

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 503**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2011 PCT/US2011/000719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133224**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011 E 11772360 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2560676**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

22.04.2010 US 327049 P
26.07.2010 US 367609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US

72 Inventor/es:

MATES, SHARON;
LI, PENG;
TOMESCH, JOHN CHARLES;
DAVIS, ROBERT;
WENNOGLE, LAWRENCE P. y
ZHANG, QIANG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 602 503 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

Compuestos orgánicos

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. 61/327.049, presentada el 22 de abril de 2010, y la solicitud provisional de EE.UU. 61/367.609, presentada el 26 de julio de 2010.

Campo de la invención

10 La invención se refiere a gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas particulares, a sus profármacos, en forma libre, sólida, de sal farmacéuticamente aceptable y/o sustancialmente pura como se describe en el presente documento, a composiciones farmacéuticas de las mismas, y a métodos de uso en el tratamiento de enfermedades que implican al receptor de 5-HT_{2A}, al transportador de la serotonina (SERT) y/o a vías que implican a los sistemas de señalización del receptor de dopamina D₂, por ejemplo, enfermedades o trastornos tales como ansiedad, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal y obesidad; depresión y trastornos del estado de ánimo asociados a psicosis o enfermedad de Parkinson; psicosis tales como esquizofrenia asociada a depresión; trastorno bipolar; y otras afecciones psiquiátricas y neurológicas, así como a combinaciones con otros agentes.

Antecedentes de la invención

25 Se sabe que las gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas son agonistas o antagonistas de los receptores de 5-HT₂, particularmente los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Estos compuestos se han desvelado en las patentes de EE.UU. N.º 6.548.493; 7.238.690; 6.552.017; 6.713.471; 7.183.282; U.S. RE39680 y U.S. RE39679, como compuestos novedosos útiles para el tratamiento de trastornos asociados a la modulación del receptor de 5-HT_{2A} tal como obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas a dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal, y obesidad. El documento PCT/US08/03340 (WO 2008/112280) y la solicitud de EE.UU. N.º de serie 10/786.935 también desvelan métodos de preparación de gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas y usos de estas gamma-carbolinas como agonistas y antagonistas de la serotonina útiles para el control y la prevención de trastornos del sistema nervioso central tales como comportamiento adictivo y trastornos del sueño.

35 Además, el documento WO/2009/145900 desvela el uso de gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas particulares para el tratamiento de una combinación de psicosis y trastornos depresivos, además de trastornos del sueño, depresivos y/o del estado de ánimo en pacientes con psicosis o enfermedad de Parkinson. Además de los trastornos asociados a la psicosis y/o depresión, la presente solicitud de patente desvela y reivindica el uso de estos compuestos a una dosis baja para antagonizar selectivamente los receptores de 5-HT_{2A} sin afectar o afectando mínimamente los receptores de dopamina D₂, así útiles para el tratamiento de trastornos del sueño sin los efectos secundarios de las vías de la dopamina D₂ o efectos secundarios de otras vías (por ejemplo, receptores de GABA_A) asociados a agentes sedantes-hipnóticos tradicionales (por ejemplo, benzodiazepinas) que incluyen, pero no se limitan a, el desarrollo de dependencia de fármacos, hipotonía muscular, debilidad, cefalea, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, diarrea, artralgias y dolores torácicos. El documento WO 2009/114181 también desvela métodos de preparación de cristales de sales de adición de ácido toluenosulfónico de estas gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas.

Sumario de la invención

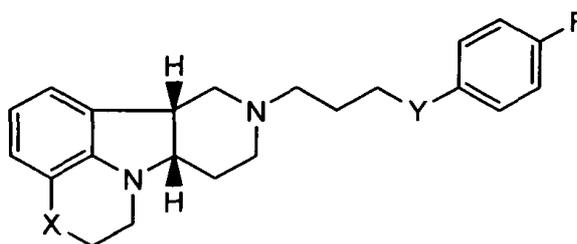
50 Aunque se conocen las gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas y sus usos, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que las gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas particulares ("compuestos de Fórmula I" como se describen en lo sucesivo), aunque son menos activas en ensayos *ex vivo* que un primer fármaco ("compuestos de Fórmula Q", como se describen en lo sucesivo), se interconvierten a y desde el primer fármaco dentro del plasma y el cerebro. Debido a que estos compuestos de Fórmula I se convierten *in vivo* a y desde los compuestos de Fórmula Q, pueden considerarse profármacos para los compuestos de Fórmula Q, además de metabolitos de los compuestos de Fórmula Q, y pueden servir de depósito para los compuestos de Fórmula Q, prolongando su duración de la acción. La duración de la acción y el metabolismo de estos compuestos de Fórmula I pueden modificarse además mediante la unión de restos fisiológicamente hidrolizables y aceptables y/o el uso de formulaciones de liberación prolongada. Los presentes inventores han proporcionado así además profármacos de gamma-carbolinas condensadas heterocíclicas sustituidas particulares que tienen un perfil farmacocinético alterado, por ejemplo, mecanismos y/o tasa de absorción y distribución alterados y, por tanto, pueden ser útiles para una formulación mejorada y/o para controlar la duración del efecto del fármaco en el cuerpo (por ejemplo, para liberación sostenida o controlada). La invención, por tanto, proporciona compuestos y sus profármacos, su composición farmacéutica, para su uso como se expone en el presente documento.

65

Se descubre además que los compuestos de Fórmula I tienen además una interesante actividad de unión al receptor del neurotransmisor diferente de los compuestos de Fórmula Q. En particular, se muestra que los compuestos de Fórmula I como se describen en lo sucesivo, en la que Y es -CH(OH)-, tienen alta selectividad por el transportador de la serotonina (SERT) con respecto a los compuestos de Fórmula Q, y así pueden potenciar el efecto de los compuestos de Fórmula Q sobre SERT. Este perfil único ofrece utilidad particular en el tratamiento de enfermedades mediadas por SERT, tales como depresión, ansiedad y psicosis con depresión o ansiedad.

Sin pretender quedar ligado a teoría, se cree que mientras que los compuestos de Fórmula I donde Y es -C(H)(OH)- se convierten en los compuestos de Fórmula Q *in vivo*, la administración de los compuestos de Fórmula I podría tener ciertas ventajas con respecto a la administración de compuestos de Fórmula Q directamente, porque los compuestos de Fórmula I proporcionarían una duración más larga de la acción, debido a su estabilidad metabólica y conversión continua en compuestos de Fórmula Q, y además potenciaría la actividad inhibitoria de SERT en comparación con la actividad en otros receptores, debido a su actividad relativamente alta en el receptor de SERT.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

X es -N(H)- o -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)-;

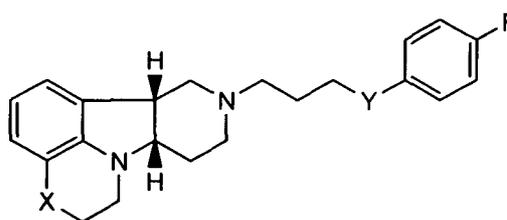
o

X es -O- e Y es -C(H)(OH)-;

en forma libre o de sal.

En el primer aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula I, en forma libre o de sal como se describe en las siguientes fórmulas:

1.1 el compuesto de Fórmula I, siempre y cuando el compuesto no se produzca en un mamífero por metabolismo del compuesto de Fórmula Q:



Fórmula Q

en la que

X es -N(H)- o -N(CH₃)- y/o Y es -C(=O)-;

o

X es -O- e Y es -C(=O)-; o

X es -O- e Y es -C(=O)-;

1.2 Compuesto de Fórmula I o 1.1, en la que dicho compuesto está en forma sólida;

1.3 el compuesto de Fórmula I, 1.1 o 1.2, en la que dicho compuesto está en forma de sal;

1.4 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.3, en la que dicho compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable;

1.5 la fórmula 1.4, en la que la sal farmacéuticamente aceptable está seleccionada de un grupo que consiste en clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico,

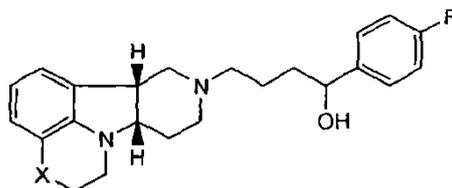
etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares;

1.6 la fórmula 1.5, en la que la sal es una sal de adición de ácido fumárico;

1.7 la fórmula 1.5, en la que la sal es una sal de adición de ácido fosfórico;

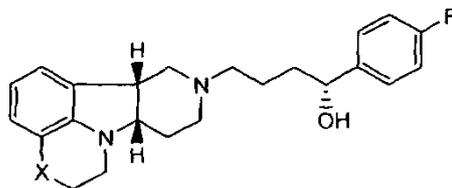
1.8 la fórmula 1.5, en la que la sal es una sal de adición de ácido toluenosulfónico;

5 1.9 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, en la que el compuesto es:

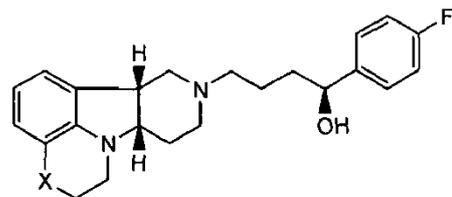


10

1.10 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.9, en la que el compuesto es:



1.11 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.9, en la que el compuesto es:



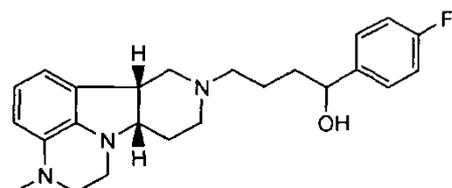
15

1.12 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.11, en la que X es -N(CH₃);

1.13 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.11, en la que X es -N(H)-;

1.14 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.12, en la que el compuesto es:

20



1.15 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.11, en la que X es -O-;

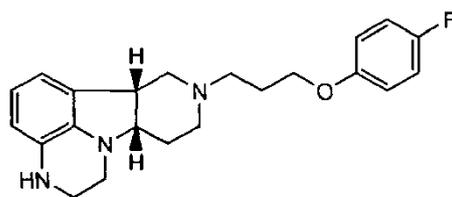
25

1.16 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.9-1.15, en la que el compuesto está en forma diaestereomérica sustancialmente pura (es decir, sustancialmente libre de otros diaestereómeros);

1.17 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.9-1.16, en la que el compuesto tiene un exceso diaestereomérico superior al 70 %, preferentemente superior al 80 %, más preferentemente superior al 90 % y lo más preferentemente superior al 95 %;

30

1.18 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, en la que el compuesto es

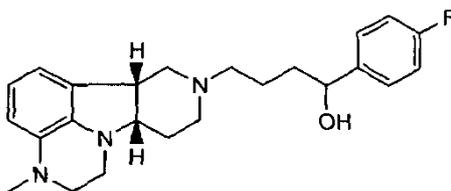


;

35

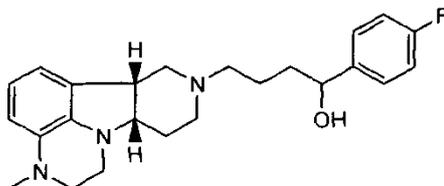
1.19 el compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.18, en la que dicho compuesto está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula Q como se define anteriormente en este documento;

1.20 la fórmula 1.19, en la que el compuesto de Fórmula I es:



sustancialmente libre de un compuesto de Fórmula Q en la que Y es -C(=O) y/o X es -N(CH₃)-; 1.21 la fórmula 1.19, en la que el compuesto de Fórmula I es:

5



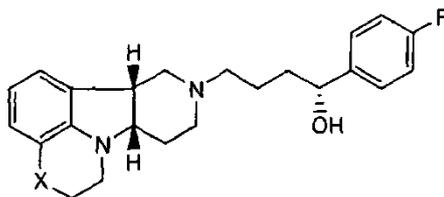
sustancialmente libre de un compuesto de Fórmula Q en la que Y es -C(=O) y/o X es -N(CH₃)- o -N(H)-; 1.22 cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en la que el compuesto de Fórmula I está más del 70 %, preferentemente más del 80 %, más preferentemente más del 90 %, todavía más preferentemente más del 95 %, todavía más preferentemente más del 98 %, todavía más preferentemente más del 99 % libre del compuesto de Fórmula Q como se describe en cualquiera de las fórmulas 1.1-1.21,

10

en forma libre o de sal

15

En el segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-A:

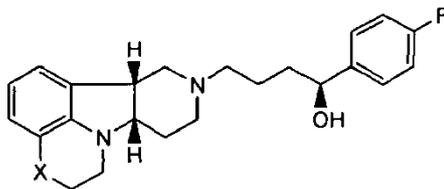


20

en la que X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-, en forma libre o de sal. En otra realización del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-A en la que X es -N(CH₃)-. Aún en otra realización adicional del segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-A en la que X es -N(H)-.

25

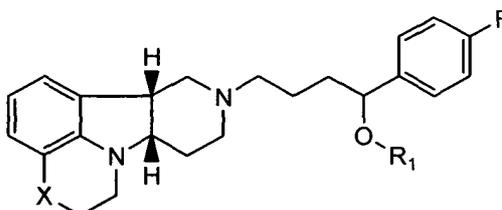
En el tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-B:



30

en la que X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-, en forma libre o de sal. En otra realización del tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-B, en la que X es -N(CH₃)-. Aún en otra realización adicional del tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II-B, en la que X es -N(H)-.

En el cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III:



35

Fórmula III

en la que:

X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-; y

R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁),
preferentemente dicho alquilo es una cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada y opcionalmente
sustituida con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi), por ejemplo, R₁ es -C(O)-alquilo C₆, -
C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ o -C(O)-alquilo C₁₅ y tal compuesto se
hidroliza para formar el residuo de un ácido graso natural o no natural, saturado o insaturado, por ejemplo, el
compuesto se hidroliza para formar el compuesto de hidroxilo por una parte y ácido octanoico, ácido decanoico,
ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico o ácido hexadecanoico por otra parte),

en forma libre o de sal.

