

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 316**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/96** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2006 E 12158895 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2468732**

54 Título: **1H-Quinazolina-2,4-dionas**

30 Prioridad:

**11.04.2005 GB 0507298**

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

**05.12.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALLGEIER, HANS;  
NOZULAK, JOACHIM;  
ORAIN, DAVID;  
RENAUD, JOHANNE;  
AUBERSON, YVES;  
CARCACHE, DAVID;  
FLOERSHEIM, PHILIPP;  
GUIBOURDENCHE, CHRISTEL;  
FROESTL, WOLFGANG;  
KALLEN, JOERG;  
KOLLER, MANUEL y  
MATTES, HENRI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 524 316 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

1H-Quinazolina-2,4-dionas

La presente invención se refiere a 1H-quinazolina-2,4-dionas, su preparación, su uso como productos farmacéuticos, y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

5 WO 95/19346 revela las quinazolina-2,4-dionas como ligandos del receptor AMPA.

En particular, el compuesto de la invención es

una 1H-quinazolina-2,4-diona seleccionada de

N-[2,4-dioxo-6-(tetrahidro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;

N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;

10 N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;

y sus sales.

15 Los compuestos de la invención existen en forma libre, como una sal o como zwitterión. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término tal como "compuestos de la invención" se debe entender como aquel que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo forma de base libre o de sal de adición de ácido. También se incluyen, las sales que no son apropiadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de la invención, tales como picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres se emplean (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren. Preferiblemente, las sales son sales fisiológicamente aceptables, formadas, en su caso, mediante la adición de un ácido o una base.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de varios tautómeros. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar tautomería ceto-enólica. En esta memoria descriptiva, la ilustración de un posible tautómero incluye también otros posibles tautómeros. Los tautómeros de los compuestos de la invención también se abarcan por la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de varios switteriones. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden mostrar grupos amino protonados y grupos carboxi desprotonados. Además, el grupo amino de la subestructura de sulfonamida puede ser desprotonada. En esta memoria descriptiva, la ilustración del compuesto en la forma libre incluye también otros switteriones posibles. Los switteriones de los compuestos de la invención también se abarcan por la invención.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, átomo(s) de carbono asimétrico puede(n) estar presente(s) en los compuestos de la invención y sus sales. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, están incluidos en la invención.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de atropisómeros, por ejemplo, debido a la rotación impedida en un enlace sencillo. Todos los atropisómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, están incluidos en la invención.

Las sales: Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

40 Los isómeros: Los compuestos de la invención en forma ópticamente pura se pueden obtener a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con procedimientos bien conocidos, por ejemplo, HPLC con matriz quirál. Alternativamente, se pueden utilizar materias primas ópticamente puras. Las mezclas estereoisoméricas, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida *per se* por medio de métodos de separación apropiados. Esta separación puede tener lugar ya sea a nivel de un compuesto inicial o en un compuesto de la invención en sí misma. Los enantiómeros se pueden separar mediante la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la formación de una sal con un ácido quirál pura enantioméricamente, o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

45

Los compuestos de la invención muestran actividad farmacológica y son, por lo tanto, útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son potentes antagonistas del receptor AMPA competitivos.

5 Los compuestos de la invención son especialmente eficaces como productos farmacéuticos en el tratamiento de la epilepsia, esp. en las convulsiones parciales (simples, complejas y parciales en evolución a convulsiones generalizadas secundarias) y las convulsiones generalizadas [ausencia (típica y atípica), mioclónicas, clónicas, tónicas, tónicas-clónicas y atónicas].

10 Los compuestos de la invención también son especialmente eficaces como productos farmacéuticos en el tratamiento de la psicosis en la esquizofrenia, en trastorno bipolar, en la enfermedad de Parkinson y en la psicosis inducida por fármacos y en la psicosis postictal, así como en la mejora de síntomas positivos y negativos y eficaz en pacientes resistentes al tratamiento (cf. Kalkman HO, Loetscher E GAD67: the link between GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis. J. Neural. Transm. 2003, 1110, 803-812).

15 Además, los compuestos de la invención son útiles como productos farmacéuticos en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implica alterar la función del receptor AMPA o el daño neuronal mediado por el receptor AMPA, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos, tales como la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esp. esquizofrenia crónica, la ansiedad, la depresión, los trastornos del humor bipolares, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, emesis, tinnitus, dolor, dolor neuronal, migraña, anestésicos, miopía, crecimiento tumoral, síntomas de abstinencia, condiciones isquémicas e hipóxicas tales como accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, hipoxia perinatal, traumatismo cerebral y de la médula espinal, lesión en la cabeza, presión intracraneal alta, y cualquier procedimiento quirúrgico potencialmente asociado con la hipoxia del sistema nervioso central, y las condiciones producidas por las acciones del medio ambiente, neurotoxinas exógenas, incluyendo las producidas por infecciones, así como las producidas por cambios metabólicos y encefalopatía hepática asociada con la insuficiencia hepática.

25 Como formulación i.v., los compuestos son útiles para el tratamiento del estado epiléptico y como anestésico, en particular para el tratamiento de traumatismo cerebral agudo y otras lesiones cerebrales que requieren anestesia profunda.

30 Otros agentes, marcados apropiadamente con isótopos de la invención muestran propiedades valiosas como agentes de marcación histopatológica, agentes y/o biomarcadores de imagen, a partir de ahora, "marcadores", para la marcación selectiva del receptor AMPA. Más particularmente, los agentes de la invención son útiles como marcadores para etiquetar los receptores AMPA centrales y periféricos *in vitro* o *in vivo*. En particular, los compuestos de la invención que se marcan isotópicamente de forma apropiada son útiles como marcadores PET. Tales marcadores PET se etiquetan con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F.

35 Los agentes de la invención por lo tanto son útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación del receptor de un fármaco que actúa en el receptor AMPA, o con fines de diagnóstico para enfermedades que resultan de un desequilibrio o disfunción de los receptores AMPA, y para vigilar la eficacia de las farmacoterapias de tales enfermedades.

De conformidad con lo anterior, la presente invención provee un agente de la invención para utilizar como un marcador para neuroimagen.

40 En un aspecto adicional, la presente invención provee una composición para marcar las estructuras del sistema nervioso periférico y del cerebro, que involucran los receptores AMPA *in vivo* e *in vitro*, que comprende un agente de la invención.

45 En incluso un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para la marcación de las estructuras del sistema nervioso periférico y del cerebro que involucran los receptores AMPA *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto el tejido cerebral con un agente de la invención.

El método de la invención puede comprender una etapa adicional dirigida a determinar si el agente de la invención etiqueta la estructura diana. Dicha etapa adicional se puede efectuar observando la estructura diana utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía por emisión de fotón único (SPECT), o cualquier dispositivo que permita la detección de radiaciones radioactivas.

50 Por todas estas indicaciones, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto de la invención empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de las condiciones que se están tratando. Sin embargo, en general, resultados satisfactorios en animales están indicados para ser obtenidos a dosis diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del

animal. En los mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2 g de un compuesto de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

5 Los agentes activos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

10 De conformidad con lo anterior, la presente invención provee compuestos para su uso como un producto farmacéutico, en particular para utilizar en el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implique los receptores AMPA en su etiología o implica daño neuronal mediado por el receptor AMPA, y especialmente para su uso en cualquiera de las indicaciones específicas citadas anteriormente.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende los compuestos en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéutico. Tales composiciones se pueden fabricar de manera convencional. De acuerdo con la invención, las formas de dosificación unitaria contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg de un agente activo.

15 La presente invención provee además el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implica los receptores AMPA en su etiología o que implica daño neuronal mediado por el receptor AMPA.

20 Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para el tratamiento de cualquier patología, trastorno o condición clínica que implique los receptores AMPA en su etiología o que implique el daño neuronal mediado por el receptor AMPA, en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

25 Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros fármacos útiles para las indicaciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, en el caso de la epilepsia con otros fármacos antiepilépticos, como los barbitúricos y derivados de los mismos, derivados de las benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, la lamotrigina, levetiracetam y sus derivados, el topiramato, la pregabalina, la gabapentina, la zonisamida, el sultiam, el felbamato y otros antagonistas de AMPA. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con fármacos neurolépticos seleccionados de la lista que consiste en fármacos antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona y los fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Así, en aspectos adicionales, la presente invención se refiere a

30 • Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención y los Fármacos Anti-epilépticos, apropiados para el tratamiento de Trastornos Neurológicos [Cláusula-1]

• Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención para trastornos afectivos y de la atención [Cláusula-2]

35 • Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos [Cláusula-3]

• Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento de trastornos oculares, en particular, la miopía [Cláusula-4]

• Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático [Cláusula-5]

40 • Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular, la esquizofrenia [Cláusula-6]

• Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular tinnitus [cláusula-7]

45 • Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención que comprenden nootrópicos apropiados para el tratamiento de la demencia [Cláusula-8]

• Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado para el tratamiento de lesiones cerebrales agudas, por ejemplo, trauma cerebral, derrame cerebral, hipoxia [Cláusula-9]

- Las combinaciones que comprenden un compuesto de la invención apropiado como anestésico [Cláusula-10]

Estas combinaciones y sus usos se explican con más detalle posteriormente en este documento. En cada caso, el término "antagonista del receptor AMPA" se refiere a compuestos como se definen por la invención. Los antagonistas del receptor AMPA preferidos son los compuestos como se identifican en los ejemplos.

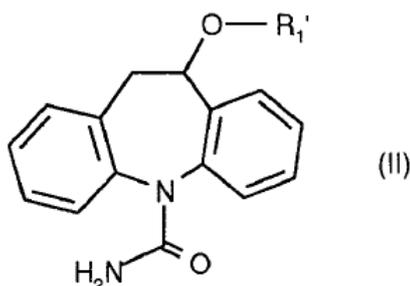
#### 5 Combinaciones que comprenden Fármacos Anti-epilépticos para el Tratamiento de Trastornos Neurológicos [Cláusula 1]

La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular la epilepsia. La epilepsia se caracteriza por descargas anormales de las neuronas cerebrales y por lo general se manifiesta como varios tipos de convulsiones. 20 al 30% de los pacientes con epilepsia son resistentes a la terapia actual.

Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende dos fármacos anti-epilépticos seleccionados de la lista que consiste de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, los antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos anti-epilépticos combinados. Además, las combinaciones reveladas en este documento pueden usarse para tratar la epilepsia que es resistente a la monoterapia que emplea una de las combinaciones sola.

Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende dos anti-epilépticos seleccionados de la lista que consiste de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, los antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para utilizar de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

El término "barbitúricos y derivados de los mismos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidona. El término "benzodiazepinas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita al clonazepam, clobazam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula (II)



en la que R<sub>1</sub>' representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> carbonilo. El término "hidantoínas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a fenitoína. El término "succinimidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la sal de sodio de ácido valproico, tiagabina clorhidrato monohidrato y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles revelados en EP 114 347, esp. rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico] y las 2-aril-8-oxodihidropurinas reveladas en WO99/28320. El término "antagonistas de AMPA" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a las 1H-quinazolina-2,4-dionas de la invención como se ha definido anteriormente, y sus sales; CX 691, EGIS 8332 (7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina-8-carbonitrilo), GYKI47261 (4-(8-cloro-2-metil-11H-imidazo[1,2-c][2,3]benzodiazepin-6-il)benzenamina), el irampanel (BIIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil) amino]carbonil]oxi]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalinacarboxílico), NS 1209 (sal monosódica del ácido 2-[[[5-[4-[(dimetilamino)sulfonil] fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo -3H-pirrolol[3,2-h]isoquinolin-3-ilideno]amino]oxi]-4-hidroxi]butanoico, por ejemplo, preparado como se describe en WO 98/14447), el topiramato (TOPAMAX, 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fructopiranos

sulfamato, la preparación, por ejemplo, como se describe en US 535475), el talampanel ((R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepina, la preparación, por ejemplo, como se describe en EP 492485 y ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro-2,3-dioxo-5-quinoxalilil)metrilyl]amino]metil] fosfónico dihidrato.

5 El fenobarbital, se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Luminal™. El primodon se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Mylepsinum™. El Clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Anteplepsin™. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Diazepam Desitin™. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Tavor™. La carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Tegretal™ o TegretoI™. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Trileptal™. La oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La preparación del compuesto de fórmula II en la que R1' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> carbonilo y sus sales farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en US 5,753,646. La 10-Hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina se puede preparar como se revela en US 3.637.661. La 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en US 6.316.417. La Fenitoína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Epanutin™. La etosuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Suxinutin™. La mesuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Petinutin™. La sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Leptilan™. El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Gabitril™. La vigabatrina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Sabril™. El levetiracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Keppra™. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Lamictal™. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Neurontin™. El sultiam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Ospolot™. El felbamato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Taloxa™. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los 1,2,3-1H-triazoles revelados en EP 114 347 se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en US 6,455,556. Las 2-aril-8-oxodihidropurinas reveladas en WO99/28320 se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en WO99/28320. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, a partir de WO 98/17672.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, i.e., simultáneamente o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar simultáneamente o cronológicamente escalonadas, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo de 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se pueden variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre primer y segundo ingrediente activo.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, se entiende que las referencias a los principios activos también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las correspondientes sales de adición de ácido también se

pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

- 5 Una combinación farmacéutica que comprende dos anti-epilépticos seleccionados de la lista que consiste de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, los antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en los cuales los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una  
10 COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1.

Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-1 da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1.

