

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 294**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2012 E 12780536 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2758046**

54 Título: **Bencenopropanamida y bencenopropenamida N-sustituidas para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos afectivos**

30 Prioridad:

21.09.2011 GB 201116335

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

11.02.2016

73 Titular/es:

**NOVAREMED LTD. (100.0%)
9 Bareket st., POB 7018
4917001 Petah Tiqwa, IL**

72 Inventor/es:

**KAPLAN, ELIAHU y
GIL-AD, IRIT**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 559 294 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

Bencenopropanamida y bencenopropenamida N-sustituidas para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos afectivos

5 La presente invención se refiere al tratamiento o a la profilaxis de trastornos afectivos tales como la ansiedad y la depresión y proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de trastornos afectivos así como su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos afectivos en seres humanos y animales no humanos.

10 Los trastornos afectivos son enfermedades psiquiátricas con múltiples aspectos, incluyendo factores biológicos, de comportamiento, sociales y psicológicos. Los trastornos afectivos se caracterizan por cambios en el estado de ánimo como la principal manifestación clínica. Dichos trastornos incluyen depresión, ansiedad, trastorno bipolar, depresión post-parto, distimia, trastorno afectivo estacional, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pánico, trastornos alimenticios, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés post-traumático. En los casos en los que los trastornos del ánimo (depresión, ansiedad, euforia y excitación) son severos, los pacientes pueden experimentar adicionalmente síntomas psicóticos.

15 El trastorno depresivo mayor (TDM), los trastornos bipolares y los trastornos de ansiedad son los trastornos afectivos más comunes. Dichos trastornos del ánimo recurrentes pueden tener efectos a largo plazo devastadores y el coste de estas enfermedades en términos de sufrimiento humano, productividad y cuidado de la salud es enorme. Los trastornos afectivos pueden provocar síntomas que van desde medios e inconvenientes a graves y potencialmente mortales; llegando éste último a computar más del 15% de muertes debido al suicidio entre los que sufren dichos trastornos.

20 El trastorno depresivo mayor (TDM), también conocido como depresión monopolar o trastorno afectivo unipolar, es una enfermedad psiquiátrica común, grave y, algunas veces, mortal. La TDM causa periodos prolongados de agotamiento emocional, mental y físico, con un considerable riesgo de comportamiento auto-destructivo y de suicidio. Los principales estudios han identificado al TDM como una de las causas principales de la discapacidad laboral y de la muerte prematura, representando una preocupación creciente y económica de la salud mundial.

25 Las enfermedades afectivo bipolares se dividen en varios tipos de acuerdo con los síntomas desplegados: enfermedad Tipo I (bipolar I, o BPI) y Tipo II (bipolar II o BPII), trastorno ciclotímico y trastorno de hipomanía. Otros nombres para la enfermedad afectiva bipolar incluyen el trastorno maniaco-depresivo, ciclotimia, enfermedad maniaco-depresivo (EMD) y el trastorno bipolar. Las personas con enfermedades bipolares experimentan periodos con episodios maníacos (hiper-excitables) alternando con periodos de depresión profunda. Los trastornos bipolares son enfermedades afectivas crónicas y recurrentes que pueden tener grados de severidad, tendiendo sin embargo a empeorar con el tiempo si no se tratan. Las crisis graves pueden conducir a intentos suicidas durante episodios depresivos o a la violencia física contra uno mismo u otros durante episodios maníacos. En muchos pacientes, sin embargo, los episodios son leves e infrecuentes. También pueden aparecer estados mixtos con elementos de manía y depresión simultáneamente presentes. Algunas personas con trastornos bipolares afectivos muestran un rápido ciclo entre estados maníacos y depresivos.

40 Los trastornos de ansiedad son también trastornos psiquiátricos comunes y se consideran uno de los problemas de salud menos tratados e ignorados. Entre sus manifestaciones comunes están los síndromes del pánico, las fobias, el trastorno de ansiedad crónico generalizado, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno post-traumático. Los trastornos de ansiedad son importantes contribuidores a otras enfermedades tales como la hipertensión, trastornos digestivos y alimenticios y arritmia cardíaca. Los trastornos de ansiedad graves a menudo conducen a adicción al tabaco, alcoholismo y drogodependencia.

45 Además del suicidio, muchos otros efectos deletéreos relacionados con la salud de los trastornos afectivos están siendo reconocidos cada vez más. Lejos de ser enfermedades con manifestaciones puramente psicológicas, los trastornos afectivos son enfermedades sistémicas con efectos deletéreos en sistemas de órganos múltiples. Por ejemplo, los TDM representan un factor de riesgo principal tanto para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular como para la muerte después del inicio de un infarto de miocardio. Además, un reciente estudio, que controlaba la enfermedad física, el consumo de tabaco y el alcohol, encontraron que la magnitud del incremento del riesgo de mortalidad conferido por la presencia de síntomas depresivos superiores fue similar al de la apoplejía y el fallo cardíaco congestivo.

50 Ahora se ha reconocido que, para muchos pacientes, el resultado a largo plazo a menudo es mucho menos favorable que el previamente pensado, con recuperación inter-episodios incompleta y una decadencia progresiva en el funcionamiento global observado. De hecho, de acuerdo con el Estudio del Coste Mundial de la Enfermedad (*Global Burden Disease Study*, en inglés), los trastornos del ánimo están entre las causas conducentes a la discapacidad mundial y van a representar probablemente un problema cada vez mayor de salud, social y económico en los años venideros.

55 Los trastornos afectivos a menudo se asocian a una reducción en el sistema nervioso central de ciertos neurotransmisores de amina biogénicos, tales como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Por tanto, muchos tratamientos actualmente disponibles funcionan principalmente aumentando los niveles de neurotransmisores de

amina biogénicos, tanto inhibiendo su absorción como previniendo su metabolismo. Los trastornos afectivos se tratan normalmente con medicaciones antidepresivas, incluyendo los antidepresivos tricíclicos (ATC), los inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), los inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (IRSS), los inhibidores de la reabsorción y los bloqueantes de receptores combinados, los inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores de la reabsorción de norepinefrina y dopamina (IRND) y antidepresivos tetracíclicos.

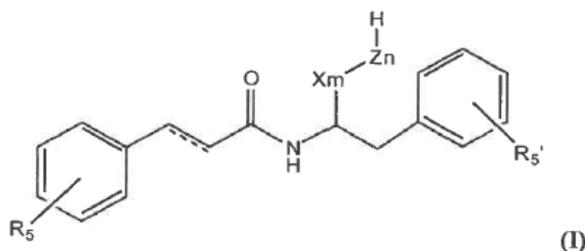
Los fármacos actualmente disponibles para los trastornos alimenticios afectivos desafortunadamente se caracterizan por un inicio retrasado de la acción, una eficacia pobre y una variedad de efectos secundarios adversos. Además, un gran número de individuos son refractarios a las terapias actualmente disponibles. A la luz de los defectos en los actuales enfoques, existe la necesidad de mejores composiciones y métodos para los trastornos alimenticios afectivos, particularmente, los síntomas de la depresión, la ansiedad y la psicosis.

Un objeto de la presente invención es por lo tanto proporcionar compuestos alternativos para uso en el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad o la depresión.

El documento PCT/IB2009/000448 se refiere al uso de los presentes compuestos para el tratamiento del dolor. Los ejemplos de esta solicitud se refieren a experimentos en los que se observa que animales que mostraban una respuesta retrasada a estímulos de placa caliente u otros estímulos no exhibían cambios en su motilidad general cuando se analizaban en una prueba de campo abierto y no estaban sedados por los compuestos. Ya que la mayor parte de los antidepresivos (es decir, los IRSS y los agentes tricíclicos) muestran algún efecto sedativo cuando se usan a altas dosis, se concluyó que la actividad analgésica inducida por los compuestos de la solicitud era independiente de los efectos en el sistema nervioso central.

Sin embargo, los inventores han encontrado ahora sorprendentemente, llevando a cabo una extensión de los estudios anteriores, que se observaba un efecto en comparación con los animales control en pruebas de comportamiento relacionadas con la ansiedad y la depresión. Los resultados obtenidos sugieren que los compuestos de la invención tienen una implicación positiva en el SNC. Esto ha sido apoyado por los datos PK obtenidos en una etapa avanzada de la investigación. Los inventores han concluido ahora por lo tanto que los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos afectivos tales como la ansiedad y la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporcionan por lo tanto compuestos para uso en el tratamiento o la prevención de trastornos afectivos, cuyos compuestos pueden representarse por la fórmula I general siguiente:



en la que:

la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble; y R_5 y R_5' son independientemente $-H$, $-OH$ o $-OR_6$, donde R_6 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado;

X es $-CH_2O-$,

Z es $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$ o $-CH_2CH(CH_3)O-$; m es 1; y n es un número entero de 1-3.

De forma adecuada, dichos compuestos pueden ser los S-enantiómeros de los compuestos representados por la fórmula I anterior. La invención también comprende el uso de las respectivas sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

La expresión "trastorno afectivo" se refiere a cualquier tipo de trastorno del ánimo con síntomas incluyendo, pero sin limitación, depresión, ansiedad, trastorno bipolar, depresión post-parto, distimia, trastorno afectivo estacional, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pánico, trastornos alimenticios, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático y trastornos inducidos por el alcohol o sustancias psicoactivas tales como anfetaminas, metanfetaminas y cocaína. Estos trastornos se caracterizan por varios síntomas incluyendo, pero sin limitación, interferencias con la capacidad de trabajar, estudiar, dormir, comer y disfrutar de actividades de ocio.

Estos trastornos se encuentran bien documentados y la diagnosis de estos trastornos es típicamente acompañada por profesionales de la salud mental que usan el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, Washington D.C.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de trastornos afectivos agudos o crónicos. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para el tratamiento de la depresión, la ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo.