En otra realización del cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III, en forma libre o de sal
como se describe en las siguientes fórmulas:

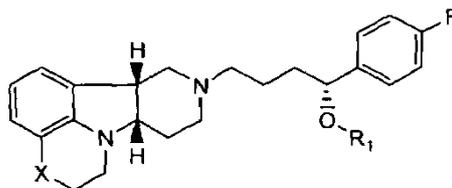
4.1. el compuesto de Fórmula III, en la que la sal está seleccionada de un grupo que consiste en clorhídrico,
bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico,
málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico,
salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico,
isetiónico, y similares;

4.2. el compuesto de Fórmula III o fórmula 4.1, en la que la sal es la sal de adición de ácido fumárico;

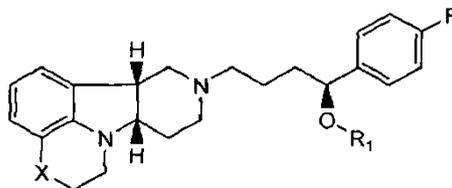
4.3. el compuesto de Fórmula III o fórmula 4.1, en la que la sal es la sal de adición de ácido fosfórico;

4.4. el compuesto de Fórmula III o fórmula 4.1, en la que la sal es una sal de adición de ácido toluenosulfónico;

4.5. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.4, en la que el compuesto es:



4.6. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.4, en la que el compuesto es:



4.7. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.6, en la que el compuesto está en forma
diaestereomérica sustancialmente pura (es decir, sustancialmente libre de otros diaestereómeros);

4.8. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.7, en la que el compuesto tiene un exceso
diaestereomérico superior al 70 %, preferentemente superior al 80 %, más preferentemente superior al 90 % y
lo más preferentemente superior al 95 %;

4.9. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.8, en la que X es -N(CH₃);

4.10. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.8, en la que X es -N(H)-;

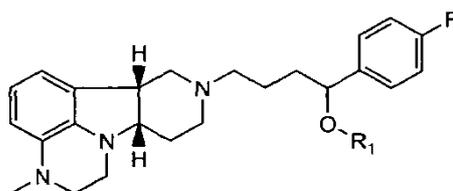
4.11. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.10, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por
ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁), preferentemente dicho alquilo es una
cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada y opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo o
alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi), por ejemplo, R₁ es -C(O)-alquilo C₆, -C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-
alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ o -C(O)-alquilo C₁₅ y tal compuesto se hidroliza para formar el residuo de un ácido
graso natural o no natural, saturado o insaturado, por ejemplo, el compuesto se hidroliza para formar el
compuesto de hidroxilo por una parte y ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido
tetradecanoico o ácido hexadecanoico por otra parte);

4.12. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por
ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁), preferentemente dicho alquilo es una
cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada;

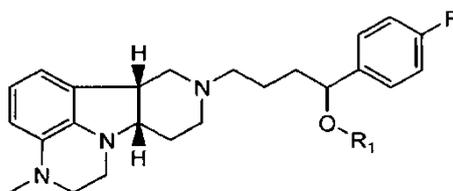
4.13. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por
ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁);

4.14. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ está seleccionado de -
C(O)-alquilo C₆, -C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ y -C(O)-alquilo C₁₅;

- 4.15. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₆;
 4.16. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₇;
 4.17. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₉;
 4.18. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₁;
 4.19. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₃;
 4.20. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₅;
 4.21. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₇;
 4.22. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.11, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₂;
 4.23. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4,8 o 4.11-1.14, en la que X es -O-;
 4.24. el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.23, en la que dicho compuesto está
 sustancialmente libre del compuesto de Fórmula Q como en cualquiera de las fórmulas 1.1-1.21;
 4.25. la fórmula 4.24, en la que el compuesto de Fórmula III es:



- sustancialmente libre de un compuesto de Fórmula Q en la que Y es -C(=O) y/o X es -N(CH₃)-;
 4.26. la fórmula 4.24, en la que el compuesto de Fórmula III es:

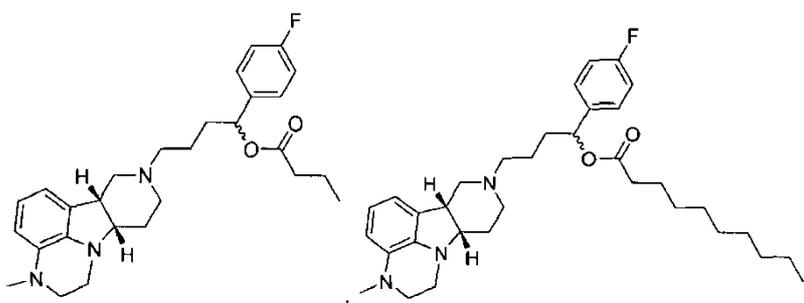


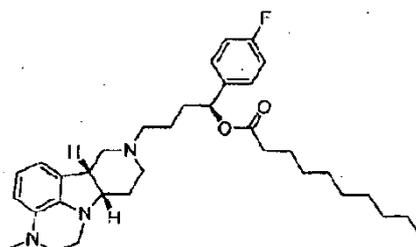
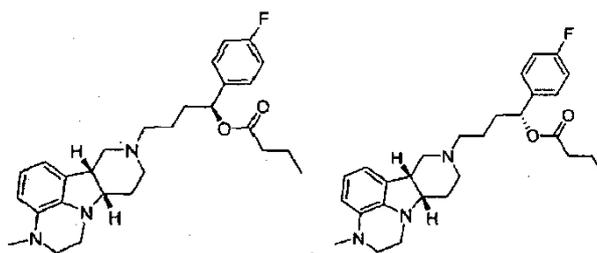
- sustancialmente libre de un compuesto de Fórmula Q en la que Y es -C(=O) y/o X es -N(CH₃)- o -N(H)-;
 4.27. cualquiera de las fórmulas 4.24-4.26, en la que el compuesto de Fórmula III está más del 70 %, preferentemente más del 80 %, más preferentemente más del 90 %, todavía más preferentemente más del 95 %, todavía más preferentemente más del 98 %, todavía más preferentemente más del 99 % libre del compuesto de Fórmula Q como se describe en cualquiera de las fórmulas 1.1-1.21;

documento WO 2011/133224 PCT/US2011/000719 en forma libre o de sal.

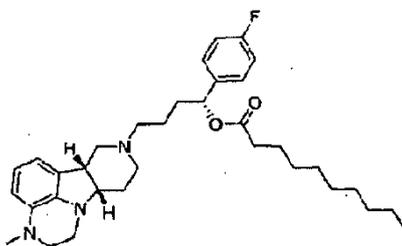
En otra realización del cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula III, en forma libre o de sal como se describe en una cualquiera de las siguientes fórmulas:

- 4.28. el compuesto de Fórmula III, o cualquiera de 4.1-4.13 o 4.23-4.27, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₃;
 4.29. el compuesto de Fórmula III, o cualquiera de 4.1-4.13 o 4.23-4.27, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₉;
 4.30. el compuesto de Fórmula III, en la que dicho compuesto está seleccionado de una cualquiera de las siguientes:





y



5

en forma libre o de sal.

10 En el quinto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se describe en las siguientes fórmulas:

15 5.1 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 5.1);

20 5.2 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II-A como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 5.2);

25 5.3 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II-B como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 5.3); o

30 5.4 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 5.4);

35 5.4P Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.28-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 5.4P).

40 En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de Fórmula I en la que X es $-N(CH_3)-$ e Y es $-C(H)(OH)-$, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de fórmula 1.14, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables. En otra realización adicional, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de fórmula 4.26, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables. En otra realización más, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de fórmula 4.20, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización del quinto aspecto, la composición farmacéutica de la invención es para liberación sostenida o retardada, por ejemplo, formulación de liberación prolongada. En una realización, la formulación de liberación prolongada es la composición farmacéutica 5.4 (composición de liberación prolongada 5.5). En otra realización, la composición de liberación prolongada 5.5 comprende un compuesto de Fórmula III, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₆₋₁₅, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (composición de liberación prolongada 5.6). Por ejemplo, la formulación de liberación prolongada es una composición farmacéutica que comprende:

5.7 1-(4-Fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-enantrato (es decir, compuesto de Fórmula III, en la que X es -N(CH₃)- y R₁ es -C(O)-alquilo C₆); (composición de liberación prolongada 5.7);

5.8 1-(4-Fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-decanoato, (es decir, compuesto de Fórmula III, en la que X es -N(CH₃)- y R₁ es -C(O)-alquilo C₁₉) (composición de liberación prolongada 5.8); o

5.9 1-(4-Fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-palmitato (es decir, compuesto de Fórmula III, en la que X es -N(CH₃)- y R₁ es -C(O)-alquilo C₁₅); (composición de liberación prolongada 5.9),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización del quinto aspecto, la formulación de liberación prolongada es la composición farmacéutica 5.4P (composición de liberación prolongada 5.10). Por ejemplo, la formulación de liberación prolongada es una composición farmacéutica que comprende:

5.11 1-(4-Fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-butanoato (es decir, compuesto de Fórmula III, en la que X es -N(CH₃)- y R₁ es -C(O)-alquilo C₃); (composición de liberación prolongada 5.11),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

En el sexto aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en las siguientes fórmulas:

6.1. de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable) (composición 6.1);

6.2. de Fórmula II-A, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable) (composición 6.2);

6.3. de Fórmula II-B, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable) (composición 6.3); o

6.4. de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable) (composición 6.4);

6.5. de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.28-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable) (composición 6.5),

en una matriz polimérica. En una realización, los compuestos de la invención se dispersan o disuelven dentro de la matriz polimérica. En otra realización, la matriz polimérica comprende polímeros estándar usados en formulaciones de liberación prolongada tales como polímeros seleccionados de un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo, o un polímero de un alfa-cianoacrilato de alquilo, un poli(oxalato de alquilo), un poliortoéster, un policarbonato, un poliorto-carbonato, un poliaminoácido, un éster de ácido hialurónico, y mezclas de los mismos. En otra realización, el polímero está seleccionado de un grupo que consiste en polilactida, poli-d,l-lactida, poli-glicolida, polímero PLGA 50:50, PLGA 85:15 y PLGA 90:10. En otra realización, el polímero está seleccionado de poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, copolímeros de los anteriores, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli(orto-carbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos, y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como, mono- y diestearato de glicerol, y similares. En una realización preferida, la matriz polimérica comprende poli(d,l-lactida-co-glicolida). Por ejemplo, la composición de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 en la que el compuesto de la invención es el compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)-, en forma libre o de sal. En otro ejemplo, la composición de fórmula 6.5, en la que el compuesto de la invención es el compuesto de Fórmula III, en la que X es -N(CH₃)- y R₁ es -C(O)-alquilo C₃ o -C(O)-alquilo C₉, en forma libre o de sal. En otra realización, el compuesto de la invención es el compuesto de fórmula 1.14, 4.26 o 4.20, en forma libre o de sal y la matriz polimérica comprende una poli(d,l-lactida-co-glicolida). Cualquiera de las composiciones de fórmulas 6.1-6.4 como se ha descrito anteriormente en este documento puede ser una composición farmacéutica en la que dicha composición esté en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 6.1-6.4). De manera similar, cualquiera de las composiciones de fórmula 6.5 como se ha descrito anteriormente en este documento puede ser una composición farmacéutica en la que dicha composición está en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables (composición farmacéutica 6.5).

Las composiciones (farmacéuticas) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 son particularmente útiles para la liberación sostenida o retardada, en las que el compuesto de la invención se libera tras la degradación de la matriz polimérica. Estas composiciones pueden formularse para liberación controlada y/o sostenida de los compuestos de la invención (por ejemplo, como una composición de liberación controlada) durante un periodo de hasta 180 días, por ejemplo, de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 a aproximadamente 180 días. Por ejemplo, la matriz polimérica puede degradarse y liberar los compuestos de la invención durante un periodo de aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días. En otro ejemplo, la matriz polimérica puede degradarse y liberar los compuestos de la invención durante un periodo de aproximadamente 120, o aproximadamente 180 días.

Aún en otra realización adicional, las composiciones farmacéuticas de la invención, particularmente la composición de liberación prolongada de la invención (por ejemplo, composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9 o composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 o 6.5) se formula para administración por inyección.

En el séptimo aspecto, la invención proporciona el compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente en este documento, por ejemplo,

- un compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- un compuesto de Fórmula II-A como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- un compuesto de Fórmula II-B como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; o
- un compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;

en un sistema osmótico de administración oral de liberación controlada (OROS), que se describe en los documentos WO 2000/35419 y EP 1 539 115 (publicación de EE.UU. N.º 2009/0202631). Por tanto, en una realización del séptimo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica o dispositivo que comprende (a) una cápsula de gelatina que contiene un compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la invención, como se ha descrito anteriormente en este documento; (b) una pared multicapa superpuesta sobre la cápsula de gelatina que comprende, en orden hacia afuera desde la cápsula: (i) una capa de barrera, (ii) una capa expansible, y (iii) una capa semipermeable; y (c) un orificio formado o que puede formarse a través de la pared.

(Composición P.1)

En otra realización del séptimo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, cualquiera de la composición farmacéutica 6.1-6.5, estando la cápsula de gelatina rodeada por una pared compuesta que comprende una capa de barrera que está en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expansible que está en contacto con la capa de barrera, una capa semipermeable que engloba la capa expansible, y un orificio de salida formado o que puede formarse en la pared.

(Composición P.2)

En otra realización adicional del séptimo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, cualquiera de la composición farmacéutica 6.1-6.5, estando la cápsula de gelatina rodeada por una pared compuesta que comprende una capa de barrera que está en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expansible que está en contacto con la capa de barrera, una capa semipermeable que engloba la capa expansible, y un orificio de salida formado o que puede formarse en la pared, en la que la capa de barrera forma un sello entre la capa expansible y el entorno en el orificio de salida.