- 15 La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1 puede, por ejemplo, ponerse en evidencia en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, la Prueba de Convulsión Audiogénica o los métodos descritos en los Ejemplos.

- La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados en  
20 pacientes con epilepsia. Tales estudios demuestran, en particular, el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula 1. Los efectos beneficiosos sobre la epilepsia se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula  
25 1.

- Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de los efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las  
30 COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de la epilepsia que es resistente a la monoterapia.

- Muy preferida es una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 1 que comprende como ingredientes activos dos fármacos antiepilépticos, en donde un primer antiepiléptico se selecciona de carboxamidas, especialmente carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina, un compuesto de la invención en donde R<sub>1</sub>'  
35 representa acetoxi, monohidrato de clorhidrato de tiagabina, fenobarbital, levetiracetam, pregabalina, brivaracetam y lamotrigina, y un segundo antiepiléptico es un antagonista de AMPA.

- Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto efectiva terapéuticamente contra la epilepsia, que comprenda al menos dos antiepilépticos o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta  
40 composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de  
45 sangre caliente), incluido el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente activo farmacológicamente, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación enteral o parenteral. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

- La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en  
50 formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o ingredientes activos contenidos en una dosis  
55

individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

5 En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

10 Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

Adicionalmente, la presente invención provee un método para tratar un animal de sangre caliente que tiene epilepsia, que comprende la administración al animal de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la epilepsia y en la cual los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, junto con las instrucciones para un uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de la epilepsia.

20 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de enfermedades de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1 se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar como corresponde.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, se utiliza para el tratamiento del tratamiento de la epilepsia que es resistente a la monoterapia.

35 La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación para la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

45 Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 1, se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona en este documento de otra manera. En particular,

50 El fenobarbital se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal y para un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, dividir en dos unidades separadas.

La primidona se puede administrar a un paciente adulto y a niños que tienen al menos 9 años en una dosis diaria total de 0.75 a 1.5 g.

5 El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3 mg, dividida en tres de cuatro unidades separadas. El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 0.044 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal.

10 La carbamazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 600 a aproximadamente 2000 mg y a un paciente pediátrico mayor de 6 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg. La oxcarbazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 600 a aproximadamente 2400 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 a aproximadamente 46 mg/kg de peso corporal.

15 La fenitoína se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg.

La etosuximida se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de alrededor de 20 mg/kg de peso corporal.

20 La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de alrededor de 30 mg/kg de peso corporal.

El monohidrato de clorhidrato de tiagabina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 70 mg.

25 La vigabatrina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g. El levetiracetam se puede administrar a un paciente que tiene más de 16 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 mg.

La lamotrigina se puede administrar a un paciente que tiene más de 12 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg.

30 La gabapentina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 900 a aproximadamente 2400 mg.

El sultiam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

El felbamato se puede administrar a un paciente que tiene más de 14 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2400 a aproximadamente 3600 mg.

35 El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg.

#### Combinaciones para los trastornos afectivos y de atención [Cláusula 2]

La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular trastornos afectivos y de atención.

40 Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de litio, sal de sodio de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones descritas en este documento pueden usarse para tratar trastornos afectivos y de la atención que son resistentes a la monoterapia que emplea uno de los socios de combinación solo.

45 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado

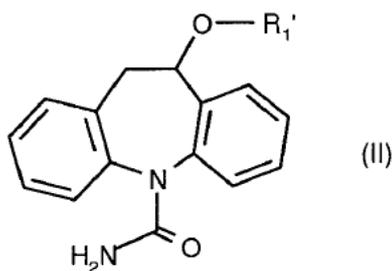
del grupo que consiste de litio, sal sódica del ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato, antidepresivos y antiepilépticos, en la cual los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

- 5 El término "trastornos afectivos y de la atención" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a trastorno bipolar, por ejemplo, psicosis maniaco-depresiva, manía con o sin función psicótica, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) y otros trastornos de la atención, por ejemplo, autismo, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por retraimiento social, por ejemplo, síntomas negativos.

10 El término "litio" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a acetato de litio, carbonato de litio, cloruro de litio, citrato de litio y sulfato de litio. El término "antipsicóticos convencionales" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a haloperidol y flufenazina. El término "antipsicóticos atípicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la olanzapina, quetiapina y risperidona. El término "antidepresivos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), o los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y la serotonina (SNRIs-s). Un antidepresivo tricíclico apropiado para la presente invención especialmente se selecciona entre amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibencepina, dotiepina, doxepina, imipramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina, maprotilina, mianserina, y mirtazepina. Un SSRI apropiado para la presente invención se selecciona especialmente entre fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram, y un SRNI seleccionado de venlafaxina y duloxetina.

20 El término "anti-epilépticos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos, los antagonistas de AMPA y otros fármacos anti-epilépticos, en los cuales los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

30 El término "barbitúricos y derivados de los mismos", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita al fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidon. El término "benzodiazepinas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



35 en la que R1' representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> carbonilo. El término "hidantoínas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la fenitoína. El término "succinimidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la sal sódica del ácido valproico, monohidrato de clorhidrato de tiagabina y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles revelados en EP114 347, esp. rufinamida [amida del ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4- carboxílico] y las 2-aril-8-oxodihidropurinas reveladas en WO99/28320.

40 El acetato de litio se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Quilonorm™. El carbonato de litio se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Eskalith™. El citrato de litio se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Litarex™. El sulfato de litio se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Lithium-Duriles™, o, por ejemplo, por medio de la liberación transdérmica (US 6.375.990). Sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Divalproex Sodium™. El haloperidol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca

comercial Haloperidol STADA™. La olanzapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Zyprexa™. La risperidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Risperdal™. La quetiapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Seroquel™. La flufenazina se puede administrar, por ejemplo, en forma de su diclorhidrato como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Prolixin™. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Lamictal™. La fluoxetina se puede administrar, por ejemplo, en forma de su clorhidrato como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Prozac™. La paroxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Paxil™. El metilfenidato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Ritalin™.

El metilfenidato es el medicamento psicotrópico más comúnmente prescrito para los niños en los Estados Unidos, principalmente para el tratamiento de los niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), y por lo tanto, está ampliamente disponible. El metilfenidato se describe en U.S. Patent Nos. 2,838,519 y 2,957,880. U.S. Patent Nos. 5,922,736; 5,908,850; 5,773,478; 6,113,879 describen la administración de d-treo metilfenidato para tratar trastornos del sistema nervioso. U.S. Patent Nos. 6,100,401; 6,121,453; y 6,162,919 describen los procedimientos para preparar sustancialmente el único enantiómero d-treo metilfenidato. U.S. Patent Nos. 5,874,090 y 5,837,284 describen las formulaciones de liberación sostenida de metilfenidato. Todas estas citas se incluyen en el presente documento por referencia.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, de WO 98/17672.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales y su preparación se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" (e.g.M. J. O'Neil et al., ed., 'The Merck Index', 13th ed., Merck Research Laboratories, 2001) o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, i.e., simultáneamente o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar simultáneamente o cronológicamente escalonadas, es decir en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las correspondientes sales de adición de ácido también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se puede utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de litio, sal sódica de ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato y antidepresivos, en los cuales los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2.

Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2 da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2.

- 5 La actividad de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2 en el tratamiento de trastornos afectivos se evidencia, por ejemplo, en los ensayos preclínicos apropiados para la detección de fármacos que invierten los efectos estimulantes psicomotores.

Prueba 1: locomoción inducida por antagonista de NMDA:

Se utilizan ratas macho. En principio se forman 8 grupos de tratamiento:

- 10 1) Antagonista del receptor AMPA seguido por el solvente 2 y el solvente 3, para estudiar los efectos del antagonista del receptor AMPA sobre la actividad locomotora.
- 2) Solvente 1, socio de la combinación y el solvente 3, para estudiar los efectos del socio de la combinación sobre la actividad locomotora.
- 15 3) Solvente 1, solvente 2, seguido por el antagonista competitivo del receptor de NMDA ácido (S) -2-amino-3-(2'-cloro-5-fosfonometil-bifenil-3-il) propiónico, a partir de ahora, SDZ 220-581 (10 mg/kg), para estudiar la inducción de la actividad hiperlocomotora.
- 4) antagonista del receptor AMPA seguido por el solvente 2 y SDZ 220-581.
- 5) Solvente 1 seguido por el socio de combinación y SDZ 220-581.
- 20 6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2 (dosis de cada ingrediente activo a dosis cercanas al umbral) seguido por el solvente 3.
- 7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 2 (dosis de cada ingrediente activo a dosis cercanas al umbral) seguido por SDZ 220-581 (10 mg/kg).
- 8) Solvente 1 - solvente 2 - solvente 3.

- 25 Las ratas se asignaron al azar a estos grupos de pretratamiento (grupo n = 10/dosis). Los fármacos se administran por vía subcutánea (s.c.), 15 minutos antes de SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales recibieron SDZ 220-581, se colocan en el monitor de la actividad por un período de 60 min. La actividad locomotora se analiza en los 30 minutos iniciales.

- 30 La locomoción se registra con un sistema seguimiento por video. Los animales están en un ciclo normal día-noche de 12/12 h con luz a las 06:00 H. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación con poca luz entre las 07:00 H y 15:00 H. Los animales se colocan en un recinto redondo (diámetro 42 cm, altura 32 cm) de plástico de cloruro de polivinilo de color gris.

Prueba 2: Dar vueltas y balancear la cabeza inducidos por el bloqueador del canal NMDA:

Se utilizan ratas macho adultas. Los animales se asignaron al azar a los siguientes grupos de tratamiento (grupo n = 10):

- 35 1) Antagonista del receptor AMPA (t = -15 min) seguido del solvente 2 (t = -15 min) y el solvente 3 (t = 0 min) para estudiar si el balanceo de cabeza y dar vueltas es inducido por el antagonista del receptor AMPA administrado solo.
- 2) Solvente 1 (t = -15 min), socio de combinación (t = -15 min) y el solvente 3 (t = 0 min) para estudiar si el balanceo de cabeza y dar vueltas se induce por el socio de la combinación administrado solo.
- 40 3) Solvente 1 (t = -15 min), el solvente 2 (t = -15 min), seguido por la fenciclidina (PCP, un bloqueador de los canales NMDA, dosificado 3 y 10 mg/kg, t = 0 min) para inducir el balanceo de la cabeza y dar vueltas.
- 4) antagonista del receptor AMPA (t = -15 min) seguido del solvente 2 (t = -15 min) y PCP (t = 0 min).
- 5) Solvente 1 (t = -15 min) seguido del socio de combinación (t = -15 min) y PCP (t = 0 min).

6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2 (dosis de cada uno de los ingredientes activos a dosis cercanas al umbral (t = -15 min)) seguido de solvente 3 (t = 0 min).

7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2 (dosis de cada uno de los ingredientes activos a dosis cercanas al umbral (t = -15 min)) seguido por PCP (3 y 10 mg/kg, t = 0 min).

5 8) Solvente 1 (t = -15 min), solvente 2 (t = -15 min), solvente 3 (t = 0 min).

10 La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2 (en t = -15 min) y PCP (en t = 0 min) se administran s.c. en un volumen de 1 mL/ kg. Las grabaciones de video del comportamiento del animal durante el período de 0 - 30 minutos después de la PCP se califican por un observador que no tiene conocimiento sobre el tratamiento previo de los animales. El balanceo de la cabeza (balanceando la cabeza en varias ocasiones por lo menos 2 cm a la izquierda y derecha) y dando vueltas (girando alrededor utilizando las patas delanteras, mientras que las patas traseras siguen estando más o menos en la posición original) se anotó como presente (1) o ausente (0), cada cinco minutos durante la duración de 1 min. Las calificaciones de los animales individuales se suman y las puntuaciones del grupo se utilizan para el análisis estadístico (test-t con corrección de Bonferroni).

15 Las respuestas locomotoras inducidas por antagonistas de NMDA reflejan un estado como manía/psicosis. El bloqueo de esta actividad indica una actividad anti-maniaca anti-psicótica. Además, el incremento del balanceo de la cabeza y dar vueltas sugieren una desinhibición del comportamiento (= similares a ansiolíticos/antidepresivos) y la actividad sociotrópica. Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos afectivos incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo, psicosis maniaco-depresiva, estados psicóticos extremos por ejemplo, manía con función psicótica y cambios de humor excesivos donde se desea la estabilización del comportamiento. Además, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2, se indica en ADHD (trastornos de hiperactividad por déficit de atención) y otros trastornos de la atención, por ejemplo, autismo, y así como los estados de comportamiento caracterizado por el aislamiento social por ejemplo, síntomas negativos.

25 La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2, también se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos preferentemente son aleatorios, estudios clínicos doble ciego en pacientes con trastornos afectivos y de atención. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula 2. Los efectos beneficiosos en los trastornos afectivos y de atención se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2.

35 Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 2, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula 2 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de trastornos afectivos y de la atención que son resistentes a la monoterapia.

40 Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra los trastornos afectivos y de la atención, comprenda al menos un antagonista del receptor AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de litio, sal sódica del ácido valproico, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, lamotrigina, metilfenidato y antidepresivos y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluido el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para la aplicación enteral o parenteral. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

55 La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se,

por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulaci3n, recubrimiento con az3car, disoluci3n o liofilizaci3n. Se apreciar3 que el contenido unitario de ingrediente o ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificaci3n activa no necesita por s3 mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administraci3n de una pluralidad de unidades de dosificaci3n.