Los compuestos pueden usarse solos o en combinación con otros fármacos ansiolíticos o anti-depresivos tales como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4, PDE5, PDE7 y PDE10), inhibidores de la síntesis de leucotrieno D4 u otros agentes eficaces para tratar los trastornos afectivos incluyendo, pero sin limitación, antidepresivos (tales como inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISSRS), por ejemplo, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina o Sertralina; antidepresivos tricíclicos (TCA) por ejemplo, Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Imipramina, Trimipramina, Desipramina, Nortriptilina, Protriptilina; antidepresivos tetracíclicos (TeCA), por ejemplo Amoxapina, Maprotilina, Mazindol, Mianserin, Mirtazapina, Setiptilina; inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), por ejemplo Isocarboxazid, Moclobemida, Fenzelina, Selegilina, Tranilcipromina; inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (NRI), por ejemplo Atomoxetina, Mazindol, Reboxetina, Viloxazina; inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRI), por ejemplo Desvenlafaxina, Duloxetina, Milnacipran, Venlafaxina; y antidepresivos atípicos), ansiolíticos (tales como benzodiazepinas, por ejemplo clonazepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, triazolam, temazepam, clordiazepoxida, alprazolam; agentes que potencian la actividad de gamma amino butirato; azapironas, por ejemplo buspirona o tandospirona); antipsicóticos (tales como Haloperidol, Droperidol, Fenotiazinas, Clorpromazina, Flufenazina, Perfenazina, Proclorperazina, Tioridazina, Trifluoperazina, Mesoridazina, Periciazina, Promazina, Triflupromazina, Levomepromazina, Prometazina, Pimozida, Tioxantanos, Clorprotixeno, Clopentixol, Flupentixol, Tiotixeno, Zuclopentixol), tranquilizantes, sedantes (tales como amobarbital, pentobarbital, secobarbital, fenobarbital), relajantes musculares (tales como Carisoprodol, Ciclobenzaprina, Metaxalona y Metocarbamol), anticonvulsivos (tales como Gabapentina o Pregabalina), estabilizantes del ánimo (tales como Valproato, Litio o Carbamazepina) y agentes terapéuticos del insomnio (tales como benzodiazepinas, Zolpidem, Zaleplon, Zopiclona y Eszopiclona).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, por lo tanto, se proporciona una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos afectivos en un paciente humano o animal no humano, cuya composición comprende una cantidad terapéutica eficaz de uno o más de los compuestos de la invención.

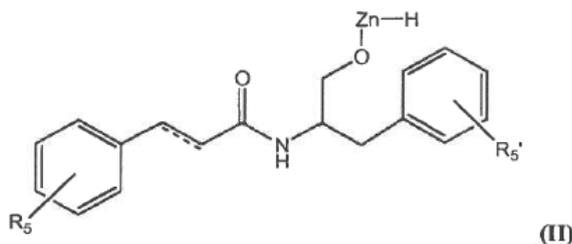
Para un paciente humano, una dosis diaria de 1,0 mg a 15 g de dicho uno o más compuestos en una forma pura, sustancialmente pura o parcialmente pura, como se describe con más detalle más abajo, pueden administrarse de forma adecuada. Los compuestos pueden administrarse bajo la supervisión de un médico en una cantidad suficiente para lograr el control eficaz de la ansiedad o la depresión. En algunas realizaciones, la dosis diaria de dicho uno o más compuestos puede titularse para determinar dicha cantidad eficaz. Dicha dosis diaria puede comprender aproximadamente de 5,0 mg a 1 g, típicamente aproximadamente de 5 mg a 500 mg. En algunas realizaciones, dicha dosis puede comprender de 10 mg a 100 mg al día de dicho uno o más compuestos. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de una a cuatro veces al día.

40 Dicho uno o más compuestos pueden administrarse parenteralmente, transdermalmente, intramuscularmente, intravenosamente, intradermalmente, intranasalmente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraventricularmente o rectalmente. Preferiblemente, el compuesto o más compuestos se administran oralmente.

Opcionalmente, el compuesto o uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o separadamente con al menos algún otro medicamento antidepresivo o ansiolítico.

45 Como se menciona anteriormente, n puede ser preferiblemente de 1 a 2.

En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención pueden representarse por la fórmula II general de más abajo:

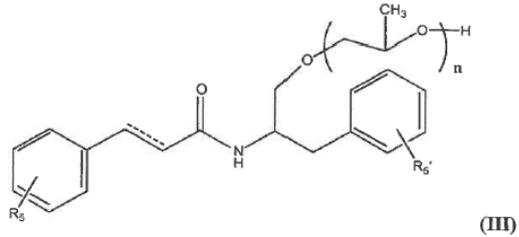


en la que n, Z, R₅ y R₅' como se define anteriormente.

Z puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$.

Z puede ser $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$.

En algunas realizaciones de la presente invención, los compuestos de la invención pueden representarse por lo tanto por la fórmula III general de más abajo:



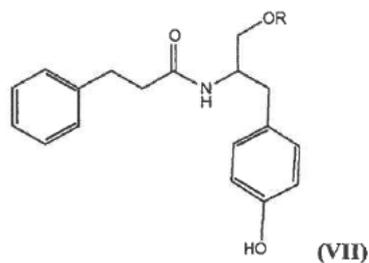
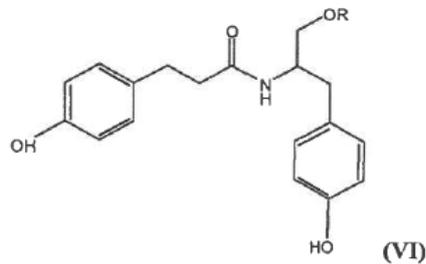
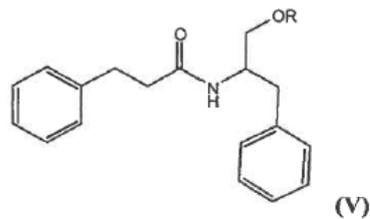
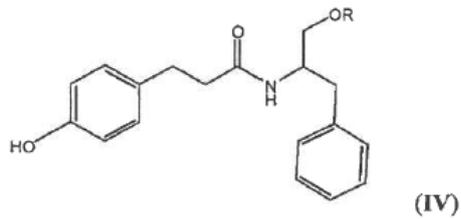
en la que n, R_5 y R_5' como se define anteriormente.

R_5 puede ser H. De forma alternativa, R_5 puede ser OH,

R_5' puede ser H. De forma alternativa, R_5' puede ser OH,

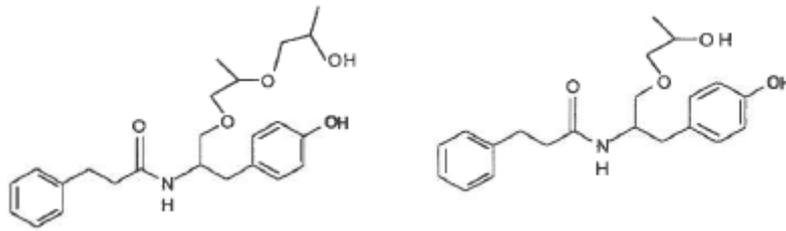
10 De forma adecuada, n puede ser un número entero de 1-3, preferiblemente 1-2. Por ejemplo, n puede ser 1, 2 ó 3. De forma ventajosa, n puede ser 1-2, por ejemplo, 1.

De forma alternativa, los compuestos de la invención pueden ser los S-enantiómeros de los compuestos representados por fórmulas generales IV, V, VI y VII de más abajo:



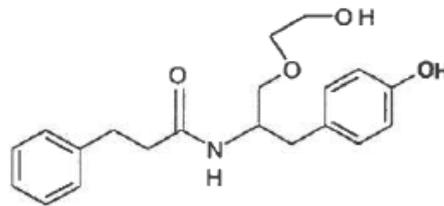
en la que R es un polímero de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ que tiene n unidades, en donde n es un número entero de 1-3, preferiblemente 1-2.

En un aspecto preferido, los compuestos de la invención son un compuesto de fórmula VII, más preferiblemente un compuesto con una de las siguientes fórmulas.



Compuesto 1 (NRD 71)

Compuesto 2 (NRD 135)

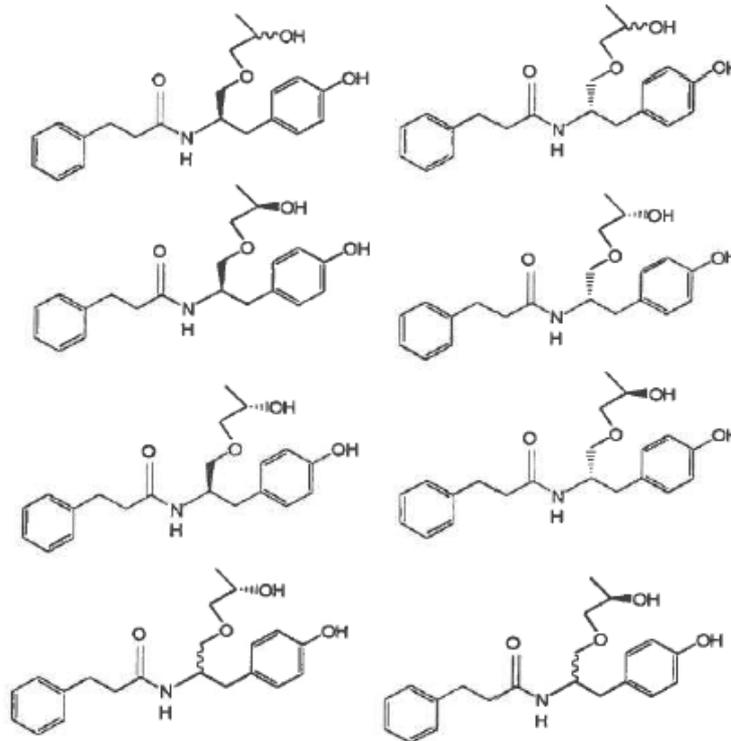


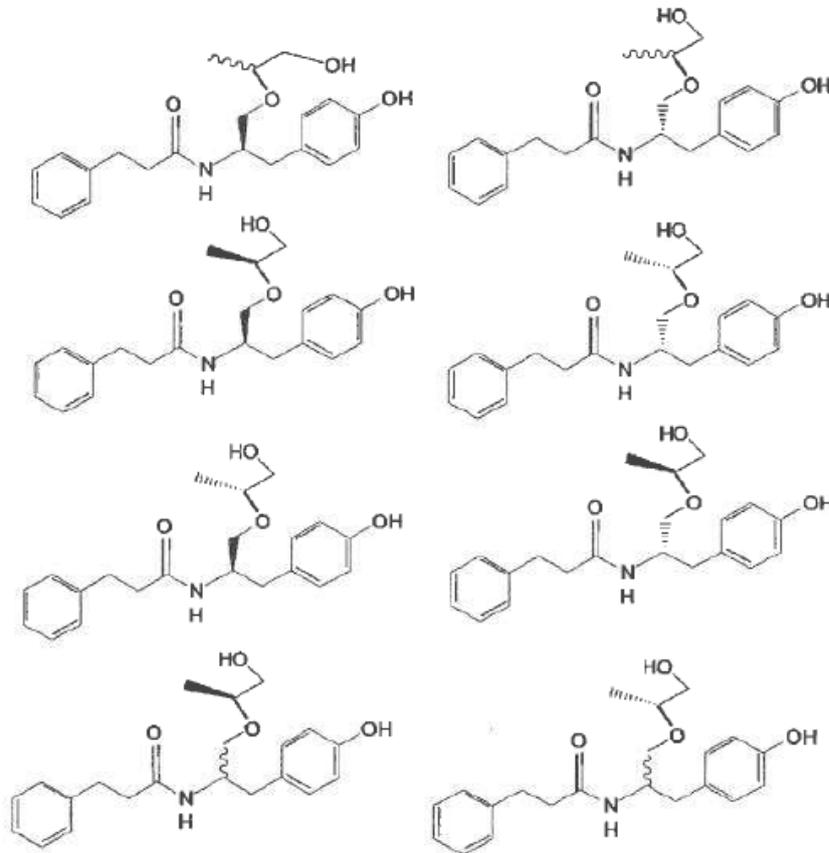
Compuesto 3 (NRD 175)