(Composición P.3)

En otra realización adicional del séptimo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una cápsula de gelatina que contiene un líquido, el compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, cualquiera de la composición farmacéutica 6.1-6.5, estando la cápsula de gelatina rodeada por una capa de barrera que está en contacto con la superficie externa de la cápsula de gelatina, una capa expansible que está en contacto con una porción de la capa de barrera, una capa semipermeable que engloba al menos la capa expansible, y un orificio de salida formado o que puede formarse en la forma de dosificación que se extiende desde la superficie externa de la cápsula de gelatina hasta el entorno de use (Composición P.4). La capa expansible puede formarse en una o más secciones discretas, tales

como, por ejemplo, dos secciones localizadas en lados o extremos opuestos de la cápsula de gelatina.

En una realización particular del séptimo aspecto, el compuesto de la invención en el sistema osmótico de administración oral de liberación controlada (es decir, en la Composición P.1-P.4) está en una formulación líquida, formulación que puede ser agente activo líquido puro, agente activo líquido en una solución, suspensión, emulsión o composición auto-emulsionante.

Información adicional sobre la composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada que incluye características de la cápsula de gelatina, capa de barrera, una capa expansible, una capa semi-permeable; y orificio puede encontrarse en el documento WO 2000/3541.

Otro sistema osmótico de administración oral de liberación controlada para el compuesto o la composición farmacéutica de la invención puede encontrarse en el documento EP 1 539 115 (publicación de EE.UU. N.º 2009/0202631). Por tanto, en otra realización del séptimo aspecto, la invención proporciona una composición o dispositivo que comprende (a) dos o más capas, comprendiendo dichas dos o más capas una primera capa y una segunda capa, dicha primera capa comprende el compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como se ha descrito antes en el presente documento, dicha segunda capa comprende un polímero; (b) una pared externa que rodea dichas dos o más capas; y (c) un orificio en dicha pared externa.

(Composición P.5)

La Composición P.5 utiliza preferentemente una membrana semi-permeable que rodea un núcleo de tres capas: en estas realizaciones, la primera capa se denomina una primera capa de fármaco y contiene bajas cantidades de fármaco (por ejemplo, el compuesto de la invención) y un agente osmótico tal como sal, la capa intermedia denominada la segunda capa de fármaco contiene mayores cantidades de fármaco, excipientes y sin sal; y la tercera capa denominada la capa de empuje contiene agentes osmóticos y sin fármaco. Se perfora al menos un orificio a través de la membrana sobre el extremo de la primera capa de fármaco del comprimido en forma de cápsula.

(Composición P.6)

La Composición P.5 o P.6 puede comprender una membrana que define un compartimento, rodeando la membrana una subcapa protectora interna, al menos un orificio de salida formado o que puede formarse en su interior y al menos una porción de la membrana que es semi-permeable; una capa expansible situada dentro del compartimento remota del orificio de salida y en comunicación fluida con la porción semi-permeable de la membrana; una primera capa de fármaco situada adyacente al orificio de salida; y una segunda capa de fármaco situada dentro del compartimento entre la primera capa de fármaco y la capa expansible, comprendiendo las capas de fármaco el compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dependiendo de la viscosidad relativa de la primera capa de fármaco y la segunda capa de fármaco, se obtienen diferentes perfiles de liberación. Es fundamental identificar la viscosidad óptima para cada capa. En la presente invención, la viscosidad se modula mediante la adición de sal, cloruro sódico. El perfil de administración del núcleo depende del peso, formulación y espesor de cada una de las capas de fármaco.

(Composición P.7)

En una realización particular, la invención proporciona la Composición P.7 en la que la primera capa de fármaco comprende sal y la segunda capa de fármaco no contiene sal. La Composición P.5-P.7 puede comprender opcionalmente una capa promotora del flujo entre la membrana y las capas de fármaco.

Las Composiciones P.1-P.7 generalmente se denominarán composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada.

En el octavo aspecto, la invención proporciona una composición para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno del sistema nervioso central (composición para su uso I), que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo:

- 7.1 un compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 7.2 el compuesto de Fórmula II-A, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 7.3 el compuesto de Fórmula II-B, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 7.4 el compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 7.5 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.1;
- 7.6 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.2;
- 7.7 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.3;
- 7.8 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.4;

7.9 la composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9; o

7.10 la composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 como se ha descrito anteriormente en este documento;

5 En otra realización del octavo aspecto, la invención proporciona la composición para su uso (I) I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.10, en la que I es adicionalmente como se describe en las siguientes fórmulas:

7.11 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.10, en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno seleccionado de un grupo que consiste en obesidad, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión refractaria y MDD), psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño (particularmente trastornos del sueño asociados a esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas y neurológicas), trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, nerviosismo en demencia (por ejemplo, nerviosismo en enfermedad de Alzheimer), nerviosismo en autismo y trastornos autísticos relacionados, y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal;

7.12 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.10, en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno que implica a la serotonina 5-HT_{2A}, sistema de receptores de la dopamina D₂ y/o vías del transportador de la recaptación de serotonina (SERT) como se ha descrito de manera similar en el documento WO/2009/145900,

7.13 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.12, en la que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno seleccionado de los siguientes: (i) psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, en un paciente que padece depresión; (2) depresión en un paciente que padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia; (3) trastornos del estado de ánimo asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; y (4) trastornos del sueño asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson;

7.14 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.13, en la que el trastorno del sistema nervioso central es psicosis, por ejemplo, esquizofrenia y dicho paciente es un paciente que padece depresión;

7.15 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.14, en la que dicho paciente es incapaz de tolerar los efectos secundarios de fármacos antipsicóticos convencionales, por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona;

7.16 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.15, en la que dicho paciente es incapaz de tolerar los efectos secundarios de fármacos antipsicóticos convencionales, por ejemplo, haloperidol, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona;

7.17 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.16, en la que dicho trastorno es depresión y dicho paciente es un paciente que padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, o enfermedad de Parkinson;

7.18 Composición para su uso I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.13, en la que dicho trastorno es trastorno del sueño y dicho paciente padece depresión;

7.19 Composición para su uso I o cualquiera de 7.1-7.13, en la que dicho uno o más trastornos es trastorno del sueño y dicho paciente padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia;

7.20 Composición para su uso I o cualquiera de 7.1-7.13, en la que dicho uno o más trastornos es trastorno del sueño y dicho paciente padece enfermedad de Parkinson;

7.21 Composición para su uso I o cualquiera de 7.1-7.13, en la que dicho uno o más trastornos es trastorno del sueño y dicho paciente padece depresión y psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, o enfermedad de Parkinson.

7.22 Cualquiera de los usos anteriores, en los que la cantidad eficaz es 1 mg-1000 mg, preferentemente 2,5 mg-50 mg;

7.23 Cualquiera de los usos anteriores, en los que la cantidad eficaz es 1 mg-100 mg por día, preferentemente 2,5 mg-50 mg por día;

7.24 Cualquiera de los usos anteriores, en los que una afección que va a tratarse es discinesia, por ejemplo, en un paciente que recibe medicaciones dopaminérgicas, por ejemplo, medicaciones seleccionadas de levodopa y auxiliares de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, levodopa;

7.25 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el paciente padece enfermedad de Parkinson.

55 En una realización particular del octavo aspecto, la invención proporciona una composición para su uso (I_p) para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo:

7.4P un compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.28-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable);

7.8P una composición farmacéutica como se describe en 5.4P;

7.9P composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.10-5.11;

7.10P composición (farmacéutica) de fórmula 6.5 como se ha descrito anteriormente en este documento;

7.11P P composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada como se ha descrito anteriormente en este documento.

En otra realización del octavo aspecto, la invención proporciona I_P descrita adicionalmente en una cualquiera de las fórmulas 7.11-7.25.

En una realización preferida del octavo aspecto, la invención proporciona I o cualquiera de 7.1-7.25, en la que el compuesto es un compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)-, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la invención proporciona I o cualquiera de 7.1-7.25, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula 1.14, 4.26 o 4.20, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. En otra adicional realización preferida, la invención proporciona el método como se ha descrito anteriormente en este documento en el que el trastorno es esquizofrenia o trastorno del sueño.

En otra realización preferida adicional del octavo aspecto, la invención proporciona I o cualquiera de 7.1-7.25, en la que la composición de liberación prolongada de la invención (composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9; o composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4) se administra para liberación controlada y/o sostenida de los compuestos de la invención durante un periodo de aproximadamente 14 días, aproximadamente 30 a aproximadamente 180 días, preferentemente durante el periodo de aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días. La liberación controlada y/o sostenida es particularmente útil para eludir la retirada prematura de la terapia, particularmente para terapia con fármacos antipsicóticos donde el no cumplimiento o la no adherencia a los regímenes de medicación es una manifestación común.

En otra realización preferida adicional del octavo aspecto, la invención proporciona I_P como se ha descrito anteriormente en este documento, en la que la composición de liberación prolongada de la invención se administra para liberación controlada y/o sostenida de los compuestos de la invención durante un periodo de tiempo.

En el noveno aspecto, la invención proporciona una composición para su uso (II) para la profilaxis o el tratamiento de uno o más trastornos del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto como se describe en las siguientes fórmulas:

- 8.1 un compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 8.2 compuesto de Fórmula II-A, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 8.3 compuesto de Fórmula II-B, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 8.4 compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
- 8.5 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.1;
- 8.6 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.2;
- 8.7 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.3;
- 8.8 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.4;
- 8.9 composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9; o
- 8.10 composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 como se ha descrito anteriormente en este documento

En otra realización del noveno aspecto, la invención proporciona II, 8.1-8.10, en la que el trastorno del sueño incluye insomnio de mantenimiento del sueño, despertares frecuentes y levantarse sintiéndose poco descansado;

- 8.11 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el trastorno del sueño es insomnio de mantenimiento del sueño;
- 8.12 Cualquiera de los usos anteriores, en los que la cantidad eficaz es 1 mg-5 mg, preferentemente 2,5-5 mg, por día;
- 8.13 Cualquiera de los usos anteriores, en los que la cantidad eficaz es 2,5 mg o 5 mg, por día;
- 8.14 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el trastorno del sueño es en un paciente que padece o en riesgo de discinesia, por ejemplo, un paciente que recibe medicaciones dopaminérgicas, por ejemplo, seleccionadas de levodopa y auxiliares de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de la dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, que reciben levodopa;
- 8.15 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el paciente padece enfermedad de Parkinson.

En otra realización del noveno aspecto, la invención proporciona una composición para su uso (II_P) para la profilaxis o tratamiento de uno o más trastornos del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto como se describe en las siguientes fórmulas:

- 8.4P Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.28-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable);
- 8.8P una composición farmacéutica como se describe en 5.4P;
- 8.9P composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.10-5.11;
- 8.1 OP composición (farmacéutica) de fórmula 6.5 como se ha descrito anteriormente en este documento;
- 8.11P composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada como se ha descrito anteriormente en este documento.

En otra realización del noveno aspecto, la invención proporciona IIp, o cualquiera de 8.4P, 8.8P-8.11P, en la que el trastorno del sueño incluye insomnio de mantenimiento del sueño, despertares frecuentes, y levantarse sintiéndose poco descansado. En otra realización adicional del noveno aspecto, el Método IIp es como se describe en cualquiera de las fórmulas 8.11-8.15.

5 Los compuestos de la invención, tras la conversión en el compuesto de Fórmula Q como se ha descrito anteriormente en este documento, proporcionan tratamiento eficaz de 5-HT_{2A}, SERT y/o trastornos relacionados con el receptor de D₂ sin o con efectos secundarios extrapiramidales mínimos como se ha desvelado de manera similar y reivindicado en el documento WO 2009/145900. Por tanto, los compuestos de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención o las composiciones de liberación prolongada de la invención pueden usarse en combinación con un segundo agente terapéutico, particularmente a dosificaciones más bajas que cuando los agentes individuales se usan como monoterapia para potenciar las actividades terapéuticas de los agentes combinados sin causar los efectos secundarios no deseables que comúnmente se producen en la monoterapia convencional. Por tanto, los compuestos de la invención pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente, o contemporáneamente, con otros agentes antidepresivos, antipsicóticos, otros hipnóticos, y/o el uso de agentes para tratar enfermedad de Parkinson o trastornos del estado de ánimo. En otro ejemplo, los efectos secundarios pueden reducirse o minimizarse administrando un compuesto de la invención en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos en forma libre o de sal, en los que las dosificaciones de (i) el (los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) o (ii) tanto el compuesto de la invención como los segundos agentes terapéuticos, son inferiores a si los agentes/compuestos se administran como monoterapia. En una realización particular, los compuestos de la invención son útiles para tratar discinesia en un paciente que recibe medicaciones dopaminérgicas, por ejemplo, seleccionados de levodopa y auxiliares de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de la dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, tal como se usa en el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

25 Por tanto, en el décimo aspecto, la presente invención proporciona I, por ejemplo, o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.25, o II o cualquiera de 8.1-8.15, comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados de compuestos que modulan la actividad de GABA (por ejemplo, potencia la actividad y facilita la transmisión de GABA), un agonista de GABA-B, un modulador de 5-HT (por ejemplo, un agonista de 5-HT_{1A}, un antagonista de 5-HT_{2A}, un agonista inverso de 5-HT_{2a}, etc.), un agonista de melatonina, un modulador de los canales de iones (por ejemplo, bloqueante), un antagonista / inhibidor de la recaptación de serotonina-2 (SARIs), un antagonista del receptor de la orexina, un agonista o antagonista de H₃, un agonista o antagonista noradrenérgico, un agonista de galanina, un antagonista de CRH, hormona de crecimiento humana, un agonista de la hormona de crecimiento, estrógeno, un agonista de estrógenos, un fármaco de neurocinina-1, un antidepresivo y un agente antipsicótico, por ejemplo, un agente antipsicótico atípico, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (IA y II-A, respectivamente).