5 En la preparaci3n de las composiciones de forma de dosificaci3n oral, cualquiera de los medios farmac3uticos usuales puede ser empleado, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, az3cares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulaci3n, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones s3lidas orales tales como, por ejemplo, polvos, c3psulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administraci3n, los comprimidos y c3psulas representan la forma unitaria de  
10 dosificaci3n oral m3s ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmac3uticos s3lidos.

Adem3s, la presente invenci3n se refiere al uso de una COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2, para la preparaci3n de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos y de atenci3n.

Adicionalmente, la presente invenci3n provee un m3todo de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene trastornos afectivos y de la atenci3n que comprende administrar al animal una COMBINACI3N DE LA INVENCI3N  
15 Cl3usula 2, en una cantidad que es en conjunto terap3uticamente eficaz contra trastornos afectivos y de atenci3n en la cual los compuestos tambi3n pueden estar presentes en forma de sus sales farmac3uticamente aceptables.

Adem3s, la presente invenci3n provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos, la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2, junto con las instrucciones para el uso simult3neo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de trastornos afectivos y de atenci3n.

20 En particular, una cantidad terap3uticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2 se puede administrar de forma simult3nea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinaci3n fija. Por ejemplo, el m3todo de tratamiento de trastornos afectivos y de la atenci3n de acuerdo con la invenci3n puede comprender (i) la administraci3n del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmac3uticamente aceptable y (ii) la  
25 administraci3n del segundo ingrediente activo en forma de sal farmac3uticamente aceptable o libre, de forma simult3nea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terap3uticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sin3rgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2 se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la  
30 terapia o concurrentemente en formas de combinaci3n divididas o individuales. Adem3s, el t3rmino administrar tambi3n abarca el uso de un prof3rmaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invenci3n abarca todos estos r3gimenes de tratamiento simult3neo o alterno y el t3rmino "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

35 En una modalidad preferida de la invenci3n, la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2 se utiliza para el tratamiento de trastornos afectivos y de la atenci3n que son resistentes a la monoterapia.

La dosificaci3n eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2 puede variar dependiendo del compuesto o la composici3n farmac3utica particular empleado, el modo de administraci3n, la gravedad de la condici3n a tratar. Por lo tanto, el r3gimen de dosificaci3n para la COMBINACI3N  
40 DE LA INVENCI3N Cl3usula 2, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administraci3n y la funci3n renal y hep3tica del paciente. Un m3dico, cl3nico o veterinario de experiencia normal puede determinar f3cilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condici3n. La precisi3n 3ptima en el logro de la concentraci3n de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un r3gimen basado en la cin3tica de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideraci3n de la  
45 distribuci3n, el equilibrio y la eliminaci3n de los ingredientes activos.

Cuando los socios de combinaci3n empleados en la COMBINACI3N DE LA INVENCI3N Cl3usula 2, se aplican en la forma como f3rmacos 3nicos comercializados, su dosificaci3n y modo de administraci3n puede tener lugar de acuerdo con la informaci3n facilitada en el prospecto del envase del respectivo f3rmaco comercializado con el fin de producir el efecto ben3fico descrito en el documento, si no se menciona en este documento de otra manera. En particular,  
50

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosificaci3n diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg.

El haloperidol se puede administrar a un paciente en una dosificaci3n diaria total de entre aproximadamente 2,5 a aproximadamente 30 mg.

El litio puede ser administrado a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 g.

5 La olanzapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 a aproximadamente 20 mg. La quetiapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 a aproximadamente 600 mg. La risperidona se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6 mg.

La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 mg.

10 La amitriptilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg. La clomipramina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 a aproximadamente 150 mg. La desipramina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

El ácido {[ (7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}- fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

### 15 Combinaciones para la ansiedad [Cláusula-3]

La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos neurológicos/psiquiátricos, en particular, los trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

20 Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (SNRIs), la buspirona y la pregabalina es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones reveladas en este documento se pueden utilizar para tratar trastornos de ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente que son resistentes a la monoterapia empleando uno de los socios de combinación solo.

25 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de benzodiazepinas, los SSRIs, SNRIs, buspirona y la pregabalina, en el que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador aceptable farmacéuticamente; para uso simultáneo, separado o secuencial.

30 El término "ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los trastornos de ansiedad, tales como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, el pánico y la ansiedad que se manifiesta tras la cesación de psicoestimulantes o ingesta de otros psicotrópicos con potencial de abuso.

35 Un SSRI apropiado para la presente invención especialmente se selecciona de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram.

Un SNRI apropiado para la presente invención se selecciona especialmente de la venlafaxina y la duloxetina.

40 El término "benzodiazepinas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita al clonazepam, diazepam y lorazepam.

45 La buspirona se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo, como su clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Anxut™, Buspar™ o Bespar™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en US 3.717.634. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, de WO 98/17672. La fluoxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Prozac™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 2002182. La paroxetina ((3S, 4R) -3 - [(1,3-benzodioxol-5-iloxi) metil] -4 (4-fluorofenil) piperidina) se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Paxil™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en US 3,912,743. La sertralina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Zoloft™. Se puede preparar y

5 administrar, por ejemplo, como se describe en US 4,536,518. El clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Antelepsin™. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Desitin™. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Tavor™. El citalopram se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo, como su bromhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cipramil™. El escitalopram se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cipralextm. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en AU623144. La venlafaxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Trevilortm. La duloxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cymbalta™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 1302421.

15 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora por este medio por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

20 El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, simultáneamente o en diferentes momentos. A continuación, las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

35 Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los ingredientes activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

40 Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de benzodiazepinas, los SSRIs, los SNRIs, buspirona y pregabalina en el que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3.

45 Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso especialmente sinérgico o en otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3.

50 La actividad farmacológica de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 en el tratamiento de patologías de ansiedad se evidencia, por ejemplo, en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, el modelo de hipertermia inducida por estrés.

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

55 Se utilizan ratones machos. Los animales tratados se colocaron en su jaula durante 1 h. Este intervalo de tiempo puede depender del socio de combinación y por lo tanto puede ser más largo o más corto. Después de este tiempo de pretratamiento, la temperatura corporal central se mide utilizando una sonda rectal. Posteriormente, el animal se coloca de nuevo en la jaula y la medición se repitió después de 15 min. La primera medición rectal, incluyendo su

manipulación es una situación estresante para el animal que hace que la temperatura corporal se eleve. Los compuestos ansiolíticos son conocidos por evitar el aumento de la temperatura corporal central en respuesta a la primera medición. En principio se forman 4 grupos de tratamiento:

1) Solvente seguido de solvente.

5 2) Pretratamiento de solvente seguido por el socio de combinación.

3) Antagonista del receptor AMPA seguido de solvente.

4) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-3 (dosis bajas de cada uno de los ingredientes activos)

Los ratones se asignan aleatoriamente a estos grupos de pretratamiento (grupo n = 10/dosis). Los fármacos se administran por vía subcutánea (s.c.) o por vía oral (p.o.) a dosis cercanas al umbral cuando se administra solo.

10 La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-3, por ejemplo, también puede ser demostrada en un estudio clínico. Tales estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego aleatorizados en pacientes con ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-3. Los efectos beneficiosos sobre la ansiedad u otros trastornos  
15 psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-3.

20 Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-3, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-3 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente que es resistente a la  
25 monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente, que comprenda al menos un antagonista del receptor AMPA, al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs),  
30 inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (SNRIs), buspirona y la pregabalina y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y administración parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación por vía enteral o parenteral. La ruta de  
40 administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o  
45 supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario del ingrediente o ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación activa no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

50 En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales puede ser empleado, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y

comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

5 Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

10 Adicionalmente, la presente invención provee un método para tratar un animal de sangre caliente que tiene la ansiedad modelada en un paradigma particular, que comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente y en el cual los compuestos también pueden estar presentes en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3, junto con las instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente.

15 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

30 En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 se utiliza para el tratamiento de la ansiedad u otros trastornos psiquiátricos con sintomatologías de ansiedad subyacente que son resistentes a la monoterapia.

35 La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

45 Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-3 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg. La buspirona se puede administrar en una dosis diaria total de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mg.

50 El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3 mg, dividida en tres de cuatro unidades separadas. El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total entre aproximadamente 0.044 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal.

El citalopram se puede administrar en una dosis diaria total de entre aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg.

5 La paroxetina se puede administrar en una dosis diaria total de entre aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg.

La venlafaxina se puede administrar en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 70 a aproximadamente 150 mg.

10 El ácido {(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino}-metil- fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente de 60 a aproximadamente 400 mg.

#### Combinaciones para la miopía [Cláusula-4]

La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos oculares, en particular, la miopía.

15 La miopía (visión corta) es un error de enfoque visual que hace que los objetos distantes se vean borrosos. Una persona con miopía puede leer fácilmente la tabla optométrica de Jaeger (la tabla para lectura corta distancia), pero encuentra dificultad para leer la tabla de Snellen (la tabla para lectura distante). Esta visión borrosa se produce cuando la longitud física del ojo es mayor que la longitud óptica. Por esta razón, la miopía a menudo se desarrolla en el rápido crecimiento del niño o adolescente en edad escolar, y progresa durante los años de crecimiento, requiriendo cambios frecuentes en las gafas o lentes de contacto. Por lo general, deja de progresar ya que el crecimiento se ha completado a principios de los veinte años. La miopía afecta a hombres y mujeres por igual, y los que tienen antecedentes familiares de visión corta son más propensos a desarrollarla. La miopía a menudo puede ser compensada por el uso de anteojos o lentes de contacto, que cambian el punto de enfoque en la retina. Además, existen varios procedimientos quirúrgicos que reforman la córnea, cambiando el punto de enfoque desde el frente de la retina a la retina. La mayoría de los ojos con miopía son completamente sanos, pero un pequeño número de personas con miopía desarrollan una forma de degeneración de la retina.

25 Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-amino butírico (GABA) y agonistas de GABA es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones descritas en este documento se pueden utilizar para tratar la miopía, que es resistente a la monoterapia empleando uno de los socios de combinación solo.

35 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-amino butírico (GABA) y los agonistas de GABA, en el que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax <sup>TM</sup>. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, de WO 98/17672.

40 La pirenzepina, telenzepina y orto-metoxi-sila-hexociclo se pueden aplicar como se describe en US 5,122.522.

El término "ácido gamma-amino butírico (GABA) y los agonistas de GABA" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los compuestos revelados en WO03/032975.

45 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

50 El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar

independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, simultáneamente o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los principios activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se puede utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo, ácido gamma-amino butírico (GABA) y los agonistas de GABA, en el que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4.

Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso, especialmente sinérgico o en otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 puede, por ejemplo, ponerse en evidencia en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, los métodos descritos en este documento.

La actividad contra la miopía de los compuestos, por ejemplo, se indica en las pruebas estándar, por ejemplo, en el modelo de acuerdo con R.A. Stone et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 86, 704-706 (1989)], en donde la miopía experimental se produce en el pollo, sobre la administración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg/kg de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 en gotas para los ojos.

Además, la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados en pacientes con miopía. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-4. Los efectos beneficiosos sobre la miopía se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4.

Un beneficio adicional es se pueden utilizar que dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de la miopía, que es resistente a la monoterapia.

En una modalidad de la invención, los antagonistas del receptor AMPA utilizados en la presente invención son antagonistas competitivos del receptor AMPA.

Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la miopía, que comprenda al menos un antagonista del receptor AMPA, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de pirenzepina, telenzepina, orto-metoxi-sila-hexociclo,

ácido gamma-amino butírico (GABA) y los agonistas de GABA y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida *per se* que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se aplican preferiblemente por vía tópica al ojo en soluciones oftalmológicas de aprox. 0.002 a aprox. 0,02%. El vehículo oftálmico es tal que la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se mantiene en  
10 contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 penetre en las regiones corneales e internas del ojo. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo una pomada, aceite vegetal, o un material encapsulante.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la miopía.

15 Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de la miopía que tiene un animal de sangre caliente que comprende la administración al animal de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la miopía y en el que los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Adicionalmente, la presente invención provee un método para controlar el crecimiento postnatal de un ojo de un animal de sangre caliente maduro, especialmente un ser humano, cuyo método comprende la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz para controlar el crecimiento postnatal.

25 Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4, junto con las instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de la miopía.

30 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la miopía de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se pueden administrar por  
35 separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

40 En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se utiliza para el tratamiento de la miopía, que es resistente a la monoterapia.

45 La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, oftalmólogo o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una  
50 consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de

producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg.

- 5 **Ejemplo 1:** Gotas para ojos: Las gotas para ojos que contienen los ingredientes indicados a continuación se preparan mediante técnicas convencionales:

Composición	mg / ml
COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4	1.0
Glicerol	25.0
Cloruro de benzalconio	0.105
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.0
Agua para inyección hasta	1.0 ml

- 10 Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-4 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento.

Combinaciones para el dolor neuropático [Cláusula- 5]

La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento del dolor, especialmente dolor neuropático.

- 15 La presente invención se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento del dolor de diversas génesis o etiologías.

- 20 El término "dolor de diversas génesis o etiologías" incluye, pero no está limitado a, dolor inflamatorio, hiperalgesia y, en particular, el dolor crónico, y significa, en particular el dolor como consecuencia de un trauma, por ejemplo, asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, posterior a una intervención quirúrgica, por ejemplo, como analgésicos post-operatorios, así como el dolor inflamatorio de diversas génesis, por ejemplo, dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular), dolor de espalda baja, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor neuropático crónico, por ejemplo, neuropatía diabética, dolor de miembro fantasma y dolor perioperatorio (cirugía general, cirugía ginecológica), así como dolor asociado con, por ejemplo, angina, menstruación o cáncer.