5

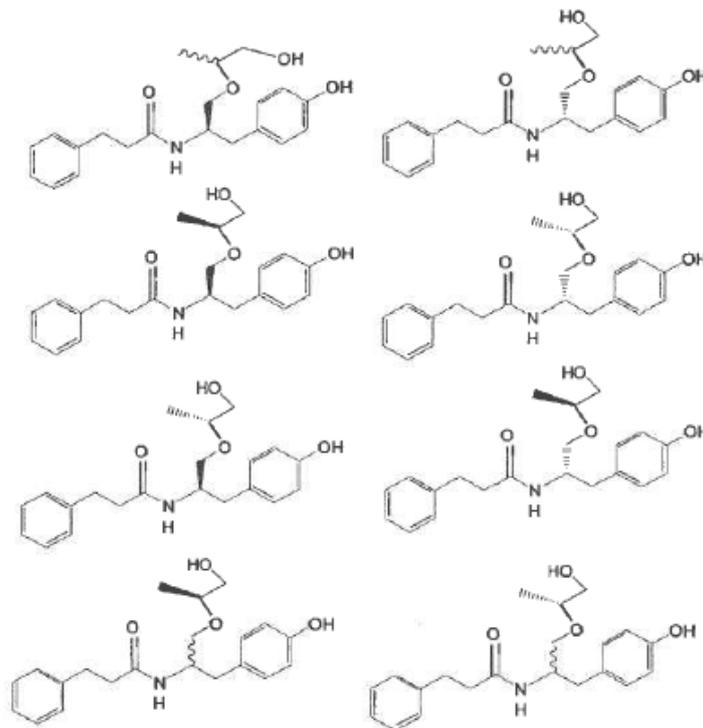
10

Todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura son pretendidas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica. Por ejemplo, para el compuesto 2, se pretenden las siguientes formas isoméricas:

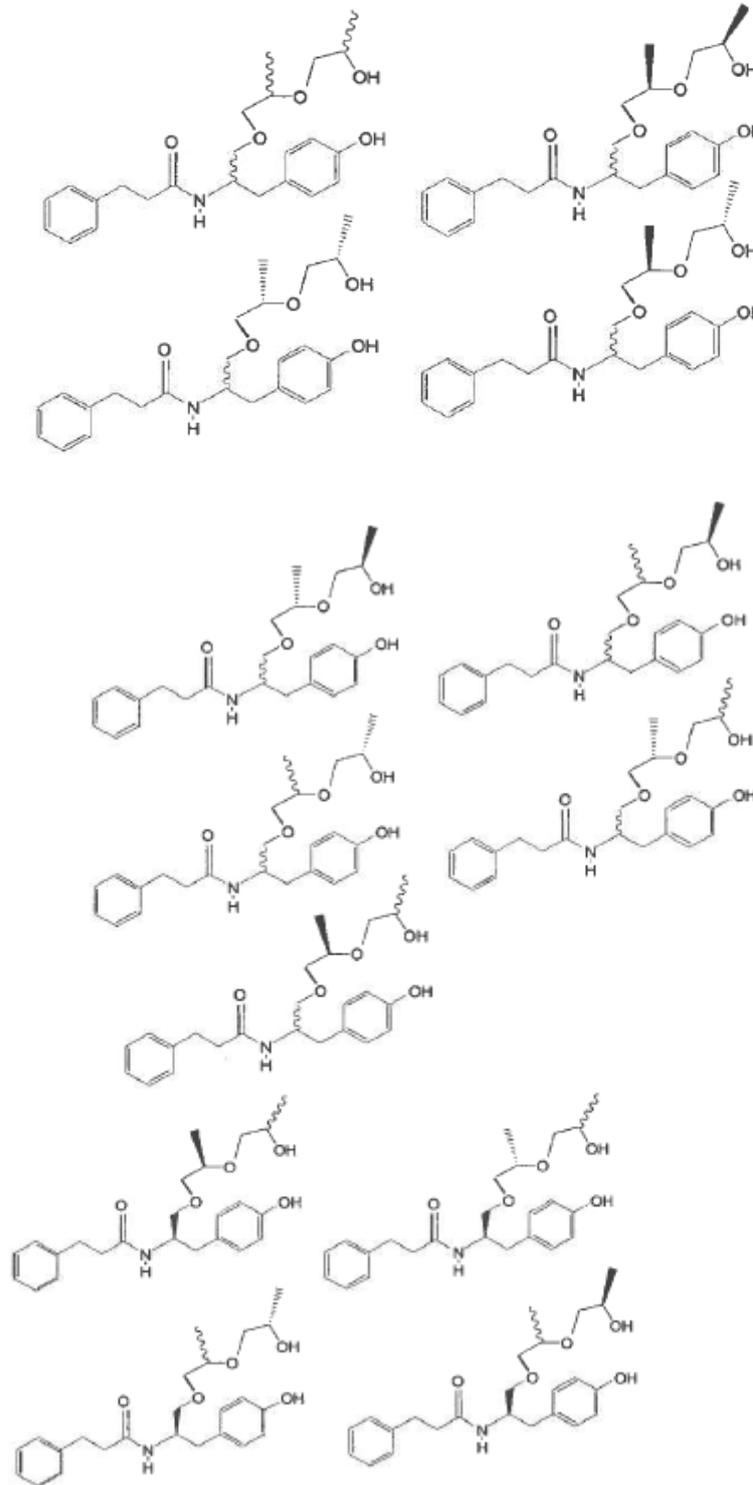


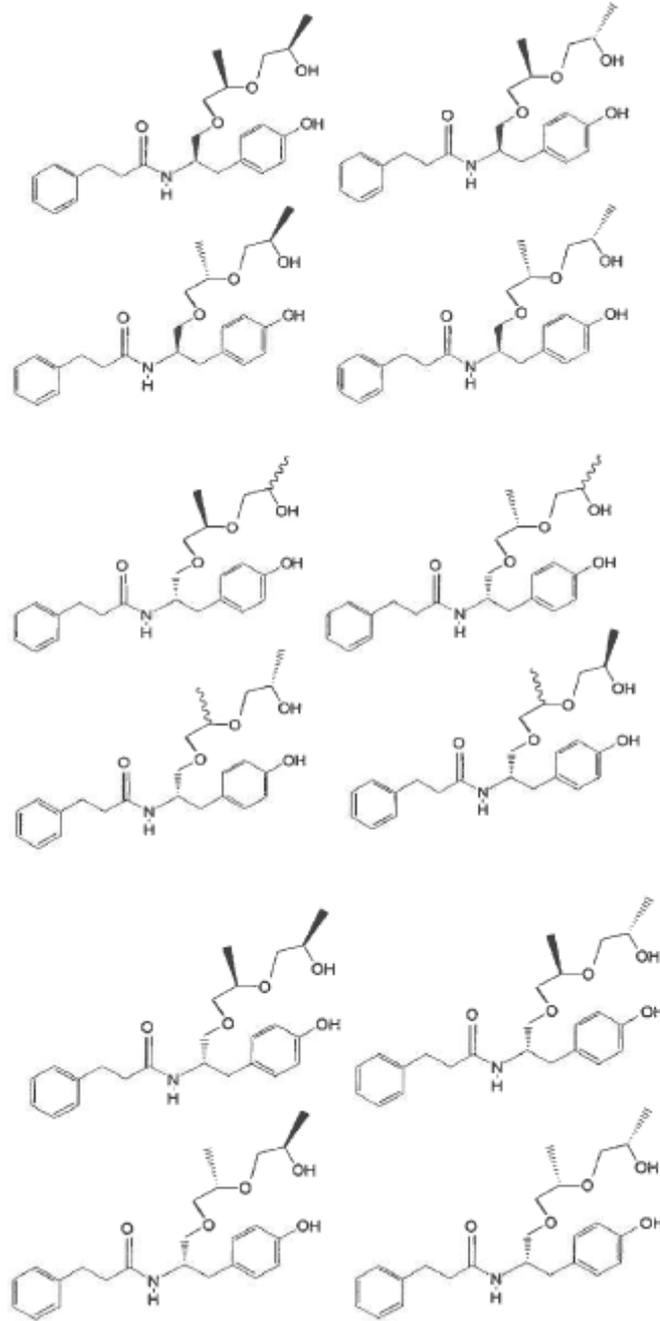


Ejemplos de algunas formas isoméricas del compuesto 1 se muestran más abajo:

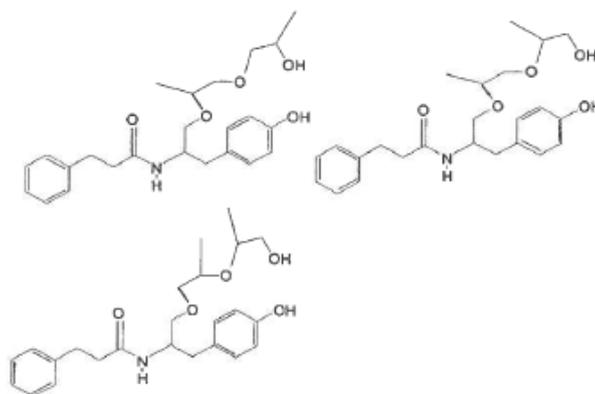


Ejemplos de formas isoméricas del compuesto 1 se muestran más abajo:

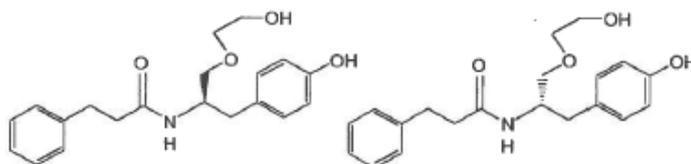




Como se muestra más abajo, las formas isoméricas del compuesto I incluyen todas las permutaciones R y S:



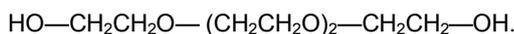
Por ejemplo, algunas formas isoméricas del compuesto 3 (NRD 175) se muestran más abajo:



- 5 Se describen a continuación con más detalle métodos sintéticos adecuados para obtener y purificar los compuestos de la presente invención. Sin embargo, debe ser evidente para cualquier persona experta en la técnica que los compuestos pueden prepararse usando cualquier otro método sintético factible.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse como conjugados de polialquilenglicol (PAG). Polímeros que pueden usarse para dicha conjugación incluyen poli(etilenglicol) (PEG), también conocidos como poli(óxido de etileno) (PEO) y polipropilenglicol (incluyendo poli-isopropilenglicol).