En otra realización del décimo aspecto, la invención proporciona I-A o II-A del siguiente modo, que comprende además uno o más agentes terapéuticos.

- 40 9.1 I-A o II-A, en el que el (los) agente(s) terapéutico(s) es compuestos que modulan la actividad de GABA (por ejemplo, potencia la actividad y facilita la transmisión de GABA);
- 45 9.2 I-A o II-A o 9.1, en el que el compuesto de GABA está seleccionado de un grupo que consiste en uno o más de doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon, Zolpidem, gabaxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) y estazolam;
- 50 9.3 I-A o II-A, en el que el agente terapéutico es un antagonista de 5HT_{2a} adicional;
- 9.4 I-A o II-A o 9.3, en el que dicho antagonista de 5HT_{2a} adicional está seleccionado de uno o más de ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, Francia), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, Francia), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA) y AVE8488 (Sanofi-Aventis, Francia);
- 55 9.5 I-A o II-A, en el que el agente terapéutico es un agonista de melatonina;
- 9.6 I-A o II-A o 9.5, en el que el agonista de melatonina está seleccionado de un grupo que consiste en uno o más de melatonina, ramelteon (ROZEREM[®], Takeda Pharmaceuticals, Japón), VEC- 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery) y agomelatina;
- 9.7 I-A o II-A, en el que el agente terapéutico es un bloqueante de los canales de iones;
- 60 9.8 I-A o II-A o 9.7, en el que dicho bloqueante de los canales de iones es uno o más de lamotrigina, gabapentina y pregabalina;
- 9.9 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un antagonista del receptor de la orexina;
- 9.10 I-A o II-A o 9.9, en el que el antagonista del receptor de la orexina está seleccionado de un grupo que consiste en orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, RU), GW649868 (GlaxoSmithKline) y un derivado de benzamida;
- 65 9.11 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es el antagonista / inhibidor de la recaptación de la serotonina-2 (SARI);
- 9.12 I-A o II-A o 9.11, en la que el antagonista / inhibidor de la recaptación de la serotonina-2 (SARI) está

- seleccionado de un grupo que consiste en uno o más Org 50081 (Organon – Los Países Bajos), ritanserina, nefazodona, serzona y trazodona;
- 9.13 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es el agonista de 5HT_{1a};
- 5 9.14 Método I-A o II-A o 9.13, en la que el agonista de 5HT_{1a} está seleccionado de un grupo que consiste en uno o más de repinotan, sarizotan, eptapirona, buspirona y MN-305 (MediciNova, San Diego, CA);
- 9.15 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es el fármaco neurocinina-I;
- 9.16 I-A o II-A o 9.15, en la que el fármaco neurocinina-I es Casopitant (GlaxoSmithKline);
- 9.17 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un agente antipsicótico;
- 10 9.18 I-A o II-A o 9.17, en la que el agente antipsicótico está seleccionado de un grupo que consiste en clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 9.19 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un antidepresivo;
- 15 9.20 I-A o II-A o 9.19, en la que el antidepresivo está seleccionado de amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina y velafaxina;
- 9.21 I-A o II-A, 9.17 o 9.18, en la que el agente antipsicótico es un agente antipsicótico atípico;
- 20 9.22 I-A o II-A, o cualquiera de 9.17-9.21, en la que el agente antipsicótico atípico está seleccionado de un grupo que consiste en clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 9.23 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico está seleccionado de cualquiera de los métodos 9.1-9.22, por ejemplo, seleccionado de un grupo que consiste en modafinilo, armodafinilo, doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon,
- 25 Zolpidem, gabaxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam, ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, Francia), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, Francia), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), AVE8488 (Sanofi-Aventis, Francia), repinotan, sarizotan, eptapirona, buspirona, MN-305 (MediciNova, San Diego, CA), melatonina, ramelteon (ROZEREM[®], Takeda Pharmaceuticals, Japón), VEC- 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD),
- 30 PD-6735 (Phase II Discovery), agomelatina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, RU), GW649868 (GlaxoSmithKline), un derivado de benzamida, Org 50081 (Organon – Los Países Bajos), ritanserina, nefazodona, serzona, trazodona, Casopitant (GlaxoSmithKline), amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina,
- 35 paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, velafaxina, clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona;
- 9.24 I-A o II-A en la que el agente terapéutico es un agonista de H₃;
- 40 9.25 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un antagonista de H₃;
- 9.26 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un agonista o antagonista noradrenérgico;
- 9.27 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un agonista de galanina;
- 9.28 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un antagonista de CRH;
- 9.29 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es una hormona de crecimiento humana;
- 45 9.30 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un agonista de la hormona de crecimiento;
- 9.31 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es estrógeno;
- 9.32 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un agonista de estrógeno;
- 9.33 I-A o II-A, en la que el agente terapéutico es un fármaco neurocinina-1;
- 50 9.34 I-A o II-A, en la que un agente terapéutico se combina con compuestos de fórmula (I) y el agente terapéutico es un agente antiparkinsoniano tal como L-dopa, co-careldopa, duodopa, estalova, Symmetrel, benzotropina, biperideno, bromocriptina, entacapona, pergolida, pramipexol, prociclidina, ropinirol, selegilina y tolcapona;
- 9.35 I-A o II-A, en la que los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para tratar trastornos del sueño, depresión, psicosis, o cualquier combinación de los mismos, en pacientes que padecen las enfermedades
- 55 enumeradas y/o enfermedad de Parkinson;
- 9.36 I-A o II-A, en la que el trastorno está seleccionado de al menos uno o más de psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, depresión, trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño (por ejemplo, mantenimiento del sueño y/o aparición del sueño) o cualquier combinación de trastornos de los mismos;
- 9.37 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el trastorno es trastorno del sueño;
- 60 9.38 Cualquiera de los usos anteriores, en los que el trastorno es trastorno del sueño asociado a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización del décimo aspecto, la presente invención proporciona I_P o II_P como se ha descrito anteriormente

65 en este documento, comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados de compuestos que modulan la actividad de GABA (por ejemplo, potencia la actividad y facilita la transmisión de GABA), un agonista de GABA-B, un modulador de 5-HT (por ejemplo, un agonista de 5-HT_{1a}, un antagonista de 5-HT_{2A}, un agonista inverso

- de 5-HT_{2a}, etc.), un agonista de melatonina, un modulador de los canales de iones (por ejemplo, bloqueante), un antagonista / inhibidor de la recaptación de la serotonina-2 (SARIs), un antagonista de receptor de la orexina, un agonista o antagonista de H₃, un agonista o antagonista noradrenérgico, un agonista de galanina, un antagonista de CRH, hormona de crecimiento humana, un agonista de la hormona de crecimiento, estrógeno, un agonista de estrógeno, un fármaco neurocinina-1, un antidepresivo y un agente antipsicótico, por ejemplo, un agente antipsicótico atípico, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (Método Ip-A y IIp-A, respectivamente). En otra realización de este aspecto, la invención proporciona el método Ip-A o IIp-A como se ha descrito de manera similar en una cualquiera de las fórmulas 9.1-9.38.
- En el undécimo aspecto de la invención, la combinación de un compuesto de la invención y uno o más segundos agentes terapéuticos como se describe en los Métodos I-A, II-A o cualquiera de 9.1-9.38, pueden administrarse como una composición farmacéutica o una composición de liberación prolongada como se ha descrito anteriormente en este documento. De manera similar, la combinación de un compuesto de la invención, y uno o más segundos agentes terapéuticos como se describen en los Métodos Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38, pueden administrarse como una composición farmacéutica o una composición de liberación prolongada como se ha descrito anteriormente en este documento. Las composiciones de combinación pueden incluir mezclas de los fármacos combinados, además de dos o más composiciones separadas de los fármacos, composiciones individuales que pueden ser, por ejemplo, co-administradas juntas a un paciente.
- En una realización particular, I-A, II-A, Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38, comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la invención en combinación con un agente antipsicótico atípico, por ejemplo, un compuesto seleccionado de clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona o paliperidona, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en la que la dosificación del agente antipsicótico atípico se reduce y/o se reducen los efectos secundarios.
- En otra realización, I-A, II-A, Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la invención en combinación con un antidepresivo, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina o velafaxina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el antidepresivo puede usarse como una medicación complementaria, además del compuesto de la invención.
- En otra realización adicional, I-A, II-A, Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la invención en combinación con un compuesto que modula la actividad de GABA, por ejemplo, un compuesto seleccionado de doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, fluzepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplon, zopiclona, eszopiclona, zaleplon, Zolpidem, gabaxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam, o cualquier combinación de los mismos, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización preferida, I-A, II-A, Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la invención en combinación con doxepina en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Las dosificaciones de doxepina pueden variar en cualquier intervalo conocido para un experto habitual en la materia. En un ejemplo, puede combinarse una dosis de 10 mg de doxepina con cualquier dosificación de un compuesto de la invención.
- En otra realización, I-A, II-A, Ip-A, IIp-A o cualquiera de 9.1-9.38 comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la invención en combinación (incluyendo como parte de una pauta diaria de dosificación) con un estimulante atípico, por ejemplo, un modafinilo, adrafinilo o armodafinilo. Un régimen que incorpora un compuesto de la invención con tales fármacos promueve sueño más regular, y evita efectos secundarios tales como psicosis o manía asociados a niveles más altos de tales fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de depresión bipolar, cognición asociada a esquizofrenia, y sueño y fatiga excesivos en afecciones tales como enfermedad de Parkinson y cáncer.
- En el duodécimo aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se describe en las siguientes fórmulas:
- 11.1 compuesto de Fórmula I o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
 - 11.2 compuesto de Fórmula II-A, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
 - 11.3 compuesto de Fórmula II-B, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
 - 11.4 compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;
 - 11.5 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.1;
 - 11.6 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.2;

11.7 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.3;
 11.8 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.4;
 11.9 composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9; o
 11.10 composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 como se ha descrito anteriormente en este documento,
 11.4P compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.28-4.30 como se ha descrito anteriormente en este documento, en forma libre o de sal (farmacéuticamente aceptable);
 11.8P una composición farmacéutica como se describe en 5.4P;
 11.9P composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.10-5.11;
 11.1 OP composición (farmacéutica) de fórmula 6.5 como se ha descrito anteriormente en este documento;
 8.11P composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada como se ha descrito anteriormente en este documento,

(en la fabricación de un medicamento) para el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos como se ha desvelado anteriormente en este documento, por ejemplo, en cualquier I, cualquiera de 7.1-7.25, II, cualquiera de 8.1-8.15, I-A, II-A, cualquiera de 9.1-9.38, I_P, II_P, I_P-A, II_P-A, o cualquier uso descrito en el undécimo aspecto de la invención.

En el decimotercer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en este documento, por ejemplo, en las siguientes fórmulas:

12.1 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.1;
 12.2 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.2;
 12.3 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.3;
 12.4 una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 5.4;
 12.5 composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9; o
 12.6 composición (farmacéutica) de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 como se ha descrito anteriormente en este documento,
 12.8P una composición farmacéutica como se describe en 5.4P;
 12.9P composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.10-5.11;
 12.1 OP composición (farmacéutica) de fórmula 6.5 como se ha descrito anteriormente en este documento;
 12.11 P composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada como se ha descrito anteriormente en este documento,

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de uno o más trastornos como se ha desvelado anteriormente en este documento, por ejemplo, en cualquiera de I, cualquiera de 7.1-7.25, II, cualquiera de 8.1-8.1, I-A, II-A, cualquiera de 9.1-9.38 I_P, II_P, I_P-A, II_P-A, o cualquier uso descrito en el undécimo o duodécimo aspecto de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la inhibición de sacudidas de la cabeza inducidas por DOI en ratones por el compuesto del Ejemplo 1 como se describe en el Ejemplo 8.

La Figura 2 ilustra la inhibición de la latencia de descenso en ratones después de la administración por vía oral del compuesto del Ejemplo 1 como se describe en el Ejemplo 9.

Descripción detallada de la invención

Si no se especifica de otro modo o es claro del contexto, los siguientes términos como se usan en el presente documento tienen los siguientes significados:

a. "Alquilo", como se usa en el presente documento, es un resto de hidrocarburo saturado o insaturado, por ejemplo, uno a veintiún átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificado (por ejemplo, n-butilo o terc-butilo), preferentemente lineal, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₂₁" indica alquilo que tiene 1 a 21 átomos de carbono. En una realización, alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi). En otra realización, alquilo contiene 1 a 21 átomos de carbono, preferentemente cadena lineal y opcionalmente saturado o insaturado, por ejemplo, R₁ es una cadena de alquilo que contiene 1 a 21 átomos de carbono, preferentemente 6-15 átomos de carbono, 16-21 átomos de carbono, por ejemplo, de manera que junto con el -C(O)- al que se une, por ejemplo, cuando se escinde del compuesto de Fórmula III, forme el residuo de un ácido graso natural o no natural, saturado o insaturado.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención, por ejemplo, compuestos de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.22, Fórmula II-A, Fórmula II-B, o Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 o 4.28-4.30, pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. Una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, ácido

acético, trifluoroacético, cítrico, ácido maleico, toluenosulfónico, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Además, una sal de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)-amina. En una realización particular, la sal de los compuestos de la invención es una sal de adición de ácido de toluenosulfónico. En otra realización particular, la sal de los compuestos de la invención es una sal de adición de ácido fumárico. En una realización particular, la sal de los compuestos de la invención es una sal de adición de ácido fosfórico.

Los compuestos de la invención están previstos para su uso como productos farmacéuticos, por tanto se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de la invención, y, por tanto, también están incluidas.