- 25 El término "dolor neuropático", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a, el dolor que con frecuencia acompaña a las lesiones nerviosas que resultan de una serie de patologías incluyendo amputación o enfermedades como la diabetes, la neuralgia post-herpética o neuralgia del trigémino. La hiperalgesia y alodinia asociadas con el dolor neuropático es particularmente intratable y mal tratada en la clínica mediante tratamientos tales como los opiáceos.

- 30 Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un socio de la combinación seleccionado de entre el grupo que consiste de inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor GABA<sub>B</sub> es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones reveladas en este documento se pueden utilizar para tratar el dolor, que es resistente a la monoterapia empleando uno de los socios de combinación solo.

- 35 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un socio de la combinación seleccionada del grupo que consiste de inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor de GABA<sub>B</sub>, en las cuales los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso  
40 simultáneo, separado o secuencial.

El término "dolor" se refiere en particular, pero no se limita, al dolor neuropático.

El término inhibidores de la ciclooxigenasa como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los inhibidores específicos de la COX-2, por ejemplo, celecoxib y rofecoxib, y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), por ejemplo, ácido acetilsalicílico y derivados del ácido propiónico.

- 5 El término "antidepresivos tricíclicos" tal como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a Anafranil®, Asendin®, Aventyl®, Elavil®, Endep®, Norfranil®, Norpramin®, Pamelor®, Sinequan®, Surmontil®, Tipramine®, Tofranil®, Vivactil® y Tofranil-PM®.

El término "anticonvulsivos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la oxcarbazepina y gabapentina.

- 10 El término "inhibidores de la catepsina S" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los compuestos descritos en WO03/020287.

El término "agonistas del receptor GABA<sub>B</sub>" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a L-baclofeno.

- 15 El término "opioides" como se usa en este documento, se refiere a todos los fármacos, tanto naturales como sintéticos, con acciones similares a la morfina. Un opioide apropiado para la presente invención especialmente se selecciona de entre el grupo que comprende alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclorfano, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, eptazocina, etilmorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, levorfanol, lofentanil, metilmorfina, morfina, necomorfina, normetadona, normorfina, opio, oxicodona, oximorfona, folcodina, profadol y sufentanilo.
- 20

- Por ejemplo, el alfentanilo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Rapifen™; la alilprodina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Alperidine™; la anileridina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Leritine™; la bencilmorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Peronine™; la becitramida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Burgodin™; la buprenorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Buprenex™; el butorfanol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Torate™; la dextromoramida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Palfium™; la dezocina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Dalgan™; la dihidrocodeína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Novicodin™; la dihidromorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Paramorphan™; la eptazocina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Sedapain™; la etilmorfina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Dionin™; el fentanilo se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Fentanest™ o Leptanal™; la hidrocodona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Bekadid™ o Calmodid™; la hidromorfona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Novolaudon™; la hidroxipetidina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Bemidone™; el levorfanol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Dromoran™; la normetadona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Ticarda™; la oxicodona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Dihidrone™ y la oximorfona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Numorphan™.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, de WO 98/17672.

- 50 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.
- 55

El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de forma simultánea o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los principios activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un socio de la combinación seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vanilloide, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor de GABA<sub>B</sub>, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5.

Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5, da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5, por ejemplo, se puede poner en evidencia en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, los métodos descritos en los ejemplos.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados en pacientes con dolor. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula 5. Los efectos beneficiosos sobre el dolor se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 5, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula 5 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de dolor que es resistente a la monoterapia.

En una modalidad de la invención, los antagonistas del receptor AMPA utilizados en la presente invención son antagonistas competitivos del receptor AMPA.

En otra modalidad de la presente invención, los antagonistas de los receptores AMPA se seleccionan de EGIS 8332 (7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,benzodiazepina-8-carbonitrilo), GYKI 47261 (4-(4-(7-cloro-2-metil-4H-3,10.10a-triaza-benzo[flazulen-9-il]-fenilamina), irampanel (BIIR 561; N,N-dimetil-2-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenoxi]etanamina), KRP 199 (ácido 7-[4-[[[(4-carboxifenil)-amino]carbonil] oxil]metil]-1H-imidazol-1-il]-3,4-dihidro-3-oxo-6-(trifluorometil)-2-quinoxalina carboxílico), NS 1209 sal monosódica del ácido (2-[[[5-[4-[[dimetilamino)-sulfonil]fenil]-1,2,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-oxo-3H-pirrolol[3,2-h]isoquinolin-3-ilideno] amino]oxil]-4-hidroxi)butanoico, por ejemplo, preparado como se describe en WO 98/14447), topiramato (TOPAMAX, 2,3:4,5-bis-O-

(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranosulfamato, la preparación, por ejemplo, como se describe en US 535475), talampanel (LY-300164, (R)-7-acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,benzo-diazepina, la preparación, por ejemplo como se describe en el documento EP 492485), YM90K (6-imidazol-1-il-7-nitro-1,4-dihidro-quinoxalina-2,3-diona), S-34730 (ácido 7-cloro-6-sulfamoil-2-(1H)-quinolinona-3- fosfónico), Zonampanel (YM-872; 5 (ácido 7-imidazol-1-il-6-nitro-2,3-dioxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-acético), GYKI-52466 (4-(8-metil-9H-1,3-dioxo-6,7-diazaciclohepta[f]inden-5-il)-fenilamina), ZK-200775 (MPQX, (ácido 7-morfolin-4-il-2,3-dioxo-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-ilmetil)- fosfónico), CP-465022 (3-(2-cloro-fenil)-2-[2-(6-dietilaminometil-piridin-2-il)-vinil]-6-fluoro-3H-quinazolin-4-ona), SYM-2189 (propilamida del ácido 4-(4-amino-fenil)-6-metoxi-1-metil-1H-ftalazina-2-carboxílico), SYM-2206 (propilamida del ácido 8-(4-amino-fenil)-5-metil-5H-[1,dioxolo[4,5-g]ftalazina-6- carboxílico), RPR-117824 (ácido (4-oxo-2-fosfono-5,10-dihidro-4H-imidazo[1,2-a]indeno[1,2-e]pirazin-9-il)-acético), LY-293558 10 (ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-decahidro-isoquinolina-3- carboxílico), y ácido 1,2,3,4-tetrahidro-7-nitro- 2,3-dioxo-5-quinoxalinil)metil]amino]metil] fosfónico dihidrato.

Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea en conjunto terapéuticamente eficaz contra el dolor, que comprenda al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un socio de la combinación seleccionada del grupo que consiste de inhibidores de la ciclooxigenasa, antagonistas del receptor vaniloide, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, inhibidores de la catepsina S y agonistas del receptor de GABA<sub>B</sub>, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija. 15

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación por vía enteral o parenteral. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral. 20

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración por vía enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de ingrediente o ingredientes activos contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación activa no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación. 25

En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. 30

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor. 35

Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene dolor, que comprende la administración al animal de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-5 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra el dolor y en el que los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. 40

Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, junto con las instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial del mismo en el tratamiento del dolor. 45

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento del dolor de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en 50

cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, se utiliza para el tratamiento del dolor que es resistente a la monoterapia.

La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, se aplican en la forma como se comercializan los fármacos únicos, su dosificación y modo de administración puede llevarse a cabo, de acuerdo con la información proporcionada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto beneficioso descrito en este documento, si no se menciona de otra manera. En particular,

El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg.

La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5, por ejemplo, se puede demostrar en un modelo preclínico como el "modelo de dolor neuropático crónico": Ratas Wistar se anestesian con enflurano y una pequeña incisión se hace a medio camino en uno de los muslos para exponer el nervio ciático. El nervio se limpia de tejido conjuntivo y se liga firmemente de manera que el dorsal 1/3 a 1/2 del grosor del nervio se sostenga dentro de la ligadura. El músculo y la piel se cierran con suturas y grapas y la herida se espolvorea con polvo de antibiótico. Este procedimiento produce una hiperalgesia mecánica que se desarrolla dentro de 2-3 días y se mantiene durante al menos 4 semanas. La hiperalgesia mecánica se evalúa mediante la medición de los umbrales de retirada de la pata tanto en la pata trasera ipsilateral (ligada) y contralateral (no ligada) a un estímulo creciente de presión aplicado a la pata utilizando un analgesímetro (Ugo-Basile) con una sonda cuneiforme (área de 1.75 mm<sup>2</sup>) y un umbral de corte de 250 g. El punto final se toma como el primer signo de la respuesta al dolor (lucha, vocalización o retirada de la pata). La hiperalgesia se indica por la diferencia en umbrales de retirada ipsilateral y contralateral. La inversión de la hiperalgesia establecida por compuestos administrados se mide 12-14 días después de la cirugía, utilizando 6 animales por grupo de tratamiento.

En principio se forman 4 grupos de tratamiento:

1) Solvente seguido de solvente.

2) Pretratamiento con solvente seguido por el socio de combinación.

3) Antagonista del receptor AMPA seguido de solvente.

4) La COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5 (dosis bajas de cada uno de los ingredientes activos).

Los umbrales de retirada de la pata se miden antes y después de hasta 6 horas después de la administración de medicamentos o solventes. El análisis estadístico se lleva a cabo en las lecturas del umbral de retirada utilizando ANOVA seguido por el test HSD de Tukey, comparando los animales tratados con fármacos y los tratados con vehículo coincidentes en el tiempo.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 5 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de

acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento.

#### Combinaciones para la esquizofrenia [Cláusula-6]

5 La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos/neurológicos, en particular la esquizofrenia.

Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos anti-epilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos, es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones descritas en este documento se pueden utilizar para tratar la esquizofrenia que es resistente a la monoterapia empleando uno de los socios de combinación solo.

15 Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos anti-epilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

20 El término "barbitúricos y derivados de los mismos", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita al fenobarbital, pentobarbital, mepobarbital y primidon. El término "benzodiazepinas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "carboxamidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la carbamazepina, oxcarbazepina, 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina y los compuestos de fórmula II



25 en la que R<sub>1</sub>' representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> carbonilo. El término "hidantoínas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la fenitoína. El término "succinimidas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a etosuximida, fensuximida y mesuximida. El término "ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la sal sódica del ácido valproico, monohidrato de clorhidrato de tiagabina y vigabatrina. El término "otros fármacos anti-epilépticos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, sultiam, felbamato, los 1,2,3-1H-triazoles revelados en EP 114 347 y el 2-aril 8-oxodihidropurinas reveladas en WO99/28320.

30 El término "antipsicóticos convencionales" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

El término "antipsicóticos atípicos" como se utiliza en este documento se refiere a clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

35 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales y su preparación se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" (e.g.M. J. O'Neil et al., ed., 'The Merck Index', 13th ed., Merck Research Laboratories, 2001) o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El fenobarbital, se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Luminal™. El primodon se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Mylepsinum™. El clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Anteplepsin™. El diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Diazepam Desitin™. El lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Tavor™. La carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Tegretal™ o Tegretol™. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Trileptal™. La oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina se puede preparar como se describe en US 3,637,661. La 10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en US 6,316,417. La fenitoína se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Epanutin™. La etosuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Suxinutin™. La mesuximida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Petinutin™. La sal sódica del ácido valproico se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Leptilan™. El monohidrato del clorhidrato de Tiagabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Gabitril™. La vigabatrina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Sabril™. El levetiracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Keppra™. La lamotrigina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Lamictal™. La gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca Neurontin™. El sultiam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Ospolot™. El felbamato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Taloxa™. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los 1,2,3-1H-triazoles revelados en EP 114 347 se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se describe en US 6,455,556. Las 2-aril-8-oxodihidropurinas reveladas en WO99/28320 se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se revela en WO99/28320. El haloperidol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca Haloperidol STADA™. La flufenazina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Prolixin™. El tiotixeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Navane™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 3,310,553. El flupentixol se puede administrar por ejemplo en la forma de su diclorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Emergil™ o en la forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Depixol™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en BP 925,538. El clozaril se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Leponex™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 3,539,573. La risperidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Risperdal™. La olanzapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Zyprexa™. La quetiapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Seroquel™. La ziprasidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Geodon™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en GB 281,309. El aripiprazol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Abilify™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 5,006,528. El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos son conocidos por ejemplo, de WO 98/17672.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de forma simultánea o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonada, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

5 Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los principios activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se pueden utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

10 Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) fármacos anti-epilépticos seleccionados de barbitúricos y derivados de los mismos, benzodiazepinas, carboxamidas, hidantoínas, succinimidas, ácido valproico y otros derivados de ácidos grasos y otros fármacos anti-epilépticos, (b) antipsicóticos convencionales y (c) antipsicóticos atípicos, en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo que forma una sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-6.

15 Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-6 da como resultado un efecto terapéutico, beneficioso, especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 6. El potencial antipsicótico de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 6 puede, por ejemplo, ser evidenciado en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, Los métodos descritos en este documento.

20 El potencial antipsicótico de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 6 se indica en las pruebas estándar, por ejemplo, en la prueba de hiperlocomoción inducida por anfetamina. El bloqueo de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas es bien conocido como paradigma de detección de la actividad antiesquizofrénica.

Se utilizan ratas macho. En principio se forman 4 grupos de tratamiento:

- 25 1) Antagonista del receptor AMPA seguido por solvente 2 y 3 para estudiar los efectos del antagonista del receptor AMPA sobre la actividad locomotora.
- 2) Solvente 1, socio de la combinación y el solvente 3 para estudiar los efectos del socio de la combinación sobre la actividad locomotora.
- 3) Solvente 1, solvente 2, seguido por la anfetamina para estudiar la inducción de la actividad hiperlocomotora.
- 30 4) Antagonista del receptor AMPA seguido por el solvente 2 y la anfetamina.
- 5) Solvente 1 seguido por el socio de la combinación y la anfetamina.
- 6) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 6 (dosis de cada uno de los ingredientes activos a dosis cercanas del umbral) seguido del solvente 3.
- 35 7) La COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula 6 (dosis de cada uno de los ingredientes activos a dosis cercanas del umbral) seguido por la anfetamina.
- 8) Solvente 1 - solvente 2 - solvente 3.

40 Las ratas se asignaron al azar a estos grupos de pretratamiento (grupo n = 10/dosis). Los fármacos se administran por vía subcutánea (s.c.), 15 minutos antes del SDZ 220-581. Inmediatamente después de que los animales recibieron la anfetamina, se colocan en el monitor de la actividad por un período de 60 min. La actividad locomotora se analiza en los 30 minutos iniciales.

45 Se utilizan las dosis de umbral de cada ingrediente activo de los socios de combinación. La anfetamina se dosifica a 1 mg/kg s.c. La locomoción se registra con un sistema seguimiento por video. Los animales están en un ciclo normal de 12/12 h. día-noche, con luz a las 06:00 H. Los experimentos se llevan a cabo en una habitación con poca luz entre las 07:00 H y 15:00 H., los animales se colocan en un recinto redondo (diámetro 42 cm, altura 32 cm) de plástico de cloruro de polivinilo de color gris. La cámara se coloca de tal manera, que cuatro animales (uno por recinto) se puedan grabar de forma simultánea.

La comparación entre grupos se realizó con la prueba t de Student, corregido para múltiples pruebas utilizando el procedimiento de Bonferroni.

Además, la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados en pacientes con esquizofrenia. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCION Cláusula 6. Los efectos beneficiosos sobre la esquizofrenia se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-6.

Las COMBINACIONES DE LA INVENCION Cláusula 6 proveen, en particular, los beneficios en el tratamiento de los síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas del estado de ánimo y/o síntomas cognitivos de la esquizofrenia y/o psicosis. Por otra parte, algunas de las COMBINACIONES DE LA INVENCION Cláusula 6 muestran efectos beneficiosos en el control de la conducta impulsiva y/o violenta de los pacientes esquizofrénicos.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCION Cláusula 6 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de la esquizofrenia, que es resistente a la monoterapia.

Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea en conjunto terapéuticamente eficaz contra la esquizofrenia, comprenda al menos un antagonista de AMPA, al menos un compuesto seleccionado entre el grupo especificado anteriormente y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación enteral o parenteral. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de ingrediente o ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación activa no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales se pueden emplear, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de la esquizofrenia que tiene un animal de sangre caliente que comprende la administración al animal de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la esquizofrenia y en la que los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6, junto con las instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de la esquizofrenia.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la esquizofrenia de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 se utiliza para el tratamiento del tratamiento de la esquizofrenia, que es resistente a la monoterapia.

La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula 6 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento. En particular,

El fenobarbital se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal, dividida en dos unidades separadas.

La primidona se puede administrar a un paciente adulto y a niños que tiene al menos 9 años en una dosis diaria total de 0.75 a 1.5 g.

El clonazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 8 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3 mg, dividida en tres de cuatro unidades separadas. El diazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg.

El lorazepam se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total entre aproximadamente. 0.044 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal.

La carbamazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 600 a aproximadamente 2000 mg y a un paciente pediátrico mayores de 6 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg. La oxcarbazepina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 600 a aproximadamente 2400 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 30 a aproximadamente 46 mg/kg de peso corporal.

La fenitoína se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg.

La etosuximida se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

5 La sal sódica del ácido valproico se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal y a un paciente pediátrico en una dosificación diaria total de aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal.

El monohidrato del clorhidrato de Tiagabina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 15 a aproximadamente 70 mg.

10 La vigabatrina se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total entre aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g. El levetiracetam se puede administrar a un paciente que tiene más de 16 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 mg.

La lamotrigina se puede administrar a un paciente que tiene más de 12 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg.

15 La gabapentina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 900 a aproximadamente 2400 mg.

El sultiam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

El felbamato se puede administrar a un paciente que tiene más de 14 años en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2400 a aproximadamente 3600 mg.

20 El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg.

25 El clozaril se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 300 a aproximadamente 900 mg. El haloperidol se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 a aproximadamente 30 mg. La olanzapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2.5 a aproximadamente 20 mg. La quetiapina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 500 a aproximadamente 600 mg. La risperidona se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6 mg.

30 El ácido {[[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil}- fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

El talampanel se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre 25 a aproximadamente 75 mg.

#### Combinaciones para el tinnitus [Cláusula-7]

35 La presente invención también se refiere a combinaciones apropiadas para el tratamiento de trastornos neurológicos, en particular, tinnitus.

40 El tinnitus es el término médico para ruidos, zumbidos, chasquidos, silbidos, siseos, o zumbido agudo en los oídos o en la cabeza. El tinnitus puede ser constante u ocurrir intermitente en uno o ambos oídos. Aunque hay muchas teorías acerca de cómo se produce el tinnitus, no hay consenso científico sobre su origen. Algunas causas de tinnitus resultan de un golpe en la cabeza, grandes dosis de aspirina, la anemia, la exposición al ruido, el estrés, la cera impactada, hipertensión y ciertos tipos de medicamentos y tumores.

45 Sorprendentemente, el efecto de una combinación que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fármacos contra la ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados. Además, las combinaciones reveladas en este documento se pueden utilizar para tratar el tinnitus, que es resistente a la monoterapia empleando uno de los socios de combinación solo.

Por lo tanto, la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado

del grupo que consiste de fármacos anti-ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

5 El término "fármaco anti-ansiedad", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a alprazolam.

El término "antidepresivos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la nortriptilina (N-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)propilamina).

El término "anticonvulsivos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la oxcarbazepina.

El término "anestésicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la lidocaína.

10 El término "vasodilatadores" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a la pentoxifilina.

El término "sales de zinc" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a sulfato de zinc.

15 El topiramato se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Topamax™. Se conocen los compuestos de la invención, así como su proceso de producción y las composiciones farmacéuticas de los mismos, por ejemplo, de WO 98/17672. El alprazolam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Xanax™. La nortriptilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Nortrilen™. La oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Trileptal™. La lidocaína se puede administrar en forma de su clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa como una solución de inyección, por ejemplo bajo la marca comercial Heweneural™.

20 El sulfato de zinc se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Zink-Sandoz™. La pentoxifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Trental™.

25 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

30 El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de forma simultánea o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden ser debido a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéuticamente combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

45 Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los principios activos están diseñadas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se puede utilizar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

50

- Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de fármacos anti-ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en la cual los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7.
- Sorprendentemente, la administración de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7 produce un efecto terapéutico, beneficioso especialmente sinérgico u otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN.
- La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7, por ejemplo, puede ponerse en evidencia en estudios preclínicos conocidos como tales, por ejemplo, los métodos descritos en este documento.
- La actividad en el tinnitus de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7 se puede demostrar en pruebas estándar, por ejemplo, en el modelo de tinnitus inducido por salicilato.
- Se ha demostrado [C.A. Bauer et al., *Hearing Research* 147 (2000) 175-182] que la exposición crónica de salicilato causa la regulación en alza de la expresión de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en el colículo inferior de la rata (IC), asociado con el desarrollo de tinnitus.
- Además, los registros electrofisiológicos de neuronas auditivas utilizando técnicas de grabación de patch clamp [D. Peruzzi et al. *Neuroscience* 101 (2000) 403-416, X. Lin et al., *Journal of Neurophysiology* 79 (1998) 2503-2512] y los registros de las neuronas individuales [J.J. Eggermont and M. Kenmochi, *Hearing Research* 117 (1998) 149-160] mostraron que la excitabilidad de las neuronas se cambia siguiendo el tratamiento con salicilato y quinina.
- La administración de salicilato o quinina causó un aumento en ritmo de activación de las neuronas auditivas medido mediante técnicas de registro electrofisiológico extracelulares. El uso *in vitro* de técnicas de registro electrofisiológico de superfusión con salicilato aumenta la excitabilidad de las neuronas registradas. En la administración de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-7 en concentraciones de aproximadamente 1 nM a 100 µM, se revirtieron los efectos de salicilato.
- Además, la actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico. Estos estudios clínicos son preferiblemente estudios clínicos, doble ciego, aleatorizados en pacientes con tinnitus. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de la COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-7. Los efectos beneficiosos sobre tinnitus se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios son, en particular, apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7.
- Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-7, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-7 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de tinnitus que es resistente a la monoterapia.
- Es un objetivo de esta invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra el tinnitus, que comprenda al menos un antagonista de AMPA y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fármacos anti-ansiedad, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivos, vasodilatadores, sales de zinc y anestésicos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación enteral o parenteral o aplicación local en el oído que muestra el tinnitus. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de ingrediente o ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación activa, no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

5 En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 500 mg de los ingredientes activos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del tinnitus.

20 Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene tinnitus, que comprende administrar al animal una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra tinnitus y en la cual los compuestos también pueden estar presentes en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, junto con las instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de tinnitus.

30 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de tinnitus de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

40 En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7 se utiliza para el tratamiento del tratamiento de tinnitus que es resistente a la monoterapia.

45 La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7 puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

55 Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-7 se aplican en la forma como fármacos únicos comercializados, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información facilitada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de

producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento. En particular,

5 El topiramato se puede administrar a un paciente adulto en una dosis diaria total de entre aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mg. El ácido {{(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-5-ilmetil)-amino]-metil)- fosfónico se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg.

Combinaciones que comprenden nootrópicos apropiados para el tratamiento de la demencia [Cláusula-8]

La presente invención también se refiere a combinaciones que comprenden nootrópicos apropiados para el tratamiento de la demencia.

10 Sorprendentemente, la demencia se puede tratar mediante la administración de un antagonista del receptor AMPA en combinación con nootrópicos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de la demencia, que comprende la etapa de administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano, en necesidad del mismo una cantidad eficaz del antagonista del receptor AMPA en combinación con nootrópicos.

15 El término "demencia", según se usa en este documento incluye, pero no se limita a, la demencia de Alzheimer con o sin síntomas psicóticos. En particular, los métodos y materiales descritos en el presente documento son apropiados para el tratamiento de trastornos del comportamiento observados con tales tipos de demencia.

20 El término "nootrópicos" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los extractos de plantas nootrópicas, antagonistas del calcio, inhibidores de la colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina, piracetame, derivados de purina, piritinol, vincamina y la vinpocetina. En una modalidad preferida de la invención, el socio de la combinación es un inhibidor de la colinesterasa.

25 El término "extractos de plantas nootrópicas" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a los extractos de las hojas de Ginkgo. El término "antagonistas del calcio", como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a cinarizina y nimodipina. El término "inhibidores de colinesterasa" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a clorhidrato donepezil, rivastigmina y bromhidrato de galantamina. El término "derivados de purina" como se utiliza en este documento incluye, pero no se limita a pentifilina.

30 Los extractos de hojas de Ginkgo se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Ginkodilat™ de acuerdo a la información proporcionada por el prospecto del envase. La cinarizina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cinnarizin forte-ratiopharm™. La nimodipina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Nimotop™. El clorhidrato de donepezil se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Aricept™. La rivastigmina se puede preparar como se revela en US 5,602,176. Se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial Exelon™. El bromhidrato de galantamina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Reminyl™. La dihidroergotoxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Hydergin™. La nicergolina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Sermion™. El piracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cerebroforte™. La pentifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cosaldon™. El piritinol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Encephabol™. La vinpocetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Cavinton™.

45 La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales mencionados en este documento, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en este documento por referencia. Cualquier persona experta en la técnica está totalmente habilitada para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Por lo tanto, en un aspecto la invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un nootrópico, en la cual los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal

farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en este documento define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que el primer y segundo ingrediente activo como se define anteriormente se puede dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, de forma simultánea o en diferentes momentos. Entonces las partes del kit de partes, por ejemplo, se pueden administrar de forma simultánea o cronológicamente escalonadas, esto es en diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Muy preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de sólo uno cualquiera de los ingredientes activos. La relación de las cantidades totales del ingrediente activo 1 con el ingrediente activo 2 que se administra en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de hacer frente a las necesidades de una sub-población de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la edad, sexo, peso corporal, etc de los pacientes. Preferiblemente, hay al menos un efecto beneficioso, por ejemplo, un potenciador mutuo del efecto del primer y segundo ingrediente activo, en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos del primer y segundo ingrediente activo, y especialmente una fuerte sinergia entre el primer y el segundo ingrediente activo.

Se entenderá que en la discusión de los métodos, las referencias a los principios activos se entiende que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos ingredientes activos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los ingredientes activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. El ingrediente activo o una sal de este farmacéuticamente aceptable también se puede usar en forma de un hidrato o incluir otros solventes utilizados para la cristalización.

Una combinación farmacéutica que comprende al menos un antagonista del receptor AMPA y al menos un nootrópico en la cual los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, si al menos un grupo formador de sal está presente, será mencionada de ahora en adelante como una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-8.

La actividad farmacológica de un antagonista del receptor AMPA o una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-8 también puede ser demostrada, por ejemplo, en un ensayo clínico. Estos estudios clínicos son aleatorizados, preferiblemente estudios clínicos, doble ciego en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos estudios demuestran, en particular, la sinergia entre los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-8. Los efectos beneficiosos sobre la enfermedad de Alzheimer se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o por cambios en el diseño del estudio que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Los estudios, en particular, son apropiados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-8.

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis inferiores de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN Cláusula-8, por ejemplo, que las dosificaciones no solo necesitan a menudo ser más pequeñas sino que también se aplican menos frecuentemente, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados. Las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN Cláusula-8 se pueden utilizar, en particular, para el tratamiento de la demencia que es resistente a la monoterapia.

Es un objetivo de la presente invención proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la demencia, que comprenda al menos un antagonista del receptor AMPA, al menos un nootrópico y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En esta composición, el primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar de una manera conocida per se y son aquellas apropiadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un ingrediente farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente apropiados para aplicación enteral o parenteral. La ruta de administración preferida de las formas de dosificación de la presente invención es por vía oral.

La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Las preparaciones

farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y además ampollas. Si no se indica de otra manera, estas se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de ingrediente o ingredientes contenidos en una dosis individual de cada forma de dosificación activa no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad efectiva necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En la preparación de las composiciones de forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales pueden ser empleados, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites o alcoholes; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos.

Además, la presente invención se refiere al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la demencia.

Adicionalmente, la presente invención provee un método de tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene demencia, que comprende la administración al animal de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 en una cantidad que es en conjunto terapéuticamente eficaz contra la demencia y en la cual los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención provee un envase comercial que comprende como ingredientes activos la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8, junto con las instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial de los mismos en el tratamiento de la demencia.

En una modalidad preferida de la invención, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 se utiliza para el tratamiento de la demencia que es resistente a la monoterapia.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8, se puede administrar de forma simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento de la demencia de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo ingrediente activo en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades en conjunto terapéuticamente eficaces, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los ingredientes activos individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un ingrediente activo que se convierte *in vivo* en el ingrediente activo. Por lo tanto, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia.

La dosificación eficaz de cada uno de los ingredientes activos empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, la gravedad de la condición a tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en el logro de la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

Cuando los socios de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION Cláusula-8 se aplican en la forma como fármacos individuales comercializados, su dosificación y modo de administración puede llevarse a cabo de conformidad con la información proporcionada en el prospecto del envase del respectivo fármaco comercializado con el fin de producir el efecto benéfico descrito en este documento, si no se menciona de otra manera en este documento. En particular,

La cinarizina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 a aproximadamente 150 mg. La nimodipina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de

entre aproximadamente 60 a aproximadamente 120 mg. El clorhidrato de donepezil se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 mg y 10 mg. Rivastigmina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 mg. La galantamina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y 24 mg, por ejemplo, 12 mg dos veces al día.

La dihidroergotoxina se puede administrar en la forma de su metanosulfonato a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 10 mg, por ejemplo, aproximadamente 8 mg.

La nicergolina se puede administrar en la forma de su tartrato mediante inyección intramuscular a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 mg y 8 mg.

10 El piracetam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1200 y 5000 mg, por ejemplo, 4800 mg / día.

La pentifilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800 mg.

15 El piritinol se puede administrar en la forma de su clorhidrato a un paciente en una dosificación diaria total de aproximadamente 600 mg.

La vinpocetina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 mg.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitación, como se describe a lo largo de esta memoria descriptiva.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

20	CNQX	7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carbonitrilo
	d	días
	DAST	trifluoruro de (dietilamino) azufre
	DCM	diclorometano
	DME	1,2-dimetoxietano
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	equiv	equivalente
	ESI-MS	espectro de masas de ionización por electrospray
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
30	HEPES	ácido 4 (2-hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico
	H	horas
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	IR	Espectroscopia infrarroja
	MeOH	metanol
35	min	minutos
	m.p.	punto de fusión

MPLC	Cromatografía líquida de presión media
<i>m/z</i>	relación masa-carga
RP	fase inversa
rt	tiempo de retención
5 r.t.	temperatura ambiente
SPL	Nivel de presión de sonido
TFA	Ácido trifluoroacético

**Ejemplo de Referencia 1:**

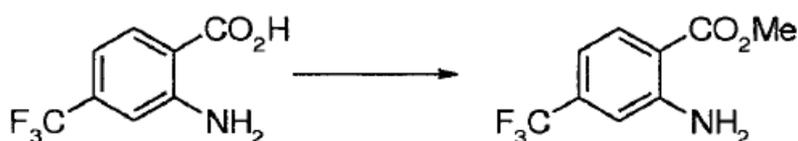
Ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico



10

Una solución de ácido 2-nitro-4-trifluorometil-benzoico (100 g, 425 mmol) en MeOH (600 ml) se trató con paladio sobre carbón (10%) y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 h bajo hidrógeno (7 bares). Después, la mezcla se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar el ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (87.2 g, 425 mmol, 100%) como un sólido de color amarillo, m.p. 172-173 °C, ESI-MS: *m/z* 206 [M + H]<sup>+</sup>.

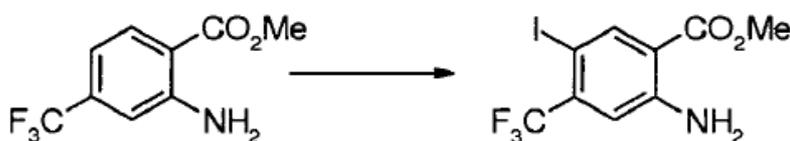
15 Éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico



20

A una solución de ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (72.0 g, 351 mmol) en MeOH (1000 ml) se le adicionó gota a gota ácido sulfúrico concentrado (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h bajo nitrógeno, se dejó enfriar a r.t. y después se concentró *in vacuo* a ¼ de su volumen. La mezcla se recogió en EtOAc y se lavó con agua, solución acuosa al 10% de carbonato de sodio, y salmuera. Después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 9: 1) proporcionó el éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (57.8 g, 264 mmol, 75%) como un polvo de color blanco, m.p. 59 °C, ESI-MS: *m/z* 218 [M-H]<sup>-</sup>.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico



25

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (51.5 g, 235 mmol), yodo (55.1 g, 217 mmol) y sulfato de plata (73.3 g, 234 mmol) en EtOH (1560 ml) se agitó durante 1 h a r.t. en atmósfera de nitrógeno.

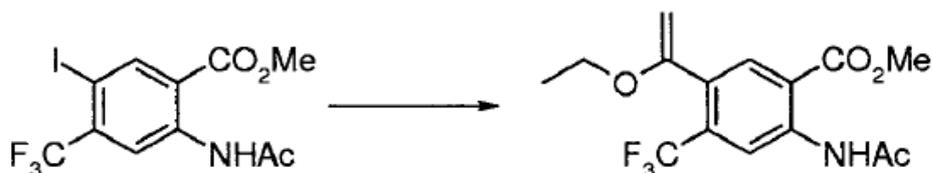
A continuación, la suspensión se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar el éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico (67.5 g, 196 mmol, 83%) como un sólido de color marrón, m.p. 101-103 °C, ESI-MS:  $m/z$  346  $[M + H]^+$ .

5 Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico



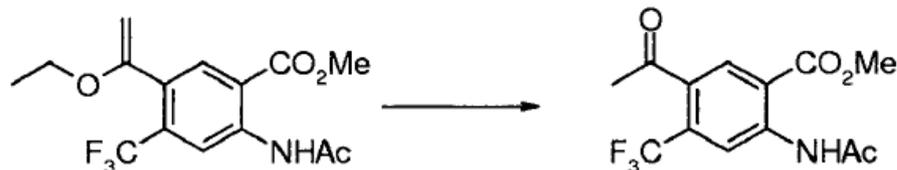
Una solución de éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico (42.0 g, 122 mmol) en tolueno (400 ml) se trató con anhídrido acético (12.8 ml, 135 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h bajo nitrógeno. A continuación, se dejó enfriar a r.t. y se diluyó con agua. La mezcla se neutralizó mediante la adición de pequeñas porciones de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto en bruto se recrystalizó en hexanos para proporcionar el éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico (43.4 g, 112 mmol, 92%) como un polvo de color blanco, m.p. 96-98 °C, ESI-MS:  $m/z$  388  $[M + H]^+$ .

15 Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluorometil-benzoico



Una solución de éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico (17.8 g, 46.1 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (2.67 g, 2.30 mmol), y tributil- (etoxivinil) -estaño (25.0 g, 69.2 mmol) en dioxano (100 ml) se calentó a 110 °C, durante 20 h bajo nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a r.t., y después se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 3:1) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluorometil-benzoico en bruto como un sólido de color naranja, m.p. 65-73 °C, ESI-MS:  $m/z$  332  $[M + H]^+$ . Este producto en bruto se usó sin una purificación adicional en la siguiente etapa.

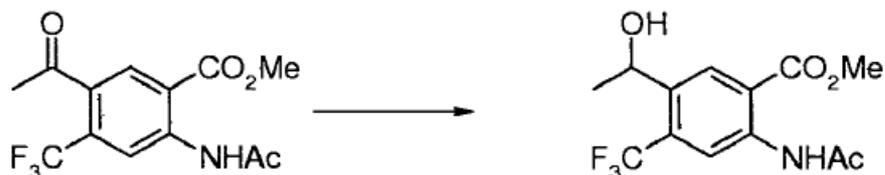
Éster metílico del ácido 5-acetil-2-acetilamino-4-trifluorometil-benzoico



Una solución del éster metílico del anterior ácido 2-acetilamino-5-(1-etoxi-vinil)-4-trifluorometil-benzoico en bruto en THF (100 ml) se trató con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 50 ml), y la mezcla se agitó a r.t. durante 1 h, bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla se vertió en EtOAc y se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 2:1) para proporcionar el éster metílico del ácido 5-acetil-2-acetilamino-4-trifluorometil-benzoico (10.7 g, 35.1 mmol, 76% en dos etapas) como un polvo de color blanco, m.p. 66-69 °C, FSI-MS:  $m/z$  326  $[M+Na]^+$ .

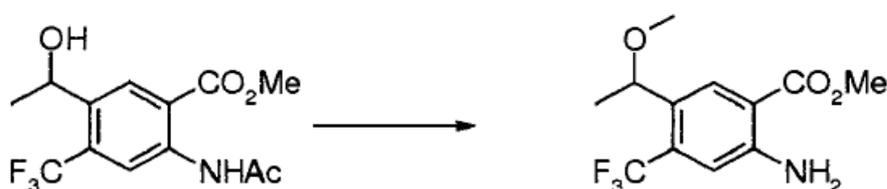
**Ejemplo de Referencia 3: N-[6-(1-Metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida**

35 Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico



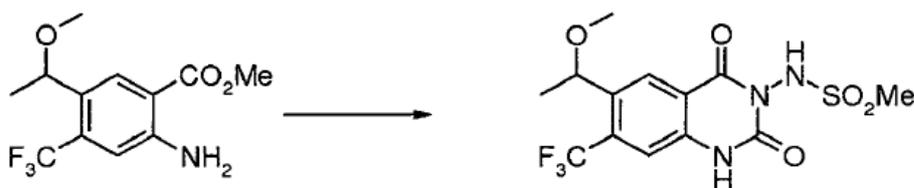
5 Una suspensión del éster metílico del ácido 5-acetil-2-acetilamino-4-trifluorometil-benzoico (1.0 g, 3.3 mmol) y 100 mg de paladio sobre carbono (10%) en THF (10 ml) se agitó a r.t. durante 2 h bajo hidrógeno (5 bares). Después, la mezcla se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 2:1) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (917 mg, 3.0 mmol, 91%) como un sólido de color blanco, m.p. 120-122 °C, ESI-MS: *m/z* 306 [M + H]<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico



10 Una solución del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (600 mg, 1.97 mmol) y Et<sub>3</sub>N (412 μl, 3.0 mmol) en DCM (6 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (194 ml, 2.46 mmol). La mezcla se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite de color marrón que se recogió en MeOH. Esta solución se dejó en reposo durante 60 h a r.t. A continuación, la mezcla se concentró *in vacuo* y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 5:1) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (196 mg, 0.71 mmol, 36%) como un polvo de color blanco, m.p. 112-114 °C, ESI-MS: *m/z* 278 [M + H]<sup>+</sup>.

N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida



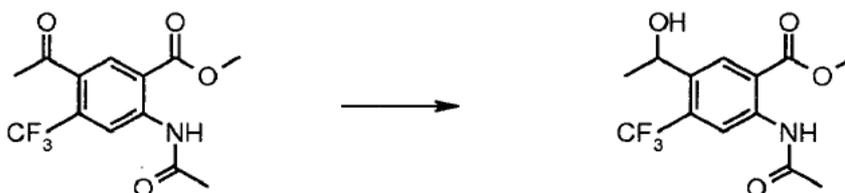
20 Una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-metoxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (190 mg, 0.69 mmol) en THF se trató con (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO (178 mg, 0.6 mmol) y la mezcla se agitó a r.t. durante 15 min en atmósfera de argón. A esta solución se le adicionó Et<sub>3</sub>N (84 μl, 0.6 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 3 h a r.t. A continuación, la mezcla se trató con CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub> (66 mg, 0.6 mmol) y se agitó durante 1 h a r.t. Posteriormente se adicionó hidróxido de sodio acuoso (1 M, 3 ml, 3 mmol) y la solución se agitó durante 18 h a r.t. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (4 N) hasta pH = 3-4, y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y después la fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (silica gel 60, hexanos/EtOAc 2:1) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió en EtOAc. A continuación, se adicionó pentano hasta que precipitó un producto de color blanco. Esta mezcla se dejó en reposo a 0 °C durante 16 h, y luego el sólido de color blanco se filtró y se secó *in vacuo* a 60 °C para proporcionar la N-[6-(1-metoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida (180 mg, 0.47 mmol, 68%) como un polvo de color blanco, m.p. 233-236 °C, ESI-MS: *m/z* 382 [M + H]<sup>+</sup>.

35 Se realizó una resolución del racemato mediante cromatografía quiral para producir los dos enantiómeros. Los análisis de HPLC se realizaron con un sistema que comprende una bomba Merck-Hitschi L-6200A acoplada a un detector de Arreglo de Diodos Merck-Hitschi L-4500 y un espectrómetro Merck-Hitschi Lahrom D-7000, válvula de inyección en bucle de 50 μl y una columna Chiralcel OJ-H (250 x 4.6 mm) pasando una mezcla de

hexano/etanol/metanol 90:5:5 + ácido trifluoroacético 0.1%. El flujo de solvente fue de 0.5 ml/min. *Enantiómero 1*: r.t. = 48.19 min, *Enantiómero 2*: r.t. = 52.56 min.

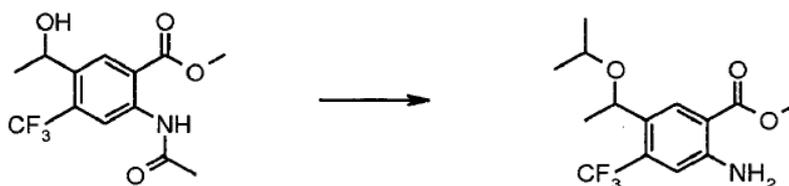
**Ejemplo 5: N-[6-(1-Isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida**

5 Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico



10 Una solución del éster metílico del ácido 5-acetil-2-acetilamino-4-trifluorometil-benzoico [Ejemplo de Referencia (4 g, 13.2 mmol) en THF (40 ml) se hidrogena a r.t., durante 2 h sobre Pd-C (10%, 250 mg). La mezcla de reacción se filtró en un embudo sinterizado. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (silica gel, 2:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto base (3.66 g, rendimiento 91%) como cristales incoloros. m.p.: 120-123 °C, ESI-MS:  $m/z$  306 [M + H]<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico



15 Una solución del éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(1-hidroxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (500 mg, 1.64 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se trató mediante la adición del ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (99.9 mg, 0.517 mmol) y se agitó a 80 °C, durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (silica gel, 5:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el producto base (69 mg, rendimiento 14%) como cristales incoloros. m.p.: 87-90 °C, API-ES:  $m/z$  306 [M + H]<sup>+</sup>.

N-[6-(1-Isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida

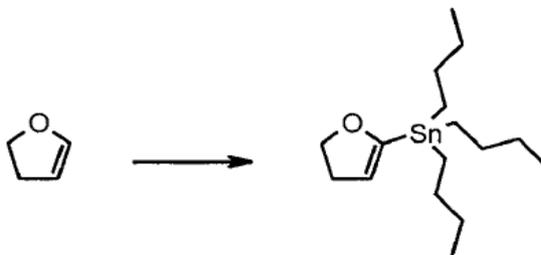


20 El éster metílico del ácido 2-amino-5-(1-isopropoxi-etil)-4-trifluorometil-benzoico (65 mg, 0.213 mmol) se convirtió en N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida como una espuma incolora (52 mg, 60% de rendimiento) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo de Referencia 3 [N-[6-(1-metoxietil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida]. m.p.: 110-115 °C, API-ES:  $m/z$  410 [M + H]<sup>+</sup>.

30 Se realizaron los análisis de HPLC con un sistema que comprende una bomba Merck-Hitschi L-6200A acoplada a un detector de Arreglo de Diodos Merck-Hitschi L-4500 y un espectrómetro Merck-Hitschi Lahrom D-7000, una válvula de inyección en bucle de 50 µl y una columna Chiralpak ASH (250 x 4.6 mm) pasando una mezcla de hexano/etanol 90:10 + ácido trifluoroacético al 0.1%. El flujo de solvente fue de 1.0 ml/min. *Enantiómero 1*: r.t. = 9.68 min, *Enantiómero 2*: r.t. = 13.84 min.

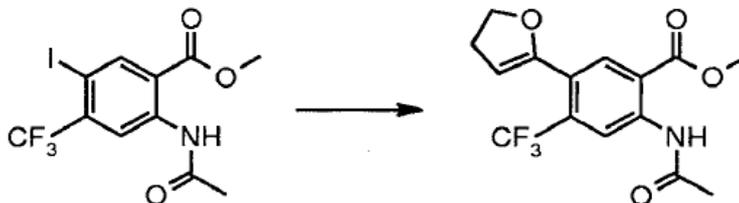
**Ejemplo 12: N-[2,4-Dioxo-6-(tetrahydro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida**

Tributil- (4,5-dihidro-furan-2-il) estannano



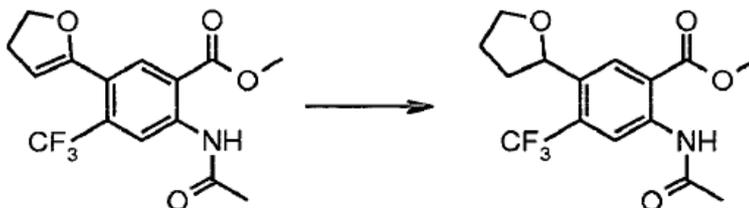
- 5 Una solución de 2,3-dihidrofurano (10.7 ml, 141 mmol) en THF anhidro (80 ml) se enfrió a - 60 °C. Se adicionó gota a gota una solución de t-BuLi (1.7 M en pentano, 100 ml, 170 mmol). La solución de color amarillo se agitó a - 60 °C, durante 10 min y después a 0 °C, durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a - 60 °C y se adicionó gota a gota Bu<sub>3</sub>SnCl (52.7 ml, 185 mmol) para proporcionar una solución incolora que se agitó a 0 °C, durante 90 min. Se
- 10 adicionó gota a gota NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con Et<sub>2</sub>O y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo en bruto se destiló con 24 mbares de vacío a 150 °C y el residuo se destiló de nuevo con 22 mbares de vacío a 154 °C para producir el compuesto base (55 g, 100%) como un líquido de color amarillo claro.

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(4,5-dihidro-furan-2-il) -4-trifluorometil-benzoico



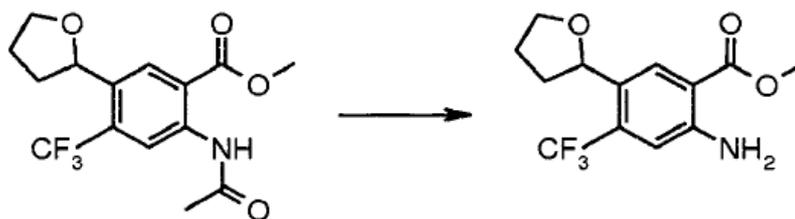
- 15 A una solución de éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-yodo-4-trifluorometil-benzoico [Ejemplo de Referencia (10 g, 25.8 mmol) en dioxano se le adicionaron tributil- (4,5-dihidro-furan 2-il) estannano (13.9 g, 38.7 mmol), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd luego, Et<sub>3</sub>N (4.52 ml, 32.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h para proporcionar una suspensión de color marrón que se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna
- 20 instantánea (silica gel, 1:4 de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto base (7.3 g, 86%) como cristales de color beige, m.p.: 120-125 °C, API-ES: *m/z* 330 [M + H]<sup>+</sup>

Éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(tetrahydro-furan-2-il)-4-trifluorometil-benzoico



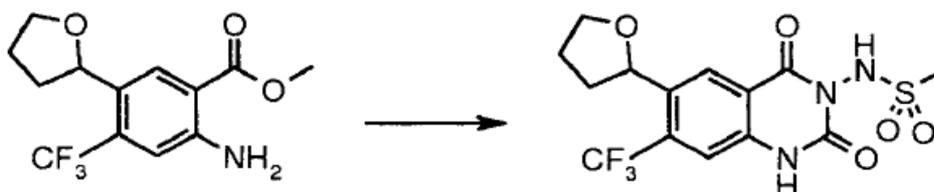
- 25 Una solución de éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(4,5-dihidro-furan-2-il)-4-trifluorometil-benzoico (13.2 g, 40.1 mmol) en THF seco (250 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> (5 bares) a r.t. en presencia de níquel Raney. (6.0 g, B113W, Degussa) durante 46 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto base (7.5 g, 100%) como un aceite de color amarillo. API-ES: *m/z* 332 [M + H]<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido 2-amino-5-(tetrahydro-furan-2-il)-4-trifluorometil-benzoico



- Una solución de éster metílico del ácido 2-acetilamino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluorometil-benzoico (8.25 g, 24.9 mmol) en MeOH (100 ml) y agua (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se adicionó gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (6.88 ml, 125 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 45 min, se enfrió a r.t., se diluyó con hielo/agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (silica gel, 1:4 de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto base (5.06 g, 68%) como cristales incoloros. m.p. 131-136 °C, API-ES: *m/z* 290 [M + H]<sup>+</sup>.

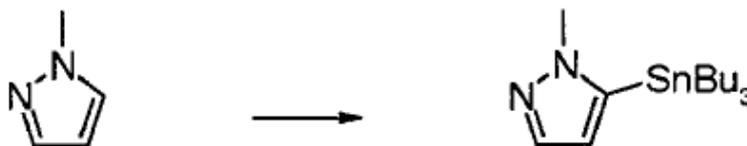
N-[2,4-Dioxo-6-(tetrahidro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida



- Una solución del éster metílico del ácido 2-amino-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4-trifluorometil-benzoico (2 g, 6.91 mmol) en THF anhidro (30 ml) se trató con (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO (684 mg, 2.28 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se adicionó Et<sub>3</sub>N (967 μL, 6.91 mmol). Se desarrolló una suspensión espesa que se diluyó con THF anhidro (20 ml). La suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se adicionó CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub> (777 mg, 6.91 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH acuoso (1 N, 14 ml, 14 mmol) y la solución resultante de color naranja-rojo se agitó durante 1 h a r.t. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3-4 con HCl acuoso (4 N) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en DCM y se trituroó. La suspensión incolora se recogió por filtración *in vacuo* y se secó adicionalmente *in vacuo* a 60 °C, para proporcionar el producto base (2.36 g, 87%) como cristales incoloros. m.p.: 254-257 °C, API-ES: *m/z* 394 [M+H].
- Los enantiómeros se separaron por cromatografía quiral. Los análisis de HPLC se realizaron con un sistema que comprende una bomba Merck-Hitschi L-6200A acoplada a un detector de Arreglo de Diodos Merck-Hitschi L-4500 y un espectrómetro Merck- Hitschi Lahrom D-7000, una válvula de inyección en bucle de 50 μl y una columna Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm) pasando una mezcla de hexano/etanol/metanol 80:10:10. El flujo del solvente fue de 1.0 ml/min. *Enantiómero 1*: r.t. = 12.13 min, *Enantiómero 2*: r.t. = 15.84 min.

#### 25 Ejemplo de Referencia 27:

El 1-metil-5-tributilestannanil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento descrita a continuación, se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

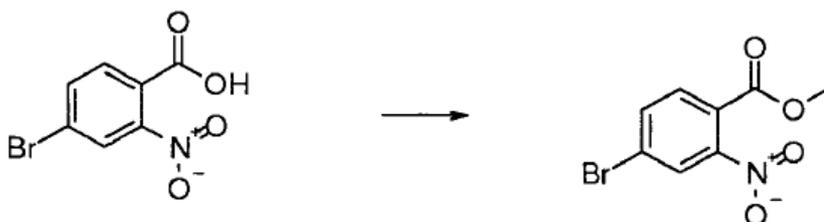


- A una solución de diisopropilamina (4.2 ml, 1.2 equiv) en THF (70 ml) a -78 °C se le adicionó n-BuLi (18.6 ml, 1.6 M en hexanos, 1.2 equiv). La mezcla se agitó durante 15 min antes de la adición de una solución de metilpirazol (2 ml, 24.36 mmol) en THF. Después de 30 min, se adicionó Bu<sub>3</sub>SnCl (7.9 ml, 1.2 equiv) y después se dejó que la mezcla alcanzara una r.t., durante 30 min y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla se vertió en agua (250 ml) y después se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución

saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración *in vacuo* y el secado proporcionaron un aceite de color amarillo (9.1 g) que se utilizó sin una purificación adicional. (Yagi and call. Heterocycles 1997, 45(8), 1643-1646.)

**Ejemplo 62: N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il) -2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il] metanosulfonamida**

5 Éster metílico del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico



10 A una solución de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (25.3 g, 103 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se le adicionaron DBU (79.1 ml, 514.8 mmol) y MeI (32.2 ml, 515 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a esta temperatura y durante 72 h a r.t. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (silica gel, 7:3 hexanos:EtOAc) para proporcionar el compuesto base (26.24 g, 98%) como un aceite de color amarillo.

Éster metílico del ácido 2-nitro-4-vinil-benzoico



15 A una solución del éster metílico del ácido 4-bromo-2-nitro-benzoico (1 g, 3.85 mmol) en dioxano (5 ml), se le adicionaron tributilvinilestaño (1.7 ml, 5.76 mmol) y Pd ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) $_2\text{Cl}_2$  (275.4 mg, 0.385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C, durante 18 h, se enfrió a r.t. y se diluyó con EtOAc. Después de eliminar el precipitado por filtración, la solución se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (silica gel, hexanos → hexanos: EtOAc 1:1) para proporcionar el compuesto base (820 mg, 100%, 97% de pureza por HPLC) como un aceite de color amarillo. ESI-MS:  $m/z$  208,2 [M+H] $^+$ , r.t. 5.14 min.

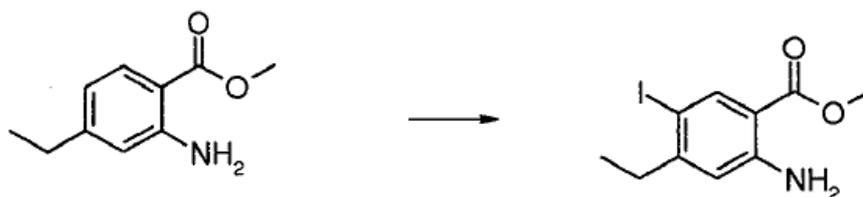
20

Éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-benzoico



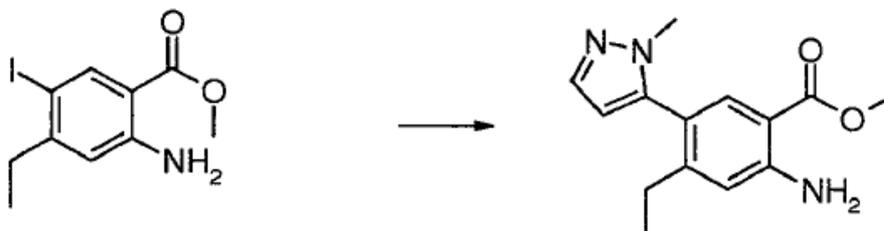
25 Una solución de éster metílico del ácido 2-nitro-4-vinil-benzoico (820 mg, 3.96 mmol) en MeOH (15 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (0.1 bares) en presencia de Pd/C (10%, 0.2 g) a 50 °C, durante 5 h. Después de enfriar a r.t., la mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto base (680 mg, 96%) que se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. ESI-MS:  $m/z$  180.1 [M+H] $^+$ , r.t. 5.13 min

Éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-5-yodo-benzoico



5 A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-benzoico (500 mg, 2.79 mmol) en EtOH (2 ml) se le adicionaron  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (868.15 mg, 2.79 mmol) e  $\text{I}_2$  (708.1 mg, 2.79 mmol) y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1 M y  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso. El solvente se eliminó *in vacuo* y el aceite de color naranja se purificó por cromatografía instantánea (silica gel, hexanos  $\rightarrow$  4: 1 hexanos: EtOAc) para proporcionar el compuesto base (620 mg, 73%) como un sólido de color naranja. ESI-MS:  $m/z$  306.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , r.t. 6.03 min

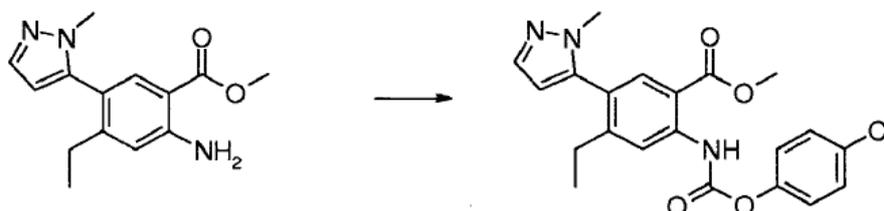
Éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il) benzoico



10 El 1-metil-5-tributilestannanil-1H-pirazol requerido para la reacción de acoplamiento se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

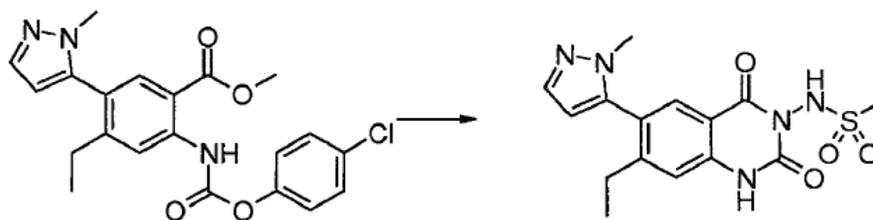
15 El éster metílico del ácido 2-amino-5-yodo-4-etil-benzoico (280 mg, 0.92 mmol) y 1-metil-5-tributilestannanil-1H-pirazol se pesaron (409 mg, 1.2 equiv) en el aire y se adicionaron a un matraz secado con llama. Se adicionó [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (75 mg, 0.1 equiv) y el matraz se cerró con un septum. Se adicionó dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C, durante 18 h (TLC control). La mezcla se disolvió con EtOAc, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea (hexanos a EtOAc/hexanos (4:6)) para proporcionar el éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (163 mg, rendimiento 68%) como un sólido de color amarillo. ESIMS:  $m/z$  260,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , r.t. 6.37 min.

20 Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenoxicarbonilamino)-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico



25 Se adicionó 4-clorofenil-cloroformiato (86  $\mu\text{l}$ , 1.1 equiv) a una solución de éster metílico del ácido 2-amino-4-etil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (145 mg, 0.56 mmol) en dioxano (1,5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C, durante 2 h (TLC control). La mezcla se evaporó a sequedad. El sólido de color amarillo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. (r.t. 6.81 min).

N-[7-Etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida



- 5 Se adicionaron hidrazida de metanosulfonylo (77 mg, 1,1 equiv) y *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (217 µl, 2 equiv) a una solución de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenoxicarbonilamino)-4-isopropil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico (262 mg, 0.63 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a 80 °C, durante 16 h (TLC control). La mezcla se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea (MeOH/DCM (1:9)) para proporcionar la N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida (172 mg, rendimiento 74%) como un sólido de color blanco. ESI-MS: *m/z* 364,4 [M+H]<sup>+</sup>, r.t. 4.54 min).

Ensayos Biológicos

### Enlace del receptor AMPA

- 10 Este se puede demostrar en las pruebas estándar, por ejemplo, la prueba de enlace [<sup>3</sup>H] CNQX (Honoré et al Biochem Pharmacol 1989, 38:... 3207 a 3212). Esta prueba se realiza de la siguiente manera:

- 15 **Membranas cerebrales:** Los animales se decapitan, el cerebro se retira y se homogeniza en 10 volúmenes de sacarosa al 10% helada con un homogeneizador de vidrio/teflón en la posición 5, durante 30 seg. Las membranas se centrifugan a 1000 xg durante 10 min, y el sobrenadante se centrifuga a 20,000 xg durante 15 min. El pellet resultante se resuspende en 10 volúmenes de agua fría con un homogeneizador de tejidos (Brinkman Polytron) en la posición 5, durante 15 segundos y la suspensión se centrifugó a 8000 xg durante 10 min. El sobrenadante que incluye la capa leucocitaria se centrifuga a 40,000 xg durante 20 min, el pellet se resuspende en 5 volúmenes de agua y la suspensión se congela (20-30 min en hielo seco/MeOH) y se descongela (baño de agua a 37 °C) dos veces. La suspensión se centrifuga a 40,000 xg durante 20 min, el pellet se resuspende en HEPES/KOH 50 mM, pH 7.5, y se centrifuga a 40.000 xg, durante 10 min. El pellet final se resuspende en un homogeneizador de vidrio/teflón en 5 volúmenes de solución reguladora HEPES/KOH; alícuotas de 2 mL se congelan y almacenan en nitrógeno líquido.

- 20 **Pretratamiento de las membranas:** Las membranas se descongelan a 35 °C y se lavan una vez con HEPES/KOH 50 mM por centrifugación a 39,000 xg durante 10 min. El pellet final se resuspende con un homogeneizador de vidrio/teflón en la misma solución reguladora.

- 25 **Ensayo de enlace de radioligando:** Se lleva a cabo utilizando placas de microtitulación de 96 pozos en un volumen de 0.3 ml de HEPES/KOH 50 mM, pH 7.2, 100 µg de proteína de membrana, [<sup>3</sup>H] -CNQX (NEN) 5 nM y el compuesto a ensayar. La incubación se realiza a 4 °C, durante 40 min y la reacción se termina por centrifugación (Sigma 4K10) a 3.700 xg durante 30 min. El pellet se lava una vez con solución reguladora fría y luego se disuelve en 0.02 ml del solubilizante de tejido Soluene durante 20 min. Se adicionan doscientos µl de fluido de centelleo Microscint 20 (Packard) y la radiactividad se cuenta en un contador de centelleo Packard Topcount con una eficiencia de 40 - 45%. El enlace no específico se define por CNQX 10µM. Los ensayos se realizan por triplicado.

Por ejemplo, en este ensayo el compuesto del Ejemplo 4 tiene una IC<sub>50</sub> mejor que 1 µM.

### Prueba funcional de Actividad del receptor AMPA

- 35 Para la determinación del agonismo o antagonismo funcional en el receptor AMPA, los experimentos se pueden realizar en *Xenopus oocytes* como se describe anteriormente en detalle (Urwyler et al., Mol. Pharmacol. 2001, 60, 963-971). En resumen, dos registros de fijación de voltaje de los electrodos se realizan a partir de *Xenopus laevis oocytes* que expresan los receptores GluR3 AMPA. Los plásmidos del GluR3-(FloP) de rata (Hollmann et al., Science 1991, 252, 851-853) se linealizan y transcriben en ARNc con cubierta utilizando un kit de síntesis de ARN *in vitro* (Ambion, Texas) con polimerasa T7. Las soluciones madre se mantienen en EtOH al 70%. Antes de su uso, el ARNc se precipita y se resuspende en agua tratada con DEPC. Los oocitos se inyectan con ARN que codifica el receptor AMPA GluR3-(flop) de rata. Para los registros, los oocitos se colocan en una cámara de perfusión con flujo por gravedad continua de solución de Ringer de rana. Para los registros de oocitos que expresan rGluR3- (flop), se utilizan los receptores de la rana, solución de Ringer que contiene Mg<sup>2+</sup> (NaCl 81 mM; KCl 2.5 mM; CaCl<sub>2</sub> 1 mM; MgCl<sub>2</sub> 1mM, NaHCO<sub>3</sub> 2.5 mM, HEPES 5 mM, pH 7.4). Los compuestos de ensayo se lavan con gravedad.

Por ejemplo, en este ensayo el compuesto del Ejemplo 4 es un antagonista en el receptor rGluR3 AMPA con un valor de IC<sub>50</sub> mejor que 3 µM.

#### Modelo de Convulsiones audiogénicas

5 Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen propiedades anticonvulsivas pronunciadas que se determinan *in vivo*, por ejemplo en ratones, por referencia a su pronunciada acción protectora con respecto a las convulsiones provocadas por el sonido, descargas eléctricas o metrazol.

10 Las convulsiones inducidas por el sonido se producen en ratones DBA/2 (Collins RL in: Experimental models of epilepsy, eds Pupura, Penry Tower, Woodbury Walter; Raven Press, New York, 1972). Para las pruebas, los animales de 20 días de edad, se colocan en una cámara de sonido atenuado. Después de un período de habituación de 60 s los animales se estimulan mediante el ruido de banda limitada (14 - 20 kHz, 118 dB SPL) que dura como máximo 60 s. Los ratones DBA/2 responden con una secuencia de carrera salvaje, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas y paro respiratorio al estímulo acústico. Para el análisis de datos se miden la aparición, así como la duración de las diferentes fases de comportamiento. Los valores de ED50 se calculan para las diferentes fases del comportamiento. Los valores de ED50 después de las aplicaciones de fármacos sistémicos (intraperitoneal, subcutánea, oral) oscilan entre 0.5 mg/kg y 100 mg/kg.

15 Además, los compuestos de la invención muestran efectos pronunciados en el modelo de ratón de choque eléctrico o el modelo de ratón establecidos adecuadamente para convulsiones inducidas por metrazol de acuerdo con Schmutz et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 61-66. Los valores de ED50 oscilan entre 1 mg/kg y 200 mg/kg.

20 La actividad antiesquizofrénica de los compuestos de la invención se puede demostrar, por ejemplo, en la prueba de hiperlocomoción inducida por anfetamina. El bloqueo de hiperlocomoción inducida por anfetamina también se conoce como paradigma de detección de la actividad antiesquizofrénica.

**REIVINDICACIONES**

1. Una 1H-quinazolina-2,4-diona seleccionada de  
N-[2,4-dioxo-6-(tetrahydro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;  
N-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;
- 5 N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida;  
y sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-[2,4-dioxo-6-(tetrahydro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-(R)-[2,4-dioxo-6-(tetrahydro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-(S)-[2,4-dioxo-6-(tetrahydro-furan-2-il)-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-[6-(1-isopropoxietil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-(R)-[6-(1-isopropoxi-etil)-2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 7. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-(S)-[6-(1-isopropoxietil)- 2,4-dioxo-7-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. La 1H-quinazolina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha 1H-quinazolina-2,4-diona es la N-[7-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-metanosulfonamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar como un producto farmacéutico.
10. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en el tratamiento de la epilepsia o la esquizofrenia.
- 30 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia o la esquizofrenia.
- 35 13. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 y un fármaco anti-epiléptico.