Un polialquilenglicol (PAG), tal como PEG, es un polímero lineal terminado en cada extremo con grupos hidroxilo:



El polímero anterior, α,ω -dihidroxil poli(etilenglicol), también puede estar representado como HO-PEG-OH, donde se sobrentiende que el símbolo -PEG- representa la siguiente unidad estructural:



donde p puede estar en el intervalo de 0 a aproximadamente 48. PEG puede usarse como metoxi-PEG-OH, o mPEG, en la que un extremo es el grupo metoxi relativamente inerte, mientras que el otro extremo es un grupo hidroxilo que se somete a una fácil modificación química. Adicionalmente, pueden sustituirse con PEG copolímeros aleatorios o de bloque de diferentes óxidos de alquileo (por ejemplo, óxido de etileno y óxido de propileno) que están cercanamente relacionados con PEG en su química.

Los polímeros PAG pueden ser lineales o ramificados.

Se sobrentiende que los compuestos de la invención comprenden un resto PAG que puede incluir una mezcla de polímeros que tengan un número variable de unidades monoméricas. La síntesis de un Compuesto PAG-conjugado puede producir una población de moléculas con una distribución de Poisson del número de unidades monoméricas por polímero en el conjugado. Así, un compuesto de acuerdo con la invención que se describe como con un polímero de n=2 unidades monoméricas se refiere no solo a los polímeros actuales en que la población que se describe tiene n=2 unidades monoméricas, sino también a una población de moléculas con un máximo de la distribución de 2 o cercano a 2. La distribución de unidades monoméricas en una población dada puede determinarse, por ejemplo, por resonancia magnética nuclear (RMN) o por espectrometría de masas (EM).

30 En todavía otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad o la depresión, comprendiendo dicha composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención. Dicha composición puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, dicha composición también puede comprender otros fármacos ansiolíticos o anti-depresivos, tales como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4, PDE5, PDE7 y PDE10), inhibidores de la síntesis de leucotrieno D4, u

35

otros agentes eficaces para tratar trastornos afectivos, incluyendo pero sin limitación, antidepresivos, antipsicóticos, tranquilizantes, sedantes, relajantes musculares, anticonvulsivos y agentes terapéuticos para el insomnio.

5 “Otros agentes ansiolíticos o anti-depresivos” incluyen atenuadores de la glía, tales como Minociclina, Fluorocitrato, MWO 1-5-188WH, Propentofilina (también un inhibidor de PDE), Pentoxifilina (también un inhibidor de PDE), Rolipram (también un inhibidor de PDE), antagonista(s) del receptor de IL-10, IL-1, antagonista(s) del receptor de TNF incluyendo sTNFR, inhibidor(es) de MAP-quinasa, Yohimbina, antagonistas de cloruro de células de la glía, inhibidores de caspasa, inhibidores de MMP, agonistas del receptor canabinoide (por ejemplo, tipo 2), ácido arundico, estatinas, talidomida y análogos relacionados; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como Rolipram, Arofilina, Doxofilina, Cipamfilina, Roflumilast, Tetomilast, Atizoram, CC-1088, Tofimilast, Tolafentrina, Pentoxifilina, 10 Dipiridamol, Cilostazol, Teofilina, Cilomilast, AWE-12-28, Propentofilina; antidepresivos, tales como antidepresivos tricíclicos, incluyendo pero sin limitación, amitriptilina, Amoxapina, desipramin (Norpramin®), doxepin (Sinequan®), imipramina (Tofranil®), nortriptilina (Pamelor®), protriptilina (Vivactil®), y trimipramina (Surmontil®); inhibidores de monoamina oxidasa, incluyendo pero sin limitación, isocarboxazid, pargilina, selegilina, furazolidona y fenzelina; inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, incluyendo pero sin limitación, citalopram (Celexa®), 15 escitalopram (Cipraxel®), fluoxetina (Prozac®, Prozac Weekly®), paroxetina (Paxil®, Paxil CRS), sertralina (Zoloft®); inhibidores combinados de la reabsorción y bloqueantes de receptor, incluyendo pero sin limitación, trazodona, nefazodona y maprotilina; inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina incluyendo, pero sin limitación, duloxetina (Cymbalta®) y venlafaxina (Effexor, Effexor XR®); inhibidores de la reabsorción de norepinefrina y dopamina incluyendo, pero sin limitación, bupropion (Wellbutrin®, Wellbutrin SR®, Wellbutrin XL®); y antidepresivos tetracíclicos incluyendo, pero sin limitación, Mirtazapina (Remeron®, Remeron SolTab®); benzodiazepinas, tales como diazepam, clordiazepoxido, alprazolam, clonazepam, temazepam, lorazepam, flurazepam, oxazepam, clorazepato y triazolam; agentes terapéuticos para el insomnio, tales como flurazepam, temazepam, tartrato de zolpidem, eszopiclona, difenhidramina y doxilamina.

25 La cantidad precisa de un agente activo secundario que se administra durante la terapia de combinación será ajustada, por supuesto, de acuerdo con esto y dependerá de factores tales como la población de pacientes pretendida, el síntoma afectivo particular del trastorno o la condición que se trate, sinergias potenciales entre los agentes activos administrados y será determinada fácilmente por el experto en la técnica según la guía proporcionada en este documento.

30 La composición farmacéutica de la invención puede comprender uno o más de los compuestos de la invención en una forma pura, sustancialmente pura o parcialmente pura. En algunas realizaciones, dicha forma sustancialmente pura puede comprender al menos 95% en peso de dicho uno o más compuestos, por ejemplo, 96% en peso, 97% en peso, 98% en peso o más de 99% en peso de dichos compuestos.

35 Dicha forma sustancialmente o parcialmente pura de dicho(s) compuesto(s) puede comprender además una proporción de polialquilenglicol libre tal como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG). Dicho polialquilenglicol puede ser por sí mismo biológicamente activo. La longitud de cadena del polialquilenglicol libre puede estar en el intervalo de 1-50, preferiblemente 1-25, más preferiblemente 1 -5 ó 1 ó 2. En algunas realizaciones, dicho polialquilenglicol puede tener una longitud de cadena de 1, 2, 3 4 ó 5 unidades monoméricas, Dicho polialquilenglicol libre puede comprender una mezcla de longitudes de cadena diferentes. Así, para una forma sustancialmente pura de dicho uno o más compuestos, dicha forma puede comprender hasta 5% en peso de polialquilenglicol libre, por ejemplo, hasta 4% en peso, 3% en peso, 2% en peso o menos de 1% en peso, estando la 40 cantidad total en dicha forma de dicho uno o más compuestos y dicho polialquilenglicol libre al 100% en peso.

45 Dicha forma parcialmente pura de dicho uno o más compuestos puede comprender aproximadamente 5-60% en peso de uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención y aproximadamente 95-40% en peso de polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total de 100% en peso. Típicamente, dicha forma parcialmente pura puede comprender aproximadamente 45-55% en peso de dicho uno o más compuestos y aproximadamente 55-45% en peso de dicho uno o más polialquilenglicoles. De forma alternativa, dicha forma puede comprender aproximadamente 80-95% en peso de dicho uno o más compuestos y aproximadamente 20-5% en peso de dicho(s) polialquilenglicol(es).

50 De forma adecuada, la composición de la invención puede formularse como una forma de administración unitaria. Cada forma de administración unitaria puede comprender toda la fracción o una fracción predeterminada de la cantidad de la dosis diaria de uno o más de los compuestos de la invención, por ejemplo, la mitad o un cuarto de la cantidad de la dosis diaria.

55 Así, la composición puede formularse como un comprimido, una píldora, una cápsula, un polvo, gránulos, una solución parenteral estéril o suspensión, un aerosol dosificado o pulverización líquida, gotas, una ampolla, un dispositivo auto-inyector, un supositorio, una crema o un gel. Dicha composición puede adaptarse para su administración oral, enteral, parenteral, intratecal, intranasal, sublingual, rectal o tópica, o para su administración por inhalación o insuflación. Las composiciones orales, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas u obleas son particularmente preferidas.

- 5 Para preparar una forma de administración sólida, tal como un comprimido, dicho uno o más compuestos puede mezclarse con uno o más excipientes farmacéuticos, por ejemplo, ingredientes de composición convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas u otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contenga una mezcla sustancialmente homogénea de dicho uno o más compuestos, tal que dicho uno o más compuestos se dispersen uniformemente a través de la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de administración unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.
- 10 Dicha composición de pre-formulación sólida luego se subdivide en formas de administración unitarias del tipo mencionado anteriormente pudiendo contener cada una de 0,1 a aproximadamente 500 mg de uno o más de los compuestos. Las formas de administración unitaria preferidas contienen de 1 a 500 mg, por ejemplo, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 300 ó 500 mg del(de los) compuesto(s).
- 15 Cuando se formula como comprimido o píldora, dicho comprimido o píldora puede revestirse o componerse de otra forma para proporcionar una forma de administración que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, dicho comprimido o píldora puede comprender un componente de administración interno y un componente de administración externo, estando el último en la forma de un revestimiento sobre el primero. Estos dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto a dentro del duodeno o retrasarse en la liberación. Se conoce una variedad de materiales en el uso en tales capas entéricas o revestimientos, incluyendo dicho materiales un número
- 20 de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.
- 25 De forma alternativa, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como un forma de administración líquida para la administración oral o por inyección; por ejemplo, una disolución acuosa, un jarabe aromatizado de forma adecuada, una suspensión acuosa u oleosa o una emulsión aromatizada con aceites comestible tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como un elixir o un vehículo farmacéutico similar.
- 30 Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para una suspensión acuosa incluyen gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.
- Lo siguiente es una descripción por medio de ejemplos solo con referencia a los dibujos que acompañan de las realizaciones de la presente invención.
- En los dibujos:
- 35 La FIG. 1a muestra el efecto de 135S (0,1, 5 mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60, subcrónico) en una prueba de campo abierto en distancia recorrida (cm) en ratones Balb/c durante un periodo de 20 minutos.
- La FIG. 1b muestra el efecto de 135S (0,1, 5 mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60, subcrónico) en una prueba de campo abierto sobre la velocidad (cm/segundos) en ratones Balb/c durante un periodo de 20 minutos.
- 40 La FIG. 1c muestra el efecto de 135S (0,1, 5 mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60, subcrónico) en una prueba de campo abierto en fuerte movilidad (30%) en ratones Balb/c durante un periodo de 20 minutos.
- La FIG. 1d muestra el efecto de 135S (0,1, 5 mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60, subcrónico) en una prueba de campo abierto en inmovilidad (10%) en ratones Balb/c durante un periodo de 20 minutos.
- 45 La FIG. 1e muestra la relación de la duración total entre las zonas 2 y 3 comparado con la zona 1 para ratones Balb/c después del tratamiento con 135S (0,1, 5 mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60 subcrónico).
- La FIG. 1f muestra la duración total (segundos) en las zonas 2 y 3 para ratones Balb/c con tratamiento de 135S (0,1, 5 m mg/kg), 175S (0,1, 5 mg/kg) y Diclofenaco (10 mg/kg) (oral, -60 subcrónico).
- 50 La FIG. 2a muestra el efecto de 135S (0,1, 0,5 y 2,5 mg/kg) y Fluoxetina (10 mg/kg) (oral, -180) en la prueba de natación forzada en fuerte movilidad (30%) en ratones Balb/c.
- La FIG. 2b muestra el efecto de 135S (0,1, 0,5 y 2,5 mg/kg) y Fluoxetina (10 mg/kg) (oral, -180) en la prueba de natación forzada en inmovilidad (10%) en ratones Balb/c.

La FIG. 2c muestra el efecto de 135S (0,1, 0,5 y 2,5 mg/kg) y Fluoxetina (10 mg/kg) (oral, -180) en la prueba de natación forzada en movilidad en ratones Balb/c.

La FIG. 3a muestra el efecto de Fluoxetina 10 mg/kg y 135S (0,1, 0,5, 2,5 mg/kg) (9-180 min, p.o.) en la prueba de laberinto en cruz en ratones Balb/c con relación a la frecuencia a la zona en cruz.

- 5 La FIG. 3 b muestra el efecto de Fluoxetina 10 mg/kg y 135S (0,1, 0,5, 2,5 mg/kg) (9-180 min, p.o.) en la prueba de laberinto en cruz en ratones Balb/c con relación a la duración total gastada en la zona en cruz.

La FIG. 3c muestra el efecto de Fluoxetina 10 mg/kg y 135S (0,1, 0,5, 2,5 mg/kg) (9-180 min, p.o.) en la prueba de laberinto en cruz en ratones Balb/c con relación a la velocidad del ratón (cm/segundo).

- 10 La FIG. 3d muestra el efecto de Fluoxetina 10 mg/kg y 135S (0,1, 0,5, 2,5 mg/kg) (9-180 min, p.o.) en la prueba de laberinto en cruz en ratones Balb/c con relación a la distancia salvada por el ratón (cm).

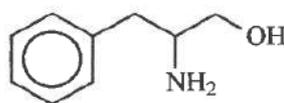
La FIG. 4 muestra el efecto en el comportamiento de escondido en esferas en ratones Balb/c después de la administración de Fluoxetina 10 mg/kg y 135S (0,1, 0,5 y 2,5 mg/kg) (-180 min, p.o.).

Síntesis de compuestos de polialquilenglicol

- 15 Los compuestos de polialquilenglicol fueron generalmente sintetizados mediante la preparación del compuesto de alcohol apropiado seguido de la conjugación del alcohol con un polímero de polialquilenglicol (PAG) (por ejemplo, polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG)) de la longitud deseada.

Síntesis a: Compuesto a (fenil-alaninol)

- 20 Se añadieron 1,2 g, 32 mM, de LiAlH_4 a 2,3 g, 10 mM, HCl-éster de etilo de fenil-alanina en 50 ml de éter seco. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH y el producto de reacción se extrajo con acetato de etilo. Después de la evaporación, 0,8 g del Compuesto a, un aceite amarillo claro, fue obtenido.



a

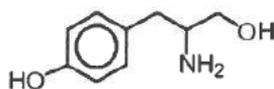


Peso molecular: 151,21

Compuesto a cristalizado en reposo. p.f.-70.

- 25 RMN CDCl_3 7,30 (5H, m), 3,64 (1H, dd, $J=10,5, 3,8$ Hz) 3,40 (1H, dd, $J=10,5, 7,2$ Hz) 3,12 (1H, m), 2,81 (1H, dd, $J=13,2, 5,2$ Hz), 2,52 (1H, dd, $J=13,2, 8,6$ Hz) RMN acetona d_6 7,30 (5H, m), 3,76 (1H, dt) 3,60 (1H, m) 3,30 (1H, t), 2,85 (2H, m). *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1617(1948). Biels.-E3, Vol. 13, p 1757.

Síntesis b: Compuesto b (tirosinol)



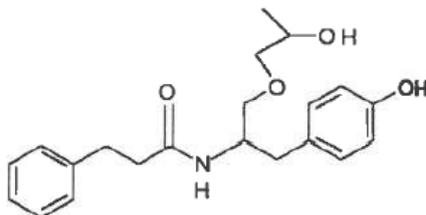
Peso molecular: 167,21

- 30 A 3 g, 12 mM, de L-HCl-éster de etilo de tirosina en 50 ml de éter seco se añadió 1,2 g de LiAlH_4 (32 mM). Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, se añadieron agua y KOH y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La evaporación dio 1,1 g de un aceite amarillo claro, 54% de rendimiento, que cristalizó en reposo. p.f. -85.

RMN CDCl_3 7,20 (4H, AB q, $J=8,6$ Hz), 3,50 (2H, m) 3,20 (1H, m), 2,81 (2H, m).

- 35 RMN éster de etilo de tirosina, base libre, CDCl_3 7,0, 6,56 (4H, AB q, $J=8,8$ Hz), 4,20 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,70, 3,0, 2,80 (3H, 12 línea ABXm), 1,28 (3H, t, $J=7,0$ Hz). *JACS* **71**, 305(1949). Biels, E3, Vol. 13, p 2263.

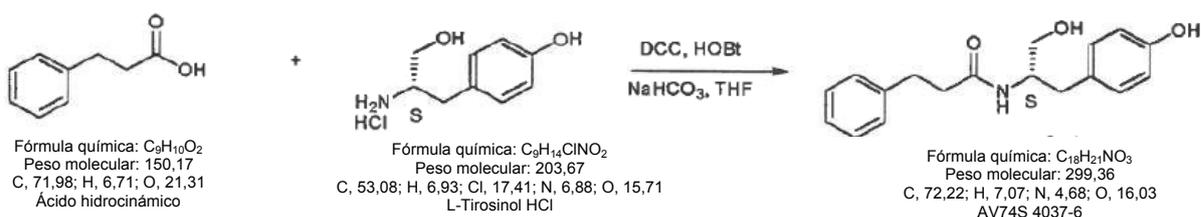
Síntesis 1: Compuesto 2



El Compuesto 2 (NRD135) tiene la estructura de fórmula general IV, con R=PPG y n=1. PM=354

El Compuesto 2 se sintetizó como sigue.

A)i)

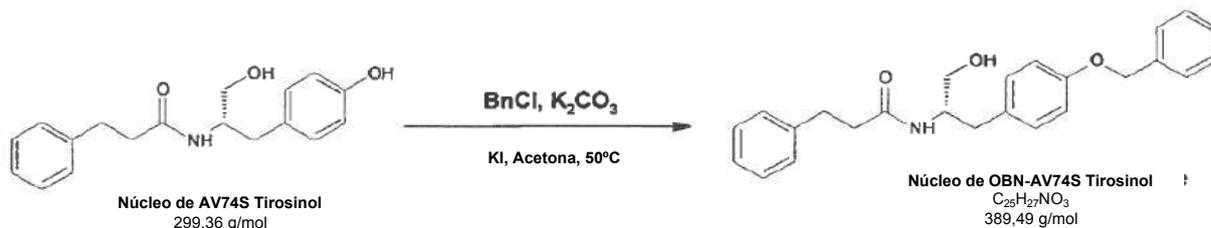


5

El L-tirosinol (24,4 g) se hace reaccionar con ácido hidrocinámico (HCA, 1,02 eq), DCC (1,1 eq), HOIST (1,1 eq) y $NaHCO_3$ (4,0 eq) a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se completó toda la noche a TA. La reacción se filtró y se realizó un cambio de disolvente de THF a EA. La capa EA se lavó con HCl 1N, $NaHCO_3$ sat., salmuera y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 . La eliminación de una porción de EA se llevó a cabo mediante destilación, después la adición lenta de heptano produjo 33,82 g (94,1% rendimiento) del producto deseado. HPLC: Pureza $\geq 92\%$.

10

ii)



Se preparó el éter de bencilo de AV74S. 1,33 eq. de cloruro de bencilo se cargaron en AV74S (50,90 g), 1,33 eq carbonato de potasio, 0,1 eq. de yoduro de potasio en acetona a 50° C. Después de 20 horas a 50° C, la reacción se calentó a reflujo durante 7 horas más para consumir todo el material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se enfrió a 5° C y se agitó durante 1,5 horas, después se filtró. Los sólidos se secaron *in vacuo* (70° C) durante el fin de semana para proporcionar 62,98 g de sólidos crudos. La pureza AUC fue 94,4%. El análisis 1H RMN confirma la estructura asignada.

15

B)i)

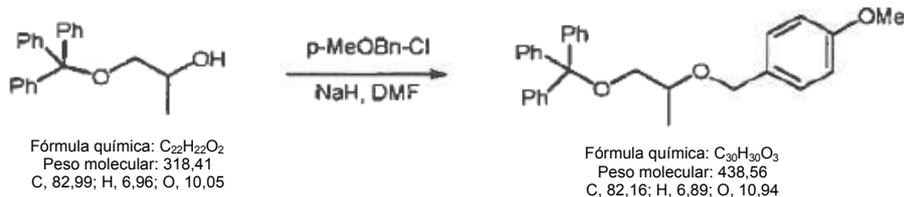


Un exceso de 5 veces de propilenglicol se trató con tritilo-Cl (246,7 g, 885 mmol) en presencia de piridina y DMAP en DMF a t.a. La reacción se dejó agitar durante el fin de semana a t.a. La mezcla se diluyó con 3 vol. de agua y se

20

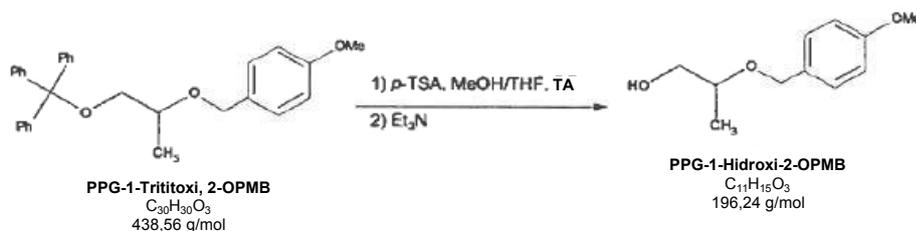
extraído con EA. La recristalización a partir de acetonitrilo/agua produjo 235,04 g (83,4% de rendimiento, Pureza=98,7%) del producto deseado.

ii)



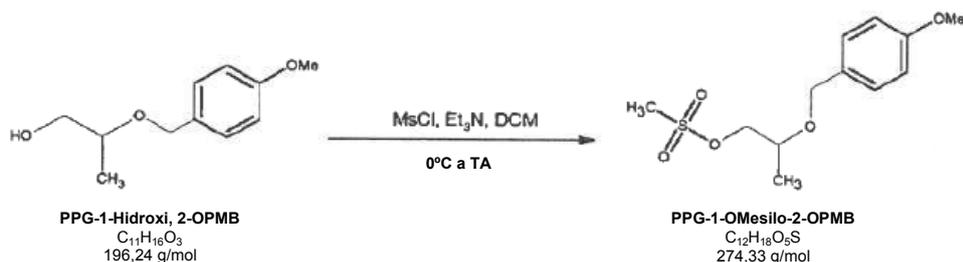
5 El éter de tritilo (99,82 g, 313,5 mmol) se convirtió en el bis éter ortogonalmente protegido. A $<10^\circ\text{C}$, una mezcla de 2 equiv. de NaH en DMF se añadió gota a gota a éter de tritilo a una velocidad dada para controlar la salida de gas. Después de agitar durante 15 minutos a $<10^\circ\text{C}$, se añadió mediante una jeringuilla p-metoxicloruro de bencilo. La mezcla se calentó a t.a. (exotermia media) y se dejó agitar a t.a. durante 1,5 horas, el análisis HPLC indicó el consumo completo del material de partida. La preparación consistió en la inactivación cuidadosa de la mezcla con 3 volúmenes de agua y extracción de EA. Las capas de EA se lavaron con agua para eliminar el DMF y se secó en Na_2SO_4 para dar un aceite turbio (150,95 g).

iii)



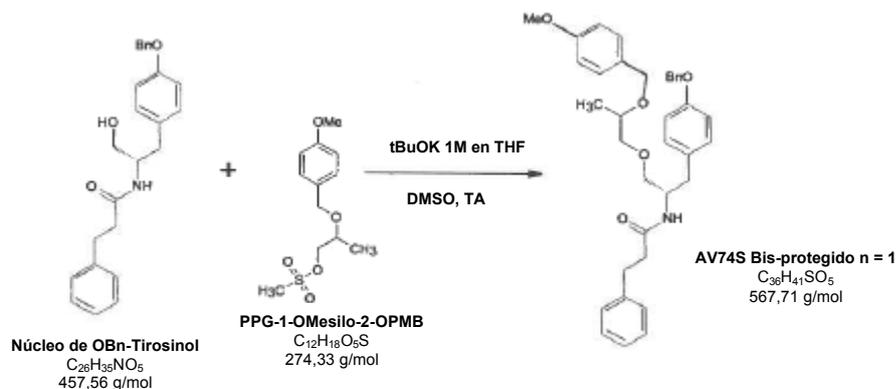
15 El bis éter protegido se expuso a una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico para destritilar el grupo tritilo. Al éter his protegido (150,95 g, PR030-084-2) en metanol y THF se añadió una cantidad catalítica (0,1 eq) de ácido para-toluenosulfónico. Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la cromatografía de capa delgada y el análisis HPLC indicaron que la reacción se completó. Se añadió trietilamina para inactivar la reacción y el disolvente se eliminó mediante DURP. El producto deseado se aisló a partir de una almohadilla de gel de sílice para proporcionar 51,74 g (84% rendimiento, pureza=98,4%). El análisis ^1H RMN confirmó la estructura asignada.

iv)



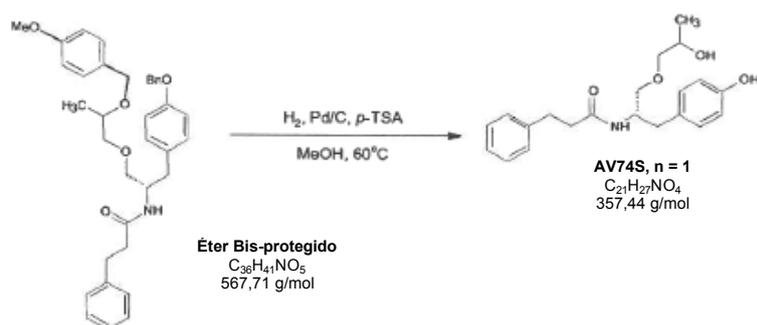
La mesilación de PPG-1-hidroxi-2-OPMB (20,1 g) se llevó a cabo usando 2,0 eq. de cloruro de metanosulfonilo y 2,25 eq. de trietilamina a 5° C para dar una conversión pura al producto deseado en 108% de rendimiento crudo como un aceite. Este material fue suficientemente puro para usar para las siguientes etapas.

C)i)



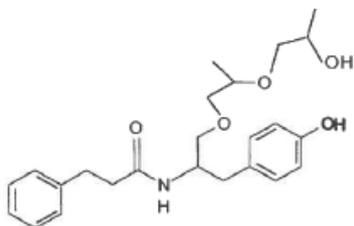
- 5 20,13 g del núcleo de OBn-Tirosinol (de la etapa A) y 2,25 eq. de PPG-1-OMesil-2-OPMB (de la etapa B) en DMSO se añadieron a 2,0 eq de 1M terc-butóxido de potasio (en THF) en 1,6 horas a temperatura ambiente. Después de 15,5 horas a temperatura ambiente, 91,9% del producto deseado se había formado y 8,1% del núcleo de OBn-Tirosinol no fue totalmente consumido. Se añadieron 0,3 eq. más de terc-butóxido de potasio 1M y la reacción se dejó agitar a 45° C. Después de 18 horas más a 45° C, se habían formado 98,3% del producto deseado y 1,7% del núcleo de OBn-Tirosinol no fue totalmente consumido. La mezcla de reacción se inactivó con agua USP a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua USP, solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y se secó en sulfato de sodio para proporcionar 39,00 g de un aceite. Un intento para recrystallizar a partir de tolueno/heptano probó ser inútil y proporcionó 25,8 g de sólidos que dieron una pureza del 77,4% del producto deseado.
- 10
- 15 Se añadió celite a 25,3 gramos de PRO30-114-12 disuelto en MTBE/Heptano (1:1) caliente. Esta mezcla se filtró en caliente en un lecho de Celite. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recuperaron mediante filtración al vacío para proporcionar 13,1 g de sólidos blancos (52,4% de rendimiento). Una segunda siembra fue obtenida dando 2,75 g más de sólidos blancos (un rendimiento adicional del 11%). La pureza de estas dos siembras fue 98,8% y 98,1%, respectivamente. Los análisis ¹H RMN y espectrometría de masas confirmaron la estructura asignada para el producto deseado. El rendimiento combinado fue 63,5%.
- 20

iii)



- 25 El éter bis-protégido (15,7 g) se expuso a condiciones de hidrogenación-desbencilación de un recipiente (10% cargando de Pd/C al 10% y 0,25 eq de ácido p-toluenosulfónico) en metanol. Después de 2 horas a 60° C bajo una atmósfera de hidrógeno, el análisis HPLC indicó que la hidrogenación del bencilo y la desbencilación del anillo de PMB fue completa. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y un tratamiento de bicarbonato de sodio saturado acuoso se llevó a cabo para eliminar eficazmente ácido p-toluenosulfónico, después DURP para proporcionar 12,13 g de un aceite (PRO30-120-4). El product deseado se aisló a partir de una recrystallización de EA/Heptano para proporcionar 8,83 g de un sólido blanco (PRO30-120-6, 89,4% de rendimiento). La pureza de PRO30-120-6 fue 99,3% mediante el análisis HPLC. Los análisis de ¹H RMN y espectrometría de masas confirmaron la estructura asignada para el producto deseado.
- 30

Síntesis 2: Compuesto 1



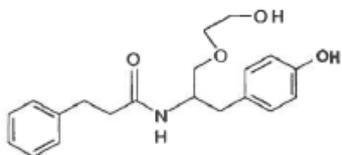
El Compuesto 1 tiene la estructura de fórmula general IV, con R=PPG y n=2. PM=413

- 5 El Compuesto 1 se preparó usando el mismo procedimiento que se describe anteriormente en la Síntesis 1, con la sustitución del PPG, n=1 para PPG, n=2.

Se sobrentiende que los procedimientos de la Síntesis 1 pueden aplicarse por lo tanto para producir compuestos de fórmula VII en los que Z es PPG. Compuestos alternativos dentro de la fórmula I pueden producirse por sustitución de L-tirosinol en la etapa (A) con el alcohol de amino apropiado (por ejemplo, fenil alaninol como se produjo en la síntesis a)).

- 10 Los procedimientos de la Síntesis 1 también pueden adaptarse como se describe más abajo en la Síntesis 3 de modo que resulten en la producción de un compuesto de fórmula I en el que Z es PEG.

Síntesis 3: Compuesto 3



El Compuesto 3 tiene la estructura de fórmula general IV, con R=PEG y n=1. PM=413

- 15 El Compuesto 3 se preparó usando el procedimiento siguiente.

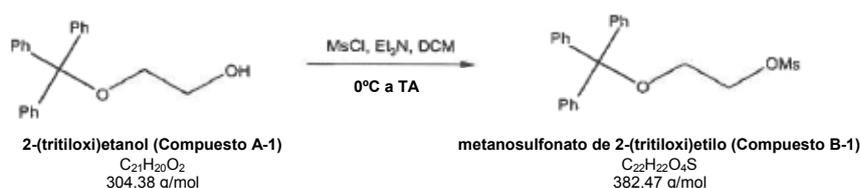
A) La Etapa A se realizó igual que para el compuesto 2.

B) i)



- 20 Un exceso de 5 veces de etilenglicol se trató con tritilo-Cl (22,9 g, 82,13 mmol) en presencia de piridina y DMAP en DMF a t.a. La reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 3 vol. de agua y se extrajo con EA. El aislamiento del producto deseado vía recristalización a partir de acetonitrilo/agua dio 22,87 g de sólidos (91,5% de rendimiento). La pureza determinada por HPLC fue 97,8%. Los análisis de ¹H RMN y espectrometría de masas confirmaron la estructura asignada para el producto deseado.

ii)

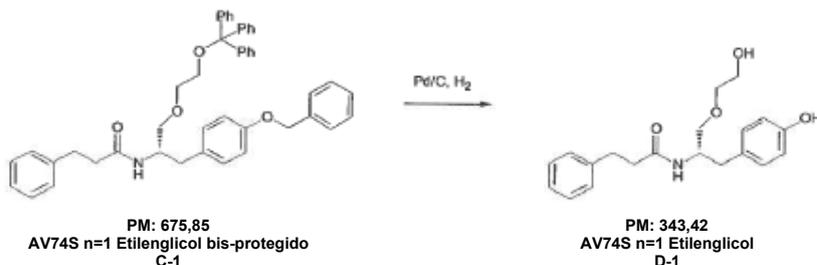


- 25 La mesilación del compuesto A-1 (11,00 g) se llevó a cabo usando 2,0 eq. de cloruro de metanosulfonilo y 2,25 eq de trietilamina a <5° C para dar una conversión pura al producto deseado en rendimiento cuantitativo como un sólido

(13,85 g), pureza AUC =97,5%. El análisis de espectrometría de masas y ^1H RMN confirmaron la estructura asignada.

- 5 C)i) 2,29 g del núcleo de OBn-Tirosinol (a partir de la Etapa A) y 2,25 eq. del Compuesto B-1 (a partir de la Etapa B) en DMSO se añadió 2,0 eq de terc-butóxido de potasio 1M (en THF) durante 45 min. a temperatura ambiente. Después de 12,25 horas a 35° C, la mezcla de reacción se inactivó con USP agua a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua USP, solución de NaHCO_3 saturada acuosa, salmuera, y se secó en sulfato de sodio para proporcionar 5,05 g como un aceite. Este producto se purificó mediante cromatografía de columna para aislar el producto deseado como un sólido (2,07 g). Pureza AUC =97,5%. El análisis ^1H RMN confirmó la estructura asignada para el producto deseado.

ii)

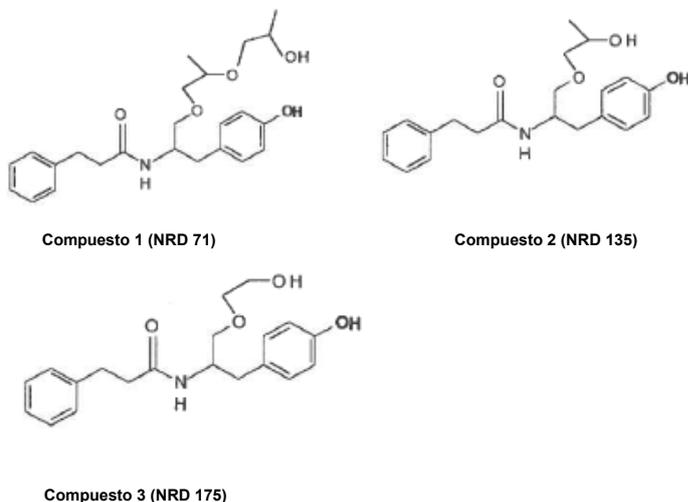


2,07 g de C-1. C-1 se disolvió en 30 vol. de metanol a 60°C. Después se añadieron Pd/C 10 % en peso, 0,25 eq pTSA a 60°C. La atmósfera de hidrógeno se mantuvo durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración en caliente. El filtrado fue DURP para obtener un sólido. Los sólidos se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron con bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio y DURP para dar sólidos viscosos.

15

Ejemplos

Los experimentos descritos más abajo se realizaron para demostrar la utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de la ansiedad o la depresión, usando los compuestos siguientes.

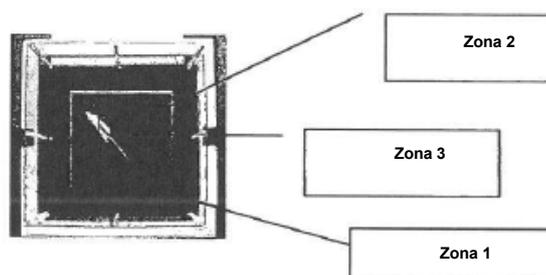


Ejemplo 1

- 20 Prueba del campo abierto: Actividad Locomotora Exploratoria

Este método es uno de los más conocidos en la evaluación del comportamiento de los animales. Prueba tanto parámetros de motilidad como de ansiedad (Pratt, *et al.*). Un ratón solo se coloca en un recipiente de metacrilato nuevo de 50×50 cm, cuyo suelo está dividido en 3 zonas digitales; la zona 1 periférica exterior, la zona 2 media y la zona 3 más central. El comportamiento del animal en el campo abierto se registra por video durante 20 min y se analiza posteriormente digitalmente usando el programa Noldus para analizar el comportamiento del animal. Las medidas incluyen motilidad general, distancia recorrida, velocidad y movilidad fuerte, así como parámetros de ansiedad incluyendo frecuencia de visitas al área central, tiempo gastado en el campo interior y número de eventos de reproducción en el centro. Cuanto más tiempo el animal permanece y se queda en el centro, está menos ansioso.

25



Este método se usó para evaluar el efecto ansiolítico de los compuestos de la presente invención como sigue.

Se dividieron ratones Balb/c macho sin tratamiento de 40,9 semanas en 5 grupos (8 ratones en cada grupo) y se trataron diariamente (0 min, p.o.) durante dos semanas, como sigue:

- 5 1. Control -DMSO al 0,5%, 0,3 ml/ratón, po (3 ml/10 ratones) (15 µl DMSO+2994 µl DDW), n=8.
2. Diclofenaco 10 mg/Kg=0,3 mg/0,3 ml/ratón, i.p. (3 ml/10 ratones), n=8
3. 135S 0,5 mg/Kg=0,015 mg/0,3 ml/ratón, p.o. (3 ml/10 ratones) (135S 0,15 mg (Solución madre 50 mg/1 ml DMSO) 3 µl+2997 µl DDW), n=8
- 10 4. 135S 2,5 mg/kg=0,075 mg/0,3 ml/ratón, p.o. (3 ml/10 ratones) (135S 0,75 mg (Solución madre 50 mg/1 ml DMSO) 15 µl+2985 µl DDW), n=8
5. 135S 0,1 mg/Kg=0,003 mg/0,3 ml/ratón, p.o. (3 ml/10 ratones) (135S 0,003 mg (Solución madre 50 mg/1 ml DMSO) 0,6 µl+2999,4 µl DDW), n=8

15 Quince días después del tratamiento, los cinco grupos de ratones mencionados anteriormente se sometieron a la prueba de campo abierto durante 60 minutos. La actividad de los ratones se evaluó mediante un sistema de seguimiento por video EthoVision (Noldus Ltd.). Se definieron una zona central ("zona 3"; aproximadamente 16% del área total), un área periférica ("zona 1"; un borde de anchura de 8 cm alrededor del margen del recipiente) y una zona intermedia ("zona 2"; el área restante). Se registraron parámetros cuantitativos, tales como la distancia recorrida y la velocidad promedio, para la zona central y el recipiente entero.

20 Una prueba de campo abierto mide la actividad en un ambiente nuevo y puede usarse para evaluar una combinación de actividad locomotora, el impulso exploratorio, la neofobia, la agorafobia y otros aspectos de la ansiedad o el miedo en ratones, así como la función motora. El tratamiento usado a dosis de 0,1 mg/kg o 5 mg/kg del compuesto 135S o 175S fue comparado con el efecto del tratamiento con una sustancia control (DMSO) o Diclofenaco. Los ratones se colocaron en el centro del recipiente y se registró su actividad y comportamiento durante un periodo de 20 minutos con respecto a la distancia recorrida (cm), velocidad (cm/s), movilidad fuerte e inmovilidad.

25 La relación de la duración total entre las zonas internas 2 y 3 en comparación con la zona externa 1 se registró. La duración total en las zonas internas 2 y 3 también se determinó. Los resultados se representan en las FIGS. de 1a a 1f.

Puede observarse a partir de las FIGS. 1a a 1d que el tratamiento con los compuestos 135S y 175S de la invención no mostraron un efecto significativo en la actividad locomotora de los ratones (i.e. distancia recorrida, velocidad, movilidad fuerte e inmovilidad) en comparación con los ratones control.

30 Sin embargo, cuando la relación de duración total en las zonas 2 y 3 en comparación con la duración total en la zona 1 se comparó, se observó un efecto significativo en los ratones tratados con los compuestos de la invención. Los ratones normalmente tienen un miedo innato del área central de un campo abierto con luz brillante pero esto entra en conflicto con su deseo de explorar nuevos ambientes. Los ratones ansiosos tienden naturalmente a preferir quedarse cerca de las paredes del campo abierto y el comportamiento relacionado con la ansiedad puede, por lo tanto, medirse por el grado en el que el roedor evita el centro del recipiente del campo abierto. Como se muestra por la FIG. 1f, fue observado un incremento significativo en el tiempo gastado en las zonas 2 y 3 para ratones tratados con 135S y 175S en comparación con los ratones control. Los compuestos de la invención por lo tanto exhiben un efecto ansiolítico o anti-ansiedad porque aumentaron el tiempo gastado por los ratones en las áreas abiertas centrales del campo abierto más que cerca de las paredes.

40 Ejemplo 2

Prueba de natación forzada

Esta es una de las herramientas usadas más ampliamente para rastrear la actividad antidepresiva preclínicamente en una prueba aguda y fue primeramente descrita por Porsolt *et al* (1977). La prueba se basa en la observación de que las ratas y los ratones desarrollan una postura inmóvil cuando se colocan en un cilindro inescapable de agua.

45 Este comportamiento se considera que es una desesperación comportamental en oposición a una forma activa de

adaptación con condiciones estresantes. Un antidepresivo reducirá la inmovilidad e incrementará el comportamiento motivado del roedor para escapar de las condiciones desesperantes. Esto se evidencia por el incremento en el tiempo de natación, la distancia recorrida, la velocidad y los intentos por escalar la pared (movilidad fuerte). El FST se considera una buena herramienta de selección con una buena fiabilidad y validez predictiva.

5 La prueba en ratones macho (Balb/c Harlan IL) se llevó a cabo después de 4 días de la administración del fármaco (90 min después de la última administración del fármaco), se usaron cilindros de vidrio redondos de diámetro 18 cm y altura 20 cm. La temperatura del agua era 24-28° C. El comportamiento motivado se definió por inmovilidad, movilidad normal y movilidad fuerte. La inmovilidad en los animales se definió por una actividad inferior al 10% del movimiento del centro de gravedad del animal. La movilidad normal se definió por la distancia y la velocidad del animal, y la escalada se relacionó con una movilidad fuerte (movimiento del centro de gravedad más del 30%). Los animales se dejaron caer al cilindro durante 6 min y el puntaje se realizó en los últimos 4 min después de 2 min de adaptación. Todos los resultados se analizaron por el sistema Noldus (Holanda) incluyendo una cámara y un software para análisis del comportamiento animal.

15 Los ratones se trataron con el compuesto 135S a tres concentraciones diferentes (0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg) o con el anti-depresivo Fluoxetina (10 mg/kg) administrado oralmente en una dosis diaria durante 14 días. La prueba de movilidad normal forzada fue realizada el día 1.

20 En un primer ensayo, los ratones se colocaron en un tanque de agua, desde el que no podían escapar. La movilidad y la inmovilidad de los ratones se monitorizó. En un segundo ensayo, los mismos ratones se pusieron de vuelta dentro del tanque. La movilidad e inmovilidad de los ratones fue monitorizada de nuevo. Los resultados se representan en las FIGS. 2a a 2c.

Los resultados de las FIGS. 2a a 2c muestran que el tratamiento con 135S conduce a un incremento en la movilidad y una disminución en la inmovilidad en comparación con los ratones control y por lo tanto que 135S muestra un efecto anti-depresivo. El efecto visto también es mayor que el resultante del tratamiento de ratones con el fármaco anti-depresivo común Fluoxetina.

25 Ejemplo 3

Prueba del laberinto en cruz elevado

30 Este modelo usa el miedo natural de los roedores al evitar los lugares abiertos y elevados. El aparato consiste en un laberinto en cruz con dos brazos cerrados y abiertos opuestos, elevados por encima del suelo. Los animales sin tratamiento gastaron solo aproximadamente 30% del tiempo de la prueba en cruz, aunque el tratamiento con BDZ incrementa significativamente la exploración en cruz (Pellow, *et al.*). Este es uno de los modelos más ampliamente usados para estudiar los efectos del comportamiento del tipo ansiedad. El laberinto consistía en dos brazos abiertos opuestos (40×10 cm) y dos brazos cerrados opuestos (40×10 cm, con paredes de 40 cm) en una plataforma de 50 cm por encima del suelo. El laberinto se basa en la aversión a los espacios abiertos y por lo tanto se espera una restricción del movimiento en los brazos cerrados en ratones que muestran ansiedad.

35 Los grupos de ratones se trataron como en el Ejemplo 2 y una prueba de laberinto en cruz elevado se llevó a cabo en el día 8. Esta prueba se usó como una prueba más del efecto ansiolítico de los fármacos de la invención.

40 Los ratones se colocaron en el centro del laberinto que dan a un brazo abierto y se dejaron explorar libremente el laberinto durante 15 minutos. Durante este tiempo, se observó su comportamiento. Los resultados se muestran en las FIGS. 3a a 3d y muestran que el tratamiento de los ratones con el compuesto 135S resultaba en una exploración incrementada del laberinto y en un mayor tiempo gastado dentro de los brazos abiertos en comparación con los ratones control. Los ratones tratados exhibían por lo tanto menos ansiedad que los ratones control y este estudio proporciona además pruebas de las propiedades ansiolíticas de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 4

Prueba de escondido en esferas

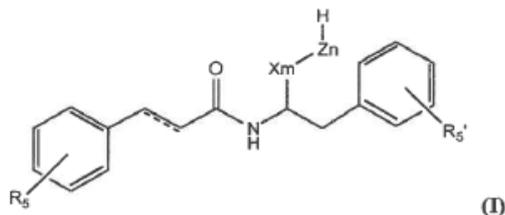
45 La prueba de escondido en esferas es un modelo útil de neofobia, ansiedad y comportamiento obsesivo-compulsivo. También se ha propuesto que la prueba puede tener validez predictiva para la selección de nuevos antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. Puede esperarse que los ratones escondan aproximadamente el 75% de las esferas en un periodo de 30 min, aunque varía con la cepa y el género. En este estudio, se usaron ratones Balb/e macho.

50 Los grupos de ratones se trataron como en el Ejemplo 2 y se llevó a cabo una prueba de escondido en esferas el día 15. Los ratones se colocaron individualmente en una celda que contenía esferas de vidrio 20 y se expusieron durante 20 minutos. El número de esferas escondidas por los ratones se monitorizó. Los resultados se representan en la FIG. 4 que muestra que los ratones tratados con el compuesto 135S escondieron significativamente menos esferas que los ratones control. Esta prueba proporciona más pruebas de las propiedades ansiolíticas de este compuesto, en particular con respecto al tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

55

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno afectivo, cuyo compuesto se representa por la fórmula I:



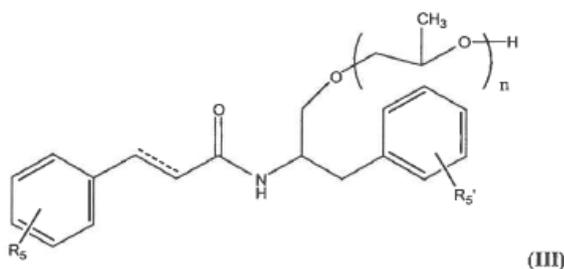
5 en la que:

la línea de puntos representa un enlace sencillo o doble; y R_5 y R_5' son independientemente $-H$, $-OH$ o $-OR_6$, donde R_6 es un alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado; X es $-CH_2O-$; Z es $-CH_2CH_2O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$ o $-CH_2CH(CH_3)O-$; m es 1; y n es un número entero de 1-3; o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato.

10 2. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el trastorno afectivo es ansiedad, depresión o trastorno obsesivo compulsivo.

3. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z es $-CH_2CH(CH_3)O-$.

4. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 3, en donde dicho compuesto se representa por la fórmula III:

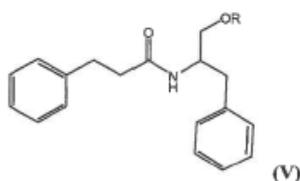
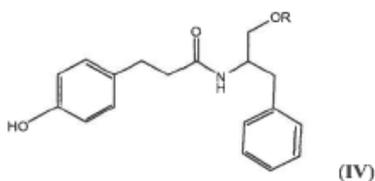


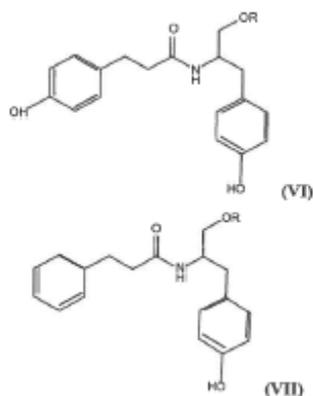
15 en la que n , R_5 y R_5' son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_5 y R_5' son independientemente H u OH .

20 6. Un compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde n es un número entero de 1-2.

7. Un compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 1, cuyo compuesto se representa por la fórmula IV, V, VI o VII:





en la que R es un polímero de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$; con n unidades; en donde n es un número entero de 1-3, preferiblemente 1-2.

- 5 8. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno afectivo, comprendiendo dicha composición una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 9. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 8, cuya composición comprende dicho uno o más compuestos en forma sustancialmente pura, consistiendo dicha forma sustancialmente pura en al menos 95% en peso de dicho uno o más compuestos y hasta 5% en peso del polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total en dicha forma de dicho uno o más compuestos y dicho polialquilenglicol libre 100% en peso.
- 15 10. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en la reivindicación 8, cuya composición comprende dicho uno o más compuestos en forma parcialmente pura, consistiendo dicha forma parcialmente pura en aproximadamente 5-60% en peso de uno o más de los compuestos y aproximadamente 95-40% en peso del polialquilenglicol libre, siendo la cantidad total 100% en peso.
11. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde dicha composición se formula como una forma de administración unitaria, preferiblemente en donde dicha composición se formula para su administración oral.
- 20 12. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde dicha composición se formula como una forma de administración unitaria que comprende de 0,1 a aproximadamente 500 mg de uno o más de los compuestos.
- 25 13. Una composición farmacéutica para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8-12, cuya composición comprende una pluralidad de compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, teniendo dichos compuestos diferentes valores respectivos de n, preferiblemente en donde el valor promedio de n para dicha pluralidad de compuestos está en el intervalo $n=1-2$.
14. Una composición para uso en un método para tratar o prevenir la ansiedad o la depresión en un paciente humano o animal no humano en necesidad del mismo, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéutica eficaz de al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8-13.
- 30 15. Una composición para uso como se reivindica en la reivindicación 14, en donde se administra oralmente una dosis diaria de 1,0 mg a 15 g de dicho uno o más compuestos y/o en donde dicho uno o más compuestos se administran oralmente.