Los compuestos de la invención pueden comprender uno o más átomos de carbono quirales. Los compuestos así existen en forma isomérica individual, por ejemplo, enantiomérica o diaestereomérica o como mezclas de formas individuales, por ejemplo, mezclas racémicas/diaestereoméricas. Puede estar presente cualquier isómero en el que el centro asimétrico esté en la configuración (R), (S) o (R,S). La invención debe entenderse como que engloba tanto isómeros ópticamente activos individuales, además de mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas/diaestereoméricas) de los mismos. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser una mezcla racémica o pueden estar predominantemente, por ejemplo, en forma isomérica pura, o sustancialmente pura, por ejemplo, superior al 70 % de exceso enantiomérico/diaestereomérico ("ee"), preferentemente superior al 80 % de ee, más preferentemente superior al 90 % de ee, lo más preferentemente superior al 95 % de ee. La purificación de dicho isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas puede llevarse a cabo por técnicas convencionales conocidas en la técnica (por ejemplo, cromatografía en columna, CCF preparativa, HPLC preparativa, lecho móvil simulado y similares).

Los isómeros geométricos por naturaleza de los sustituyentes alrededor de un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma *cis* (Z) o *trans* (E), y ambas formas isoméricas están englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden existir en algunos casos en forma de profármaco. El término "profármaco" es un término reconocido en la técnica y se refiere a un precursor de fármaco antes de la administración, pero genera o libera el metabolito activo *in vivo* tras la administración, mediante algún químico o fisiológico. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que los compuestos de la invención, particularmente los compuestos que llevan el grupo hidroxilo libre, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH₃) e Y es -C(H)(OH)-, es un compuesto relativamente inactivo, en el que el grupo hidroxilo en dicho compuesto se oxida *in vivo* para formar la 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butan-1-ona activa (es decir, Fórmula Q, en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(=O)-). Este compuesto parental activo que lleva el grupo cetona también puede ser metabolizado de nuevo al metabolito/profármaco de hidroxilo relativamente inactivo (por ejemplo, Fórmula I en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)). Sin pretender quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el compuesto activo de Fórmula Q en la que -N(CH₃)- e Y es -C(=O) se forma continuamente a partir de los compuestos de la invención en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH). Administrando los compuestos de la invención, se logra un perfil farmacocinético superior (por ejemplo, tiempo de resistencia más largo del compuesto activo en el cuerpo, particularmente en el cerebro) con respecto a cuando se administra el compuesto activo de Fórmula Q.

En la que X es -N(CH₃)-, los compuestos de la invención pueden ser adicionalmente metabolizados *in vivo* para formar el derivado de des-metilo (es decir, en el que X es -N(H)-). En particular, el compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH₃) e Y es -C(H)(OH)- o -C(=O)-, puede ser metabolizado para formar el derivado de des-metilo (por ejemplo, en la que X es -N(H)- e Y es -C(H)(OH) o -C(=O)- respectivamente), en la que el compuesto de hidroxilo puede entonces oxidarse *in vivo* para formar el compuesto de Fórmula Q de des-metilo activo respectivo, en el que X es -N(H)- e Y es -C(=O)-.

Además de la característica única de los compuestos de la invención, los compuestos de Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH)-, también pueden esterificarse para formar profármacos de éster fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en el presente documento, "ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables" significa ésteres de compuestos de la invención que son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas para dar hidroxilo por una parte y ácido, por ejemplo, ácido carboxílico por la otra, que ellos mismo son fisiológicamente tolerables a las dosis que van a administrarse. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH), puede esterificarse para formar un profármaco, es decir, un compuesto de Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 o 4.28-4.30. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH)- o cualquiera de 1.1-1.17 o 1.19-1.22, puede esterificarse para formar un compuesto de Fórmula III, que puede hidrolizarse *in vivo* para formar el compuesto de

Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH)- y entonces oxidarse *in vivo* al compuesto de Fórmula Q activo respectivo. En particular, el compuesto de Fórmula III, en la que R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁, por ejemplo, ésteres de ácidos de acilo, por ejemplo, éster del ácido heptanoico, octanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico o hexadecanoico, puede hidrolizarse en el cuerpo para formar el compuesto de Fórmula I en la que Y es -C(H)(OH)- por una parte y HO-C(O)-alquilo C₁₋₂₁ por la otra (por ejemplo, ácido heptanoico, octanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico o hexadecanoico, respectivamente), compuesto de hidroxí que entonces se convertirá en el compuesto activo de Fórmula Q en la que Y es -C(=O)-.

De manera similar, en la que los compuestos de la invención contienen un grupo amina, profármaco de tal amina, por ejemplo, también pueden existir profármacos de metilamina en los que el profármaco se escinde para liberar el metabolito de amina *in vivo* tras la administración.

Los profármacos de los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de Fórmula III, particularmente cuando R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁, preferentemente -alquilo C₆₋₂₁, más preferentemente alquilo C₆₋₁₅, más preferentemente lineal, saturado o insaturado y opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxí o alcoxi, es particularmente útil para la liberación sostenida y/o retardada para lograr un efecto de acción prolongada, por ejemplo, en los que los compuestos de la invención se liberan durante un periodo de aproximadamente 14 a aproximadamente 30 a aproximadamente 180 días, preferentemente durante aproximadamente 30 o aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días, por ejemplo, como se describe en cualquiera de la composición de liberación prolongada de cualquiera de las fórmulas 5.5-5.9 o 5.10-5.11. Preferentemente, la formulación sostenida y/o de liberación retardada es una formulación inyectable.

Alternativamente y/o adicionalmente, los compuestos de la invención (por ejemplo, compuestos de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.22, Fórmula II-A, Fórmula II-B, o Fórmula III o cualquiera de las fórmulas 4.1-4.27 o 4.28-4.30) pueden incluirse como una formulación de liberación prolongada, por ejemplo, dispersando, disolviendo o encapsulando los compuestos de la invención en una matriz polimérica como se describe en cualquiera de la composición 6.1-6.4 o 6.5, de forma que el compuesto sea continuamente liberado a medida que el polímero se degrada con el tiempo. La liberación de los compuestos de la invención de la matriz polimérica proporciona la liberación controlada y/o retrasada y/o sostenida de los compuestos, por ejemplo, de la composición de liberación prolongada farmacéutica, en un sujeto, por ejemplo, un animal de sangre caliente tal como el hombre, al que se administra el depósito farmacéutico. Así, la composición de liberación prolongada farmacéutica administra los compuestos de la invención al sujeto a concentraciones eficaces para el tratamiento de la enfermedad particular o afección médica durante un periodo de tiempo sostenido, por ejemplo, 14-180 días, preferentemente aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días.

Polímeros útiles para la matriz polimérica en la composición de la invención (por ejemplo, composición de liberación prolongada de la invención) pueden incluir un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo u otros agentes tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policítrico, ácido polimálico, ácido poli-beta.-hidroxibutírico, polímero de abertura del anillo de épsilon.-capro-lactona, copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, copolímero de ácido 2-hidroxibutírico-ácido glicólico, copolímero de ácido poliláctico-polietilenglicol o copolímero de ácido poliglicólico-polietilenglicol), un polímero de un alfa-cianoacrilato de alquilo (por ejemplo, poli(2-cianoacrilato de butilo)), un poli(oxalato de alquilen) (por ejemplo, poli(oxalato de trimetileno) o poli(oxalato de tetrametileno)), un polioctoéster, un policarbonato (por ejemplo, poli(carbonato de etileno) o poli(carbonato de etilen-propileno), un poliocto-carbonato, un poliaminoácido (por ejemplo, poli-gamma.-L-alanina, ácido poli-gamma.-bencil-L-glutámico o ácido poli-y-metil-L-glutámico), un éster de ácido hialurónico, y similares, y pueden usarse uno o más de estos polímeros.

Si los polímeros son copolímeros, pueden ser cualquiera de copolímeros al azar, de bloque y/o de injerto. Cuando los ácidos alfa-hidroxicarboxílicos, ácidos hidroxidicarboxílicos y ácidos hidroxitricarboxílicos anteriores tienen actividad óptica en sus moléculas, puede usarse uno cualquiera de los isómeros D, isómeros L y/o isómeros DL. Entre otros, pueden usarse polímero de ácido alfa-hidroxicarboxílico (preferentemente polímero de ácido láctico-ácido glicólico), su éster, ésteres de ácido poli-alfa-cianoacrilico, etc., y se prefieren copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (también denominado poli(lactida-alfa-glicolida) o poli(ácido láctico-co-glicólico), y se denomina en lo sucesivo PLGA). Así, en un aspecto, el polímero útil para la matriz polimérica es PLGA. Como se usa en el presente documento, el término PLGA incluye polímeros de ácido láctico (también denominados polilactida, poli(ácido láctico), o PLA). Lo más preferentemente, el polímero es el polímero biodegradable de poli(d,l-lactida-co-glicolida).

En una realización preferida, la matriz polimérica de la invención es un material polimérico biocompatible y biodegradable. El término "biocompatible" se define como un material polimérico que no es tóxico, no es carcinogénico, y no induce significativamente inflamación en tejidos del cuerpo. El material de la matriz debe ser biodegradable, en el que el material polimérico debe ser degradado por procesos corporales dando productos fácilmente desechables por el cuerpo y no deben acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación también deben ser biocompatibles con el cuerpo en el que la matriz polimérica es biocompatible con el cuerpo. Ejemplos útiles particulares de materiales de la matriz polimérica incluyen poli(ácido glicólico), ácido poli-D,L-láctico, ácido poli-L-láctico, copolímeros de los anteriores, poli(ácidos carboxílicos alifáticos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxonona, poli(orto-carbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona),

poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos, y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como mono- y diestearato de glicerol, y similares. El polímero preferido para su uso en la práctica de la presente invención es dl(polilactida-co-glicolida). Se prefiere que la relación molar de lactida con respecto a glicolida en un copolímero tal esté en el intervalo de aproximadamente 75:25 a 50:50.

Polímeros de PLGA útiles pueden tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 5.000 a 500.000 dalton, preferentemente aproximadamente 150.000 dalton. Dependiendo de la tasa de degradación que vaya a lograrse, puede usarse diferente peso molecular de los polímeros. Para un mecanismo por difusión de liberación de fármaco, el polímero debe permanecer intacto hasta que todo el fármaco sea liberado de la matriz polimérica y entonces se degrade. El fármaco también puede ser liberado de la matriz polimérica a medida que se bioerosiona el excipiente polimérico.

El PLGA puede prepararse por cualquier método convencional, o puede estar comercialmente disponible. Por ejemplo, el PLGA puede producirse por polimerización por apertura de anillo con un catalizador adecuado de lactida cíclica, glicolida, etc. (véase el documento EP-0058481 B2; Effects of polymerization variables on PLGA properties: molecular weight, composition and chain structure).

Se cree que PLGA es biodegradable por medio de la degradación de toda la composición de polímero sólido, debido a la rotura de los enlaces éster hidrolizables y enzimáticamente escindibles en condiciones biológicas (por ejemplo, en presencia de agua y enzimas biológicas encontradas en tejidos de animales de sangre caliente tales como seres humanos) para formar ácido láctico y ácido glicólico. Tanto el ácido láctico como el ácido glicólico son solubles en agua, productos no tóxicos del metabolismo normal, que pueden biodegradarse adicionalmente para formar dióxido de carbono y agua. En otras palabras, se cree que el PLGA se degrada por medio de la hidrólisis de sus grupos éster en presencia de agua, por ejemplo, en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el ser humano, para producir ácido láctico y ácido glicólico y crear el microclima ácido. El ácido láctico y glicólico son subproductos de diversas vías metabólicas en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el hombre bajo condiciones fisiológicas normales y, por tanto, son bien tolerados y producen toxicidad sistémica mínima.

En otra realización, la matriz polimérica útil para la invención puede comprender un polímero en estrella en el que la estructura del poliéster tiene forma de estrella. Estos poliésteres tienen un único residuo de polioliol como resto central rodeado por cadenas de residuos ácidos. El resto de polioliol puede ser, por ejemplo, glucosa o, por ejemplo, manitol. Estos ésteres son conocidos y se describen en los documentos GB 2.145.422 y en la patente de EE.UU. N.º 5.538.739,

Los polímeros en estrella pueden prepararse usando compuestos de polihidroxi, por ejemplo, polioliol, por ejemplo, glucosa o manitol como iniciador. El polioliol contiene al menos 3 grupos hidroxilo y tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 20.000 Dalton, con al menos 1, preferentemente al menos 2, por ejemplo, estando como media 3 de los grupos hidroxilo del polioliol en forma de grupos éster, que contienen cadenas de polilactida o co-polilactida. Los poliésteres ramificados, por ejemplo, poli (d,l-lactida-co-glicolida) tienen un resto de glucosa central que tiene haces de cadenas de polilactida lineales.

La composición de liberación prolongada de la invención (por ejemplo, composiciones de cualquiera de las fórmulas 6.1-6.4 o 6.5) como se ha descrito anteriormente en este documento puede comprender el polímero en forma de micropartículas o nanopartículas, o en una forma líquida, con los compuestos de la invención dispersos o encapsulados en su interior. "Micropartículas" indica partículas sólidas que contienen los compuestos de la invención tanto en solución como en forma sólida en las que tal compuesto se dispersa o disuelve dentro del polímero que sirve de matriz de la partícula. Por una selección apropiada de materiales poliméricos, puede prepararse una formulación de micropartículas en la que las micropartículas resultantes presentan propiedades de liberación tanto por difusión como por biodegradación.

Cuando el polímero está en forma de micropartículas, las micropartículas pueden prepararse usando cualquier método apropiado, tal como por un método de evaporación del disolvente o extracción con disolvente. Por ejemplo, en el método de evaporación del disolvente, los compuestos de la invención y el polímero pueden disolverse en un disolvente orgánico volátil (por ejemplo, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o cloruro de metileno, un hidrocarburo aromático halogenado, un éter cíclico tal como dioxano, un éster tal como acetato de etilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, o un alcohol tal como etanol) y dispersarse en una fase acuosa que contiene un estabilizador de la emulsión adecuado (por ejemplo, poli(alcohol vinílico), PVA). El disolvente orgánico se evapora entonces para proporcionar micropartículas con los compuestos de la invención encapsulados en su interior. En el método de extracción con disolvente, los compuestos de la invención y el polímero pueden disolverse en un disolvente polar (tal como acetonitrilo, diclorometano, metanol, acetato de etilo o formiato de metilo) y entonces dispersarse en una fase acuosa (tal como una solución de agua/PVA). Se produce una emulsión para proporcionar micropartículas con los compuestos de la invención encapsulados en su interior. El secado por pulverización es una técnica de fabricación alternativa para preparar las micropartículas.

Otro método de preparación de las micropartículas de la invención también se describe en tanto la patente de EE.UU. N.º 4.389.330 como la patente de EE.UU. N.º 4.530.840.

La micropartícula de la presente invención puede prepararse por cualquier método capaz de producir micropartículas en un intervalo de tamaño aceptable para su uso en una composición inyectable. Un método preferido de preparación es el descrito en la patente de EE.UU. N.º 4.389.330. En este método, el agente activo se disuelve o dispersa en un disolvente apropiado. Al medio que contiene agente se añade el material de la matriz polimérica en una cantidad con respecto al principio activo que proporciona un producto que tiene la carga deseada de agente activo. Opcionalmente, todos los componentes del producto en micropartículas pueden mezclarse conjuntamente en el medio disolvente.

Como disolventes para los compuestos de la invención y el material de matriz polimérica que pueden emplearse en la práctica de la presente invención se incluyen disolventes orgánicos, tales como acetona; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno, y similares; compuestos de hidrocarburo aromático; compuestos de hidrocarburos aromáticos halogenados; éteres cíclicos; alcoholes, tales como, alcohol bencílico; acetato de etilo; y similares. En una realización, el disolvente para su uso en la práctica de la presente invención puede ser una mezcla de alcohol bencílico y acetato de etilo. En la publicación de patente de EE.UU. Número 2008/0069885 puede encontrarse información adicional para la preparación de micropartículas útiles para la invención.

La cantidad de los compuestos de la invención incorporada en las micropartículas normalmente oscila de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente del 30 al 50 % en peso, más preferentemente del 35 al 40 % en peso. El % en peso indica partes de los compuestos de la invención por peso total de micropartícula.

El depósito farmacéutico puede comprender un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tal como un diluyente o un vehículo miscibles con agua.

En los documentos EP 1 539 115 (publicación de EE.UU. N.º 2009/0202631) y WO 2000/35419, pueden encontrarse detalles de la composición del sistema osmótico de administración oral de liberación controlada.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de los compuestos de la invención (por ejemplo, como están contenidas en el depósito farmacéutico) que, cuando se administra a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, es eficaz para producir una reducción, remisión o regresión de la enfermedad o trastorno durante el periodo de tiempo que se prevé para el tratamiento.

Dosificaciones empleadas en la práctica de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad particular o afección que va a tratarse, el compuesto particular de la invención usado, el modo de administración y la terapia deseada. A menos que se indique lo contrario, una cantidad del compuesto de la invención para administración (si se administra como una base libre o como una forma de sal) se refiere a o se basa en la cantidad del compuesto de la invención en forma de base libre (es decir, el cálculo de la cantidad se basa en la cantidad de base libre).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía satisfactoria, que incluye por vía oral, por vía parenteral (por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea) o por vía transdérmica, pero se administran preferentemente por vía oral. En cierta realización, los compuestos de la invención, por ejemplo, en formulación de liberación prolongada, se administran preferentemente por vía parenteral, por ejemplo, por inyección.

En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios para I o cualquiera de las fórmulas 7.1-7.25 o I_P o uso de los compuestos de la invención como se ha descrito anteriormente en este documento, por ejemplo, para el tratamiento de una combinación de enfermedades tales como una combinación de al menos depresión, psicosis, por ejemplo, (1) psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, en un paciente que padece depresión; (2) depresión en un paciente que padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia; (3) trastornos del estado de ánimo asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, o enfermedad de Parkinson; y (4) trastornos del sueño asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, o enfermedad de Parkinson, como se expone anteriormente, en la administración por vía oral a dosificaciones del orden de aproximadamente 1 mg a 100 mg una vez al día, preferentemente 2,5 mg-50 mg, por ejemplo, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg, una vez al día, preferentemente mediante administración por vía oral.

Se indica que se obtienen resultados satisfactorios II o cualquiera de 8.1-8.15, II_P o uso de los compuestos de la invención como se ha descrito anteriormente en este documento, por ejemplo, para el tratamiento de trastorno del sueño solo en la administración por vía oral a dosificaciones del orden de aproximadamente 2,5 mg-5 mg, por ejemplo, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg, de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, una vez al día, preferentemente mediante administración por vía oral.

Se indica que se obtienen resultados satisfactorios para I-A o cualquiera de 9.1-9.38 o I_P-A a menos de 100 mg, preferentemente menos de 50 mg, por ejemplo, menos de 40 mg, menos de 30 mg, menos de 20 mg, menos de 10 mg, menos de 5 mg, menos de 2,5 mg, una vez al día. Se indica que se obtienen resultados satisfactorios para II-A o cualquiera de 9.1-9.3 a menos de 5 mg, preferentemente menos de 2,5 mg.

Para el tratamiento de los trastornos desvelados en el presente documento en los que la composición de liberación prolongada se usa para lograr duración de la acción más larga, las dosificaciones serán más altas con respecto a la composición de acción más corta, por ejemplo, superior a 1-100 mg, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1.000 mg, o superior a 1000 mg. La duración de la acción de los compuestos de la invención puede controlarse manipulando la composición del polímero, es decir, la relación de polímero:fármaco y tamaño de micropartícula. En el que la composición de la invención, que es una composición de liberación prolongada, se prefiere para su administración por inyección.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Más detalles para la preparación de estas sales, por ejemplo, sal toluenosulfónica en forma amorfa o cristalina, pueden encontrarse en el documento PCT/US08/03340 y/o la solicitud provisional de EE.UU. N.º 61/036.069.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención usando diluyentes o excipientes convencionales (un ejemplo incluye, pero no se limita a, aceite de sésamo) y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención:

Los compuestos de la invención en los que Y es -C(H)(OH)- pueden prepararse haciendo reaccionar un agente reductor con el compuesto de Fórmula Q, en la que Y es -C(=O) como se ha descrito anteriormente en este documento, cuyo compuesto de partida de Fórmula Q puede prepararse como se describe en más detalle en el documento WO PCT/US08/03340 (WO 2008/112280); solicitud de EE.UU. N.º de serie 10/786.935; la patente de EE.UU. N.º 6.548.493; 7.238.690; 6.552.017; 6.713.471; 7.183.282; documentos U.S. RE39680 y U.S. RE39679. El agente reductor puede ser un hidruro metálico, por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, preferentemente borohidruro de sodio. Reactivos adicionales para la reducción de cetonas pueden encontrarse en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms and Structures*, p. 910-911. (1992, John Wiley & Sons, Inc.), Cuarta Edición, cuyo contenido se incorpora por referencia.

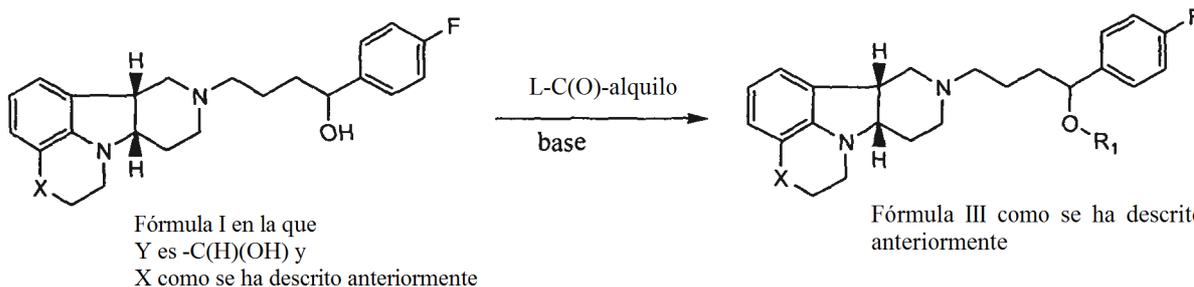
En los que X es -N(H)- e Y es -C(H)(OH), los compuestos de la invención (por ejemplo, Fórmula I) se preparan alternativamente haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)- con los agentes reductores como se ha descrito anteriormente para la reducción del grupo cetona de Fórmula Q, por ejemplo, usando borohidruro de sodio.

El aislamiento o la purificación de los diastereómeros de los compuestos de la invención puede lograrse por métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, purificación en columna, cromatografía preparativa en capa fina, HPLC preparativa, cristalización, trituración, lechos móviles simulados y similares.

Los compuestos de Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.27 o 4.28-4.30 pueden prepararse por varios métodos de esterificación comúnmente usados tales como alcoholisis de haluros de acilo, anhídridos o ésteres activos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula III, en la que R₁ es -C(O)-alquilo, puede prepararse haciendo reaccionar:

- (a) L-C(O)-alquilo C₁₋₂₁, en la que L es un grupo saliente tal como un grupo halo (por ejemplo, cloro o bromo), grupo trifluorometilsulfonilo (-OSO₂CF₃), tosilo (-O-S(O)₂-C₆H₄-CH₃), metilsulfonilo (-O-S(O)₂-CH₃), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo o succinimidilo, con
- (b) el compuesto de Fórmula I en la que Y es -C(H)(OH),

preferentemente en presencia de una base (por ejemplo, diisopropilamina, trietilamina o piridina). Por ejemplo L-C(O)-alquilo C₁₋₂₁ es un haluro de acetilo, haluro de decanoilo o haluro de heptanoilo, que puede prepararse haciendo reaccionar HO-C(O)-alquilo C₁₋₂₁, por ejemplo, con cloruro de tionilo, P(X')₃ o P(X')₅ en la que X' es Cl o Br. En la que L es tosilo-C(O)-alquilo C₁₋₂₁ o metilsulfonilo-C(O)-alquilo C₁₋₂₁, estos compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar HO-C(O)-alquilo C₁₋₂₁ con cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, preferentemente en presencia de una base tal como piridina. La síntesis del compuesto de Fórmula II puede resumirse en el esquema de reacción a continuación:

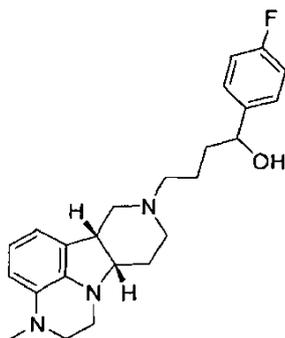


Alternativamente, la síntesis del compuesto de Fórmula III puede lograrse haciendo reaccionar HO-C(O)-alquilo C₁₋₂₁ con (i) un compuesto de Fórmula I en la que Y es -C(H)(OH) en presencia de una base tal como DIEPA y NEt₃, y (ii) un reactivo deshidratante o de acoplamiento tal como tetrafluoroborato de 2-fluoro-1-etilpiridinio (FEP), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH) o hexafluorofosfato de 1,1,3,3-bis(tetrametilen)clorouronio (PyCIU).

Pueden prepararse sales de los compuestos de la invención como se ha descrito de manera similar en la patente de EE.UU. N.º 6.548.493; 7.238.690; 6.552.017; 6.713.471; 7.183.282; documentos U.S. RE39680; U.S. RE39679; y WO 2009/114181.

EJEMPLO 1

15 **Síntesis de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ol**



20 Se disuelve la sal de tosilato de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ona (8,58 g, 15,2 mmoles) en 150 ml de metanol. La solución marrón obtenida se enfría a -10 °C, y entonces se añade NaBH₄ (1,72 g, 45,5 mmoles) lentamente. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, y entonces se extingue añadiendo 20 ml de agua. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación rotatoria, el residuo se trata con 50 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, y entonces se extrae con cloruro de metileno cuatro veces.

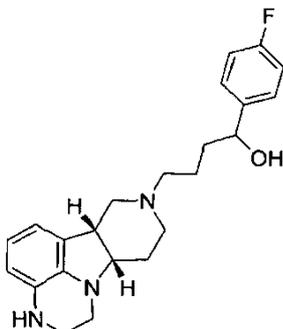
25 La fase orgánica combinada se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, y entonces se evapora a sequedad a vacío dando 6 g de sólidos espumosos blancos con una pureza del 97,8 % y rendimiento del 99 %. EM (ESI) m/z 396,1 [M+H]⁺.

30 Los diaestereómeros de este compuesto se separan por HPLC usando CHIRALPAK® AY-H, 5 μ, 30 x 250 mm a temperatura ambiente y se eluyen con 10 % de etanol / 90 % de hexano / 0,1 % de dimetiletilamina. Los picos se detectan a 230 nm produciendo el 98-99,9 % de ee del diaestereómero.

Ejemplo 2:

Síntesis de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ol

5



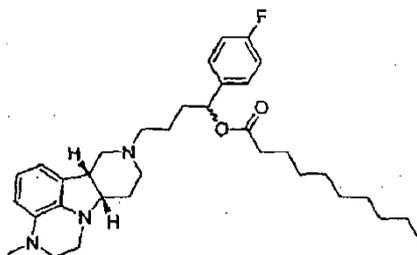
Se suspende sal de HCl de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ona (500 mg, 1,20 mmoles) en 20 ml de metanol. Se añade lentamente NaBH_4 (136 mg, 3,60 mmoles) a la suspensión a temperatura ambiente. La suspensión cambió a una solución transparente durante la adición de NaBH_4 . Después de una hora, se añadieron 90 mg adicionales de NaBH_4 a la mezcla para empujar la reacción hacia la completitud. La mezcla de reacción se inactiva añadiendo 10 ml de agua. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación rotatoria, el residuo se trata con 10 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, y entonces se extrae con cloruro de metileno tres veces. La fase orgánica combinada se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, y entonces se evapora a sequedad a vacío dando 434 mg de sólidos espumosos blanquecinos con una pureza del 98 % y rendimiento del 95 %. EM (ESI) m/z 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Ejemplo 3:

Síntesis de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-decanoato

20



Se disuelven ciento setenta y dos mg de ácido decanoico (1,0 equivalente) en 1,0 ml de diclorometano (DCM) a temperatura ambiente, y se añade gota a gota cloruro de oxalilo (1,0 equivalente) seguido de 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida (DMF). La solución transparente se agita durante 1,0 h para preparar cloruro de ácido decanoico, que se usa directamente para la siguiente etapa.

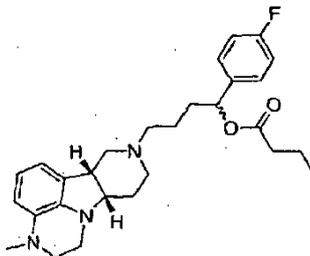
Trescientos noventa y seis mg de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ol (1,0 equiv.) como se preparó de manera similar en el Ejemplo 1, y 1,5 equiv. de *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) se disuelven en 3,0 ml de DCM con agitación. La solución de cloruro de ácido decanoico recién preparada se añade gota a gota lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 2,0 h adicionales hasta que la cromatografía en capa fina (CCF) indica que todo el material de partida se ha consumido. Tras completarse la reacción, se añaden gota a gota dos mililitros de agua para extinguir la reacción y el pH se ajusta a >9 con 30 % de NaOH. La fase orgánica se separa y se concentra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo : metanol = 5:1) dando 160 mg de base libre de éster decanoico como un aceite marrón. R_t (UPLC-EM) = 3,42 min, HRMS para $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_2$ (M^++1) 550,1024.

40

Ejemplo 4:

Síntesis de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-butanoato

5



Este compuesto se sintetiza usando un procedimiento similar a como se describe en el Ejemplo 3 dando base libre de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-butanoato como un aceite marrón. R_t (UPLC-EM) = 2,54 min, HRMS para $C_{28}H_{36}FN_3O_2$ (M^{+1}) 466,0489.

10

Ejemplo 5: Biodisponibilidad oral de dosis única y estudio farmacocinético en ratas Sprague-Dawley

15

Animales usados para el estudio:

Cepa/especie:	Rata Sprague-Dawley (CrI:CD®(SD)BR)
Sexo:	Macho y hembra
Edad en la recepción:	7 -8 semanas
Intervalo de peso:	225 - 300 g
Número de animales en el estudio:	3 machos y 3 hembras

Preparación de la formulación de dosificación

20

Se prepara la suspensión de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ol (es decir, el compuesto del Ejemplo 1) usando agua desionizada que contiene 0,5 % de metilcelulosa. La suspensión se prepara disponiendo la cantidad requerida de metilcelulosa en agua desionizada en un recipiente de vidrio. La suspensión se mantiene con agitación con un agitador magnético hasta que se completa la dosificación diaria. Las suspensiones de dosis se preparan el día de la dosificación para cada grupo de artículos de prueba.

25

Se dosifican un total de 3 ratas macho y 3 hembras a 30 mg/kg. Se recogen muestras de sangre a 0,30 min, 1, 4 y 8 h después de la dosificación. Se analizan las muestras de plasma para determinar concentraciones plasmáticas del compuesto del Ejemplo 1, el compuesto de Fórmula Q en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(=O), y el compuesto de Fórmula Q en la que X es -N(H)- e Y es -C(=O). El perfil farmacocinético se determina usando WinNonlin.

30

35

Los animales se anestesian con isoflurano, y se recoge sangre completa (~0,5 ml/momento de tiempo) del seno orbital utilizando un tubo capilar de vidrio el primer día de tratamiento en los siguientes momentos: 0,30 min, 1, 4 y 8 h después de la dosificación. Se recoge sangre completa (~ 0,5 ml) en tubos de plástico enfriados que contienen heparina sódica como se suministra por el fabricante. Los tubos de extracción de sangre se mezclan varias veces por inversión manual o agitación con vórtex suave y se guardan sobre hielo húmedo hasta la centrifugación. La sangre se centrifuga (~2700 g, ~10 min, ~5 °C). El plasma se transfiere con pipetas de plástico desechables a viales de plástico y se guarda a aproximadamente -70 °C hasta que se analiza. Los resultados se resumen en la Tabla 2:

40

Tabla 2

Sexo	Parámetro	Ejemplo 1		Fórmula Q, en la que X es -N(H)- e Y es C(=O)		Fórmula Q, en la que X es -N(CH ₃)- e Y es C(=O)	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
Macho	$t_{máx}$ (h)	0,83	0,29	1	0	0,75	0,35
	$C_{máx}$ (ng/ml)	91,63	63,46	5,84	5,52	4,85	5,31
	ABC _{última} (ng·h/ml)	421,38	373,72	37,42	42,03	54,53	-
	$t_{1/2}$ (h)	5,83	1,04	17,77	12,61	12,09	-

Hembra	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	3,33	4,04	5,33	2,31	1	0
	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	144,37	119,62	12,78	10,64	11,76	4,16
	ABC _{última} (ng·h/ml)	766,82	652,95	89,73	75,20	71,01	28,44
	$t_{1/2}$ (h)	11,58	3,04	-	-	23,37	11,06

Como se observa en la Tabla 2, la concentración del compuesto del Ejemplo 1 en el plasma generalmente disminuye con el tiempo mientras que la concentración del compuesto de Fórmula Q en la que X es -N(CH₃)- e Y es -C(=O) o X es -N(H)- e Y es -C(=O)- se mantiene durante 8 horas.

Ejemplo 6: Actividad de SERT

Se mide la inhibición de la actividad del transporte de recaptación de serotonina (SERT) y la unión a SERT por 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-ol usando imipramina como referencia, usando los métodos descritos en el documento WO/2009/145900. Se encuentra que el compuesto tiene potente actividad inhibidora de SERT, similar a la del compuesto de Fórmula Q de ceto correspondiente.

Se mide la inhibición de la captación de serotonina en un ensayo de plaquetas humano, usando serotonina tritiada. Las plaquetas se diluyen en tampón KRH libre de Ca que contenía EDTA 0,5 mM, pH 7,4, y se añaden a muestras de control y de prueba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces, los tubos se equilibran en un baño de agua de 37 °C antes de la adición de sustrato. La reacción se detiene por filtración rápida a vacío después de una incubación de 15 minutos. Se determina la radiactividad atrapada sobre los filtros y se compara con los valores de control con el fin de determinar cualquier interacción del compuesto de prueba con la captación de serotonina. La K_T (afinidad de unión de serotonina tritiada) en este ensayo es 970 nM. La $V_{m\acute{a}x}$ (velocidad de transporte) es 25 pmol/min/mg de proteína. El compuesto de prueba tiene una K_i de 1,5 micromolar. En este ensayo, el control positivo, imipramina, tiene una K_i de 0,1 micromolar.

Usando citalopram tritiado como competidor se mide la inhibición de la unión a SERT. La fuente del receptor en este ensayo es membranas de plaquetas humanas. El radioligando es [³H]-citalopram, N-metilo (70-87 Ci/mmol). La concentración de ligando final es [0,7 nM]. Clomipramina - [1,0 μM] es un determinante no específico y el control positivo en imipramina. Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4), que contiene NaCl 120 mM y KCl 5 mM a 25 °C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida a vacío sobre filtros de fibra de vidrio. Se determina la radiactividad atrapada sobre los filtros usando espectrometría de centelleo líquido y se compara con valores de control con el fin de determinar cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de unión del transportador de la serotonina. La K_D (afinidad de unión de citalopram) en este ensayo es 2,5 nM y el $B_{m\acute{a}x}$ (número de receptor) es 425 fmol/mg de proteína. El compuesto de prueba tiene una K_i de 71 nM, en comparación con una K_i de 3 nM para el control positivo de imipramina.

Ejemplo 7: Hidrólisis del Ejemplo 4 en sangre completa de rata

Se mide la tasa de hidrólisis de 1-(4-fluoro-fenil)-4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H,7H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8-il)-butano-1-butanoato (o el compuesto del Ejemplo 4) en sangre completa de rata que contenía EDTA por incubación de la muestra con sangre completa de rata a la temperatura de 37 grados durante diversas veces, tomando muestras a intervalos cada cinco minutos, se miden la concentración restante de fármaco de partida y el éster hidrolizado por HPLC-EM después de la extracción de la sangre con acetonitrilo. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

	Concentración/μM						
	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min
Ejemplo 4	52,84	24,92	18,51	9,21	7,06	2,74	1,75
Ejemplo 1		8,43	12,02	13,42	19,21	24,66	33,31

Como puede apreciarse de la Tabla 3, el compuesto del Ejemplo 4 se escinde continuamente de nuevo al compuesto del Ejemplo 1 con la evidencia de concentración creciente del compuesto del Ejemplo 1 en la sangre durante 90 minutos.

Ejemplo 8: Prueba de sacudida de la cabeza inducida por DOI (DOI (R(-)-2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina) en ratones

DOI es un agonista de la familia de receptores de la serotonina 5-HT₂. Cuando se administra a ratones, produce un perfil de comportamiento asociado a frecuentes sacudidas de la cabeza. La frecuencia de estas sacudidas de la

cabeza durante un periodo de tiempo predeterminado puede tomarse como un cálculo estimado del agonismo del receptor de 5-HT₂ en el cerebro. En cambio, puede usarse este ensayo de comportamiento para determinar el antagonismo del receptor de 5-HT₂ en el cerebro administrando la DOI con o sin un antagonista y registrando la reducción en las sacudidas de la cabeza inducidas por DOI después de la administración del antagonista.

5 Se usa el método de Darmani et al., *Pharmacol Biochem Behav.* (1990) 36:901-906 con algunas modificaciones. Se inyecta HCl de (±)-DOI por vía subcutánea y los ratones se disponen inmediatamente en una jaula de plástico convencional. Se cuenta el número de sacudidas de la cabeza durante 6 min, empezando 1 min después de la administración de DOI. El compuesto del Ejemplo 1 se administra por vía oral 0,5 h antes de la inyección de DOI.
10 Los resultados se muestran en la Figura 1.

Como puede apreciarse en la Figura 1, la administración por vía oral del compuesto del Ejemplo 1 antes de DOI redujo significativamente y dependientemente de la dosis las sacudidas de la cabeza, indicativo de actividad como antagonista del receptor de 5-HT₂. La CI₅₀ del compuesto del Ejemplo 1 para reducir las sacudidas de la cabeza inducidas por DOI en este ensayo es 0,31 mg/kg.

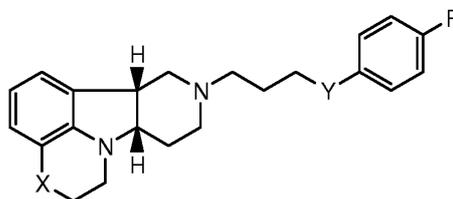
Ejemplo 9: Prueba de latencia de descenso

Los fármacos que antagonizan los receptores de dopamina en el cerebro ralentizan el comportamiento motor y pueden inducir un estado cataléptico. Esta actividad puede evaluarse en ratones usando una prueba de latencia de descenso simple. En esta prueba, los ratones se sujetan por la cola, y las patas delanteras de los roedores se ponen sobre una barra y sus patas traseras se ponen sobre la mesa. Entonces se mide el tiempo para que las patas delanteras descendan desde la barra. Se deja un máximo de 2 min, momento en el que el animal se quita de la barra y se devuelve a la jaula hogar. El compuesto del Ejemplo 1 o haloperidol (usado como control positivo) se
20 administra por vía oral 120 minutos antes de la primera prueba. Se realizan pruebas de latencia de descenso 120, 180, 240 y 360 minutos después de la administración del compuesto del Ejemplo 1 o haloperidol. Después de cada prueba, los ratones se devuelven a sus jaulas. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Como puede apreciarse en la Figura 2, la administración por vía oral del compuesto del Ejemplo 1 aumentó significativamente y dependientemente de la dosis la latencia de descenso, indicativo de actividad como antagonista del receptor de dopamina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

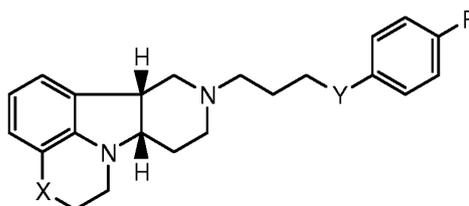
X es -N(H)- o -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)-;

o

X es -O- e Y es -C(H)(OH)-;

en forma libre o de sal y en forma sólida.

2. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

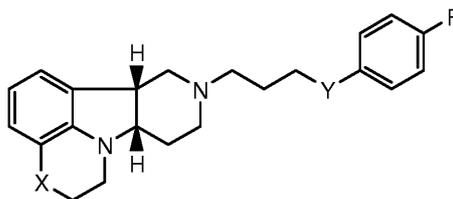
en la que:

X es -N(H)- o -N(CH₃)- e Y es -C(H)(OH)-;

o

X es -O- e Y es -C(H)(OH)-;

en forma libre o de sal, siempre y cuando el compuesto no se produzca en un mamífero por metabolismo del compuesto de Fórmula Q:



Fórmula Q

en la que

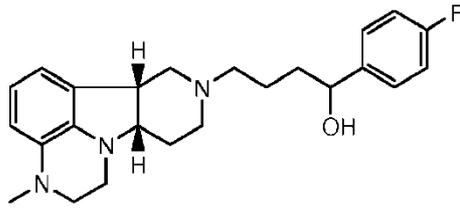
X es -N(H)- o -N(CH₃)- e Y es -C(=O)-;

X es -N(CH₃)- e Y es -O-; o

X es -O- e Y es -C(=O)-.

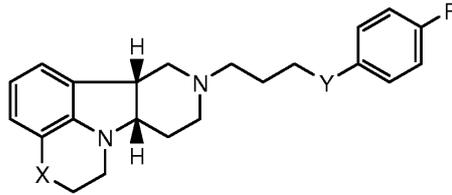
3. El compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho compuesto está en una forma de sal, por ejemplo, seleccionada del grupo que consiste en forma de sal de adición de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico; seleccionada preferentemente de forma de sal de adición de ácidos toluenosulfónico, fumárico y fosfórico.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde compuesto de Fórmula I es:



5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho compuesto está sustancialmente libre de un compuesto de Fórmula Q:

5



Fórmula Q

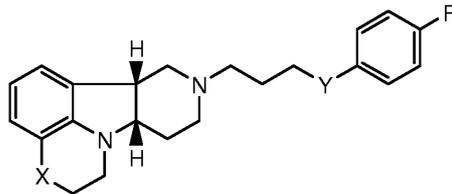
en la que

10

X es -N(H)- o -N(CH₃)- e Y es -C(=O)-;

X es -N(CH₃)- e Y es -O-; o

X es -O- e Y es -C(=O)-, preferentemente sustancialmente libre de un compuesto de



Fórmula Q

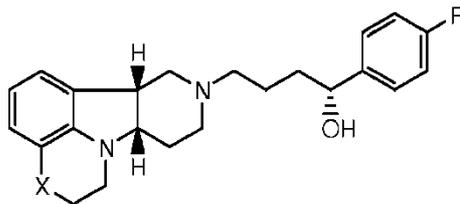
15

Fórmula Q:

en la que Y es -C(=O)- y/o X es -N(CH₃)-

20

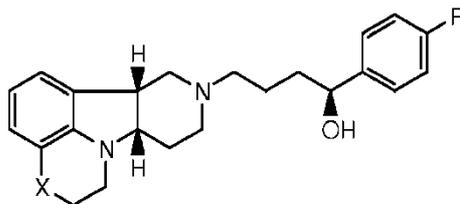
6. Un compuesto de Fórmula II-A:



en la que X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-, preferentemente X es -N(CH₃)-, en forma libre o de sal.

25

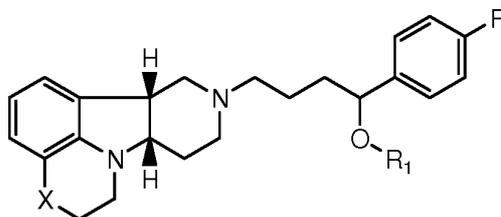
7. Un compuesto de Fórmula II-B:



30

en la que X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-, preferentemente X es -N(CH₃)-, en forma libre o de sal

8. Un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

5

en la que:

X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-, preferentemente X es -N(CH₃)-; y

10

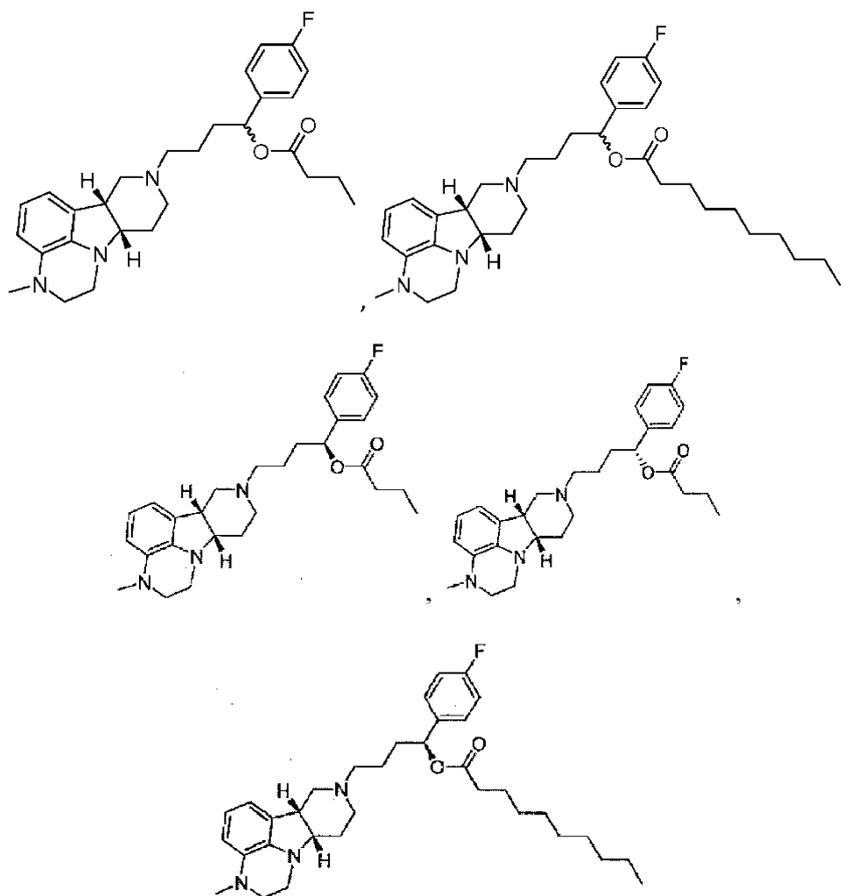
R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁), preferentemente dicho alquilo es una cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada y opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi), por ejemplo, R₁ es -C(O)-alquilo C₃, -C(O)-alquilo C₆, -C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ o -C(O)-alquilo C₁₅ y tal compuesto se hidroliza para formar el residuo de un ácido graso natural o no natural, saturado o insaturado,

15

por ejemplo, el compuesto se hidroliza para formar el compuesto de hidroxilo por una parte y ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico o ácido hexadecanoico por otra parte), en forma libre o de sal.

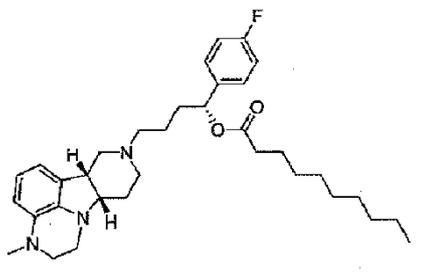
9. El compuesto según la reivindicación 8, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula III seleccionado del grupo que consiste en:

20



25

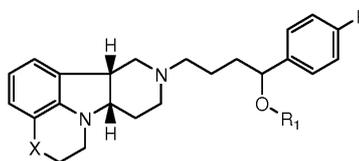
y



en forma libre o de sal.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéutico aceptables.

11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el compuesto es un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

en la que:

X es -N(CH₃)-, -N(H)- o -O-; y

R₁ es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁), preferentemente dicho alquilo es una cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada y opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi), por ejemplo, R₁ es -C(O)-alquilo C₃, -C(O)-alquilo C₆, -C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ o -C(O)-alquilo C₁₅ y tal compuesto se hidroliza para formar el residuo de un ácido graso natural o no natural, saturado o insaturado, por ejemplo, el compuesto se hidroliza para formar el compuesto de hidroxilo por una parte y ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico o ácido hexadecanoico por otra parte),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable en una matriz polimérica.

13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la matriz polimérica es una microesfera de poli(d,l-lactida-co-glicolida) biodegradable.

14. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 12 o 13, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en donde dicha composición está formulada para liberación controlada y/o sostenida del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 11-14 durante un periodo de aproximadamente 30 días, aproximadamente 60 días o aproximadamente 90 días.

16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde dicha composición está formulada para administración por inyección.

17. Una composición o un dispositivo que comprende (a) una cápsula de gelatina que contiene el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 10 u 11; (b) una pared multicapa superpuesta sobre la cápsula de gelatina que comprende, en orden hacia afuera desde la cápsula: (i) una capa de barrera, (ii) una capa expansible y (iii) una capa semipermeable; y (c) un orificio formado o que puede formarse a través de la pared.

18. Una composición o un dispositivo que comprende (a) dos o más capas, comprendiendo dichas dos o más capas una primera capa y una segunda capa, comprendiendo dicha primera capa el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, comprendiendo dicha segunda capa un polímero; (b) una pared externa que rodea dichas dos o más capas; y (c) un orificio en dicha pared externa.

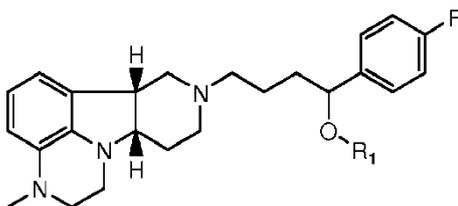
19. La composición según las reivindicaciones 17 o 18, en donde dicha composición está formulada para administración por vía oral.

5 20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-19 para su uso en un método de tratamiento o de profilaxis de un trastorno del sistema nervioso central o un trastorno que implica a serotonina 5-HT_{2A}, dopamina D2 y/o vía del transportador de la recaptación de serotonina (SERT), por ejemplo, trastorno seleccionado de un grupo que consiste en obesidad, ansiedad, depresión (por ejemplo, depresión refractaria y MDD), psicosis, esquizofrenia, trastornos del sueño (particularmente trastornos del sueño asociados a esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas y neurológicas), trastornos sexuales, migraña, afecciones asociadas a dolor cefálico, fobias sociales, inquietud en demencia (por ejemplo, inquietud en enfermedad de Alzheimer), inquietud en autismo y trastornos autísticos relacionados, y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

15 21. El compuesto en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 20, en donde dicho trastorno es un trastorno seleccionado de los siguientes: (i) psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, en un paciente que padece depresión; (2) depresión en un paciente que padece psicosis, por ejemplo, esquizofrenia; (3) trastornos del estado de ánimo asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson; y (4) trastornos del sueño asociados a psicosis, por ejemplo, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson.

20 22. El compuesto en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 20-21, en donde el trastorno es psicosis, esquizofrenia o depresión.

25 23. El compuesto en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en donde el compuesto es:



30 en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la que R1 es -C(O)-alquilo C₁₋₂₁ (por ejemplo, -C(O)-alquilo C₁₋₅, -C(O)-alquilo C₆₋₁₅ o -C(O)-alquilo C₁₆₋₂₁), preferentemente dicho alquilo es una cadena lineal, opcionalmente saturada o insaturada y opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi C₁₋₂₂ (por ejemplo, etoxi), por ejemplo, R1 es -C(O)-alquilo C₃, -C(O)-alquilo C₆, -C(O)-alquilo C₇, -C(O)-alquilo C₉, -C(O)-alquilo C₁₁, -C(O)-alquilo C₁₃ o -C(O)-alquilo C₁₅ y tal compuesto se hidroliza para formar el residuo de un ácido graso natural o no natural, saturado o insaturado, por ejemplo, el compuesto se hidroliza para formar el compuesto de hidroxilo por una parte y ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico o ácido hexadecanoico por otra parte.

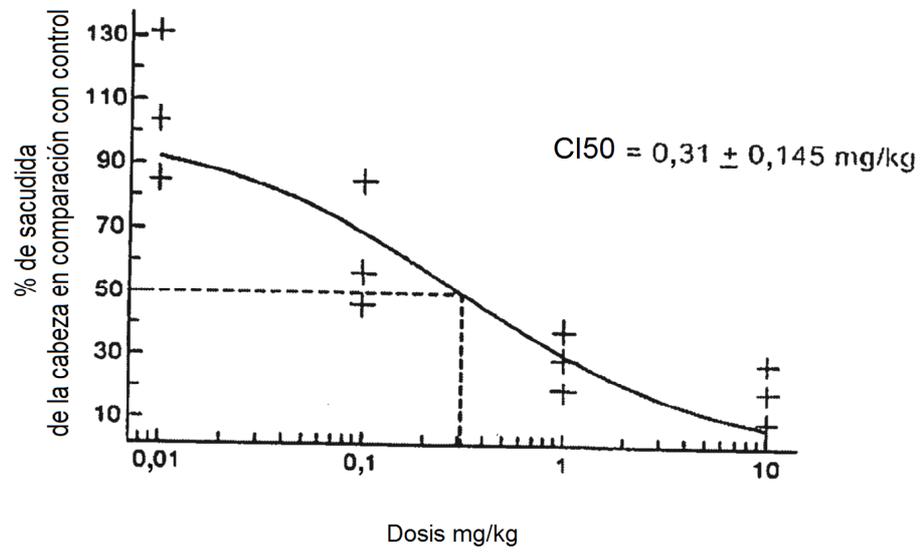
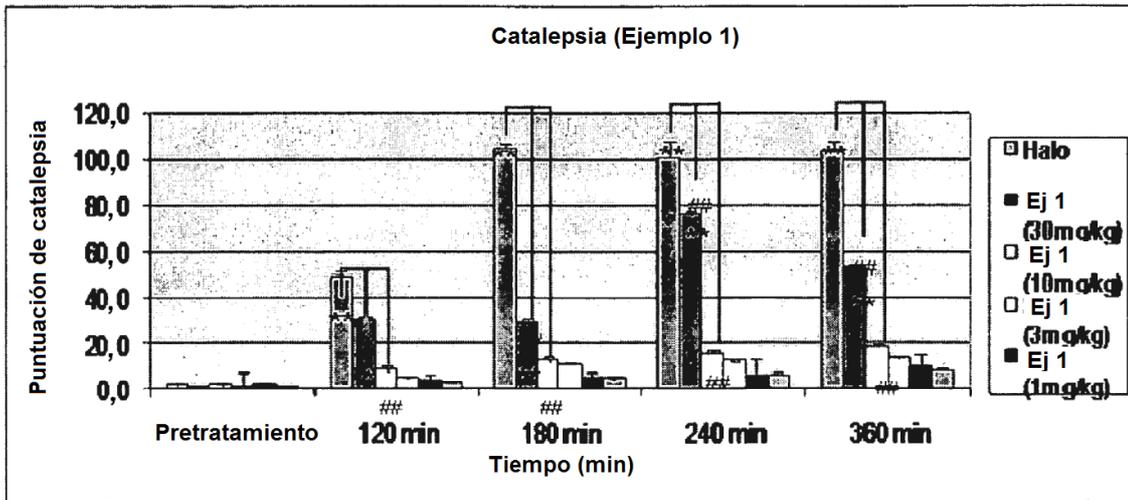


Figura 1



Los datos se presentan como media \pm EEM.

* y ** indican diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos con fármaco y el tratamiