

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 418**

51 Int. Cl.:

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2008 E 08807937 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2207550**

54 Título: **Derivados de tetrahydroquinolina para el tratamiento de trastornos por estrés postraumático**

30 Prioridad:

10.10.2007 WO PCT/IB2007/054130

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

25.02.2014

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)

GEWERBESTRASSE 16

4123 ALLSCHWIL, CH

72 Inventor/es:

JENCK, FRANÇOIS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 444 418 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

Derivados de tetrahidroquinolina para el tratamiento de trastornos por estrés postraumático

La presente invención se refiere al uso de derivados de tetrahidroquinolina para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar trastornos por estrés postraumático, así como también de estos derivados de tetrahidroquinolina para la prevención o el tratamiento de un trastorno por estrés postraumático.

La ansiedad humana es un conjunto de formas complejas e interrelacionadas de reacciones emocionales anormales frente a condiciones ambientales particulares. La ansiedad humana se ha subdividido en cinco subtipos de trastornos de ansiedad basándose en las diferencias en el sustrato neurobiológico y en la expresión clínica; estos subtipos incluyen: trastornos de ansiedad generalizados (TAG), trastornos de ansiedad por pánico (TAP), ansiedades fóbicas (AF), trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) y trastornos por estrés postraumáticos (en lo sucesivo abreviados como TEPT).

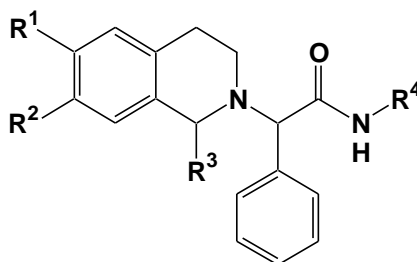
Los antagonistas del receptor de orexina son un nuevo tipo de drogas psicotrópicas o que afectan el sistema nervioso, las cuales disminuyen el estado de vigilia y estimulan el sueño. Su modo de acción en los animales y humanos incluye el bloqueo de los receptores de orexina en el cerebro y la modulación del sueño y de los sistemas de activación general. Actualmente se desarrollan los antagonistas del receptor de orexina para usar en el tratamiento de insomnios y trastornos del sueño.

Los documentos WO 01/68609 y WO 2005/118548 divulgan que ciertos derivados de tetrahidroquinolina, incluidos los compuestos de fórmula I descritos posteriormente, son los antagonistas del receptor de orexina y se pueden usar para el tratamiento de la ansiedad en general. Sin embargo, la patente estadounidense 2007/0160538 A1 divulga el uso de los antagonistas del receptor de orexina (incluidos los compuestos de fórmula I mencionados posteriormente) para el tratamiento de varios tipos de ansiedad, sin embargo, excluyendo específicamente las ansiedades relacionadas a stress (y notablemente TEPT). El documento WO2007/105177 divulga derivados de tetrahidroquinolina que incluyen los compuestos de fórmula la descritos más adelante para usar para potenciar la función de memoria. El documento W02004/085403 divulga derivados de tetrahidroquinolina acetamida primaria que son antagonistas del receptor de orexina. D. Kozaric-Kovacic, Croatian Medical Journal (2008), 49(4), 459-475 revisa la psicofarmacoterapia de los TEPT.

Actualmente, se ha descubierto de forma sorprendente, a pesar de las enseñanzas del documento US2007/0160538 A1, que los antagonistas del receptor de orexina de fórmula la se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o el tratamiento de TEPT.

A continuación se presentan varias realizaciones de la invención:

- i) De acuerdo con la presente invención los compuestos de fórmula la



Ia

en la que

R¹ y R² representan independientemente alcoxi (C₁-C₄),

R³ representa aril-alquilo (C₁-C₄) o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), y

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de fórmula Ia, se pueden usar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento de un TEPT.

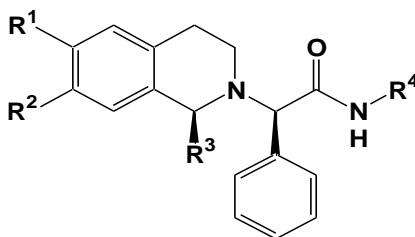
Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de las diversas fracciones químicas para los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen uniformemente a toda la memoria descriptiva y a las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente proporcione una definición más o menos amplia:

- 5 ❖ El término "alquilo" usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término "alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y dos números enteros diferentes) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono.
- 10 ❖ El término "alcoxi", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El término "(C_x-C_y)alcoxi" (x e y son dos números enteros diferentes) se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono.
- 15 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro.
- ❖ El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo, que se puede sustituir en una a tres ocasiones por sustituyentes, cada cual seleccionado independientemente del grupo constituido por halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi. Ejemplos representativos de arilo incluyen, entre otros, fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo y 4-metoxi-fenilo.
- 20 ❖ El término aril-alquilo (C_x-C_y) (siendo x e y dos números enteros diferentes) se refiere a un grupo alquilo (C_x-C_y) como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos de los grupos aril-alquilo (C₁-C₄) incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenil-etilo y 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo.
- 25 ❖ El término heteroarilo, sólo o en combinación, se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, que pueden ser iguales o diferentes. Un grupo heteroarilo se puede sustituir o no con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo (C₁-C₄), (C₁-C₄)alcoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi. Ejemplos de estos grupos heteroarilo son piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, indazolil, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, cinnolinilo, isobenzofuranilo. Un grupo heteroarilo preferido es piridilo, que podría estar insustituido o sustituido una vez con metilo, etilo o metoxi.
- 30 ❖ El término heteroarilo-alquilo (C_x-C_y) (siendo x e y dos números enteros diferentes) se refiere a un grupo alquilo (C_x-C_y), como se ha definido anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno se sustituyó por un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos de los grupos heteroaril-alquilo (C₁-C₄) incluyen, entre otros, 2-(piridin-3-il)-etilo opcionalmente sustituido una vez en el anillo de piridina con metilo, metoxi, cloro o trifluorometilo.
- 35 ❖ La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.
- 40 ii) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización i) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que R¹ representa metoxi o etoxi (y preferentemente metoxi).
- iii) De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización i) o ii) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que R² representa metoxi o etoxi (y, preferentemente, metoxi).
- 45 iv) De acuerdo con una variante de la invención, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización i), ii) o iii) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que R³ representa aril-alquilo (C₁-C₄).
- 50 v) De acuerdo con una subvariante de la realización variante iv) anterior, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización iv) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que R³ representa 4-trifluorometil-fenil-metilo, 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo o 3-(4-trifluorometil-fenil)-propilo (y especialmente 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo).
- vi) De acuerdo con otra variante de la invención, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización i), ii) o iii) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que R³ representa heteroaril-alquilo (C₁-C₄).
- 55 vii) De acuerdo a una subvariante de la realización variante vi) anterior, los compuestos de fórmula Ia como se definen en la realización vi) anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales

que R³ representa (4-trifluorometil-3-piridil)-metilo, 2-(4-trifluorometil-3-piridil)-etilo o 3-(4-trifluorometil-3-piridil)-propilo (y especialmente 2-(4-trifluorometil-3-piridil)-etilo).

viii) De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula la como se definen en una de las realizaciones i) a vii) anteriores, o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente serán tales que R⁴ representa metilo o etilo y, en particular, metilo.

ix) En general, los compuestos de fórmula la de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a viii) usadas o adecuadas para la prevención o tratamiento de TEPT, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán tales que la configuración del átomo de carbono que tiene el grupo fenilo es (R) y que la configuración del átomo de carbono que tiene el radical R³ es (S), es decir, los compuestos de fórmula la tendrán la configuración representada a continuación



la

xi) De acuerdo con una variante particularmente preferida de las realizaciones i) a v) y viii) o ix), el compuesto de fórmula la usado o adecuado para la prevención o tratamiento de TEPT, o sus sales farmacéuticamente aceptables, serán (R)-2-((S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenil-acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (y especialmente (R)-2-((S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-N-metil-2-fenil-acetamida hidrocloreto).

xii) Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula la para usar en un procedimiento para tratar un paciente afectado por un TEPT, comprendiendo dicho procedimiento la administración de un compuesto de fórmula la como se define en la realización i) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para tratar dicho TEPT.

xiii) Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula la para usar en un procedimiento para reducir los síntomas de un paciente afectado por un TEPT, comprendiendo dicho procedimiento la administración de un compuesto de fórmula la como se define en la realización i) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para reducir los síntomas de TEPT en dicho paciente.

xiv) Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula la para usar en un procedimiento para prevenir, en un paciente susceptible de verse afectado por un TEPT, la aparición de un TPET, comprendiendo dicho procedimiento la administración de un compuesto de fórmula la como se define en la realización i) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en una cantidad suficiente para prevenir la aparición de TEPT en dicho paciente.

xv) Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula la para usar en un procedimiento para reducir, en un paciente susceptible de verse afectado por un TEPT (es decir, una persona que ha estado sometida a estrés traumático), los síntomas de TPET, comprendiendo dicho procedimiento la administración de un compuesto de fórmula la como se define en la realización i) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para reducir los síntomas de TEPT en dicho paciente.

En relación con los procedimientos correspondientes a las realizaciones xii) a xv) anteriores, las preferencias mencionadas con respecto a los compuestos de fórmula la y sus sales farmacéuticamente aceptables en las realizaciones i) a xi) anteriores, son *mutatis mutandis* aplicables a dichos procedimientos.

Los compuestos de fórmula la y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos por expertos en la técnica (véase, por ejemplo, los documentos WO 01/68609 y WO 2005/118548).

Los compuestos de fórmula la y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos para la prevención o tratamiento de TEPT, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar de un modo que será familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al proveer los compuestos descritos de fórmula la o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La dosis de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la presente invención, que se va a proporcionar para el tratamiento de TEPT varía de acuerdo con el procedimiento de administración, la edad y el peso corporal del sujeto que se va a tratar, así como su estado y finalmente la decidirá el médico responsable del tratamiento. Como indicación, la cantidad de un compuesto de fórmula la contemplada para administrarse al paciente para reducir o eliminar los síntomas de TEPT, ya sea preventivamente o curativamente, es de 1 mg a 1.000 mg al día (es decir, de 0,015 a 15 mg/kg de peso corporal al día), particularmente de 5 mg a 500 mg al día (es decir, de 0,075 a 7,5 mg/kg al día) y más particularmente de 10 mg a 200 mg al día (es decir, de 0,15 a 3mg/kg al día).

Realizaciones particulares de la invención se describen en el siguiente ejemplo, que sirve para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance en forma alguna.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Efecto de un compuesto de fórmula la sobre las respuestas de sobresalto potenciadas por el temor en ratas

Procedimientos experimentales:

Los compuestos de fórmula la se pueden administrar al animal con el fin de evaluar sus efectos en la reactividad emocional. Una disminución en la reactividad, en relación a la ausencia de los agentes de análisis, indica que el compuesto administrado reduce el temor y la ansiedad. Como se usa aquí, un "mamífero de control" puede ser un mamífero sin tratar (es decir, un animal que no recibe agentes o las mismas combinaciones a evaluarse) y/o un mamífero de control entrenado (es decir, un mamífero que se somete a entrenamiento para demostrar un comportamiento aprendido).

Se han descubierto signos de reactividad emocional disminuida a estímulos acústicos en un modelo animal de sobresalto acústico potenciado por el temor. La actividad del tipo ansiolítica, como se evaluó por la reactividad disminuida de sobresalto acústico, se observó una hora luego del tratamiento con un compuesto de fórmula I en comparación con el tratamiento de control de vehículo (PEG400) y con el tratamiento activo con diazepam administrado oralmente. Esto se observó en la especie Fischer F344 de ratas de laboratorio caracterizadas por un grado particular de reactividad emocional. En la medicina humana se ha observado una incrementada reactividad de sobresalto acústica en pacientes que sufren de ansiedad TEPT en comparación con sujetos saludables (*Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder, Am. J. Psychiatry* (1996), **153**(1), 64-68). En el procedimiento de sobresalto potenciado por el temor en ratas, un estímulo neutro como la luz se combinó repetidamente con un estímulo aversivo como una suave descarga eléctrica en las patas. Cuando un animal se presenta estímulos acústicos de alta intensidad, se permiten incrementadas respuestas de sobresalto cuando el estímulo de sobresalto es precedido por luz (un aumento clásicamente condicionado en el temor). Los ansiolíticos de benzodiazepina atenúan el aumento de la respuesta. La respuesta de sobresalto se registró mediante el uso de cámaras auditivas de sobresalto. Luego de una sesión de habituación 95-dB en la oscuridad, se proporcionaron 10 estímulos acústicos alternados aleatoriamente de 90, 95, o 105dB (50-ms de duración) en presencia o ausencia de luz. Las amplitudes de respuesta de sobresalto para cada tipo de análisis, se promediaron para cada rata en la sesión de análisis.

Resultados:

Los resultados obtenidos luego de realizar el análisis descrito anteriormente en 4 grupos de ratas:

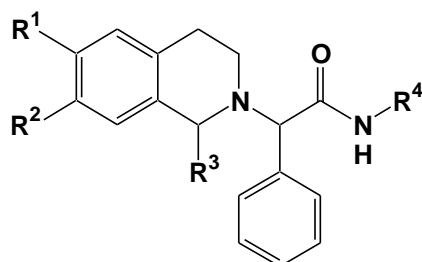
- ❖ Un primer grupo de 12 ratas (denominado "control 1" en la Figura 1) que se habían tratado solamente con el vehículo,
- ❖ Un segundo grupo de 12 ratas (denominado "Compuesto A" en la Figura 1) que habían recibido tratamiento oral mediante 107 mg/kg de (*R*)-2-((*S*)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-*N*-metil-2-fenil-acetamida hidrocloreto,
- ❖ Un tercer grupo de 16 ratas (denominado "control 2" en la Figura 1) que se había tratado solamente con el vehículo, y
- ❖ Un cuarto grupo de 12 ratas (denominado "Diazepam" en la Figura 1), que había recibido tratamiento oral con 3 mg/kg de diazepam,

se han resumido en la Figura 1.

5 Como se puede apreciar, el tratamiento oral con (*R*)-2-((*S*)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-metil-2-fenil-acetamida hidrocloreto (compuesto A, que se va a comparar con las ratas del grupo "control 1"), como el tratamiento oral con diazepam (que se va a comparar con las ratas del grupo "control 2"), reduce de un modo significativo la amplitud de la respuesta de sobresalto en ratas Fischer F344.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula la



la

en la que

R¹ y R² representa cada uno independientemente alcoxi (C₁-C₄),

R³ representa aril-alquilo (C₁-C₄) o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), y

5 R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula la, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno por estrés postraumático.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R¹ representa metoxi o etoxi.

10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R² representa metoxi o etoxi.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R³ representa aril-alquilo (C₁-C₄).

15 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R³ representa 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo.

6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R³ representa heteroaril-alquilo (C₁-C₄).

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es tal que R⁴ representa metilo.

20 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula la o su sal farmacéuticamente aceptable, es (*R*)-2-((*S*)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-metil-2-fenil-acetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que se usa (*R*)-2-((*S*)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-*N*-metil-2-fenil-acetamida hidrocloreuro.

25 10. Un compuesto de fórmula la como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de un trastorno por estrés postraumático.

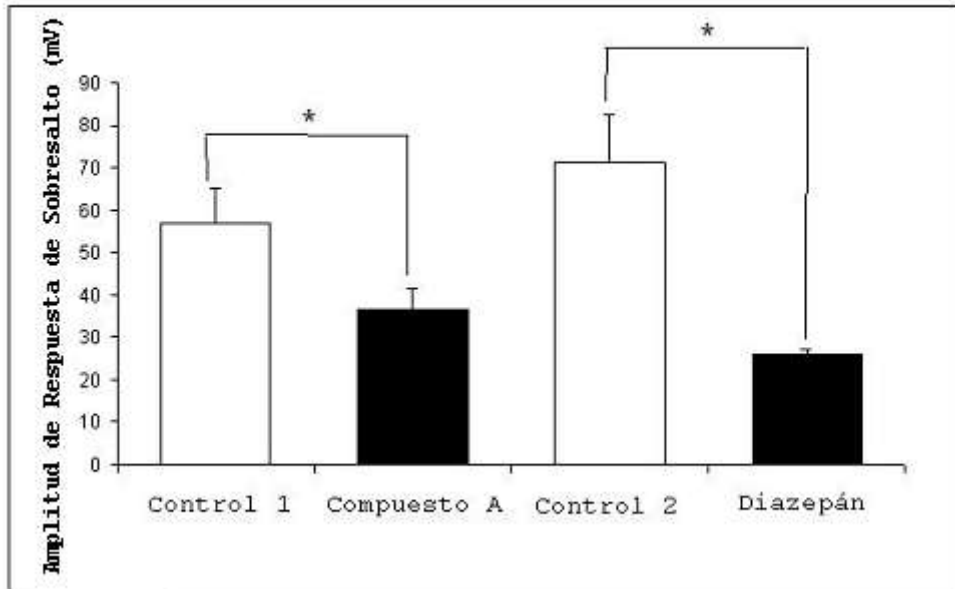


Figura 1