad de fluorescencia, las placas se pueden leer después de incubar con el tinte 20 minutos para determinar el porcentaje de efecto respecto a la señal total (DMSO al 0.5%, final) y la señal de fondo (desipramina 10 μM, final). La CI<sub>50</sub>, la mitad de la respuesta del control, se puede convertir en K<sub>i</sub> empleando la ecuación estándar de Cheng-Prusoff. Cuando se llevó a cabo este método generalmente como se describe en la presente con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, un resultado promedio obtenido mostró un K<sub>i</sub> para la inhibición de NET de aproximadamente 10 nM.

**Ejemplo 6: Unión al receptor H1**

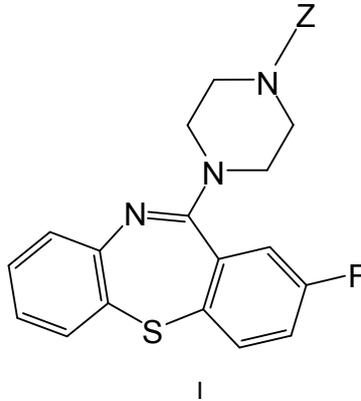
El método para determinar la unión al receptor H1 se puede llevar a cabo conforme a De Backer *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 197(3), 1601. Cuando se llevó a cabo este método generalmente como se describe en dicho documento con 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, un resultado promedio obtenido mostró un K<sub>i</sub> para la unión a H1 de aproximadamente 7.1 nM.

Los datos farmacológicos que se refieren al compuesto del Ejemplo 1 y otras piperazin-1-ildibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinas (ejemplos de referencia) se muestran en la siguiente tabla.

Compuesto Nombre	recaptación de hNET HEK FLInt CR Ki media (M)	Ant de D2 GTPγS CI50	Ant de D2 GTPγS efecto máximo	unión a D2 con NaCl Ki (nM)	Unión a H1 Hu Ki media (M)
(Ejemplo 1) 2-Fluoro-11- piperazin-1- ildibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]tiazepina	9.60E-09	4.00E-07	97	11	7.12E-09
11-Piperazin-1- ildibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]tiazepina	2.40E-08	8.00E-07	89	37	3.33E-09
2-Cloro-11-piperazin-1- ildibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]tiazepina	4.10E-08	3.50E-08	100	0.7	3.87E-09
2-Cloro-11-(4-metilpiperazin-1- il)dibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]tiazepina	5.10E-08	8.40E-09	100	0.49	1.52E-09
2-Fluoro-11-(4-metilpiperazin-1- il)dibenzo[ <i>b,f</i> ][1,4]tiazepina	5.90E-08	1.70E-07	100	1.1	1.82E-09

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de Fórmula I:



- 5 donde Z es H, que es 2-fluoro-11-(piperazin-1-il)dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
2. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno psiquiátrico.
- 10 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el trastorno psiquiátrico es el trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo o la esquizofrenia, u otro trastorno psicótico.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno psiquiátrico es el trastorno bipolar.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno psiquiátrico es la esquizofrenia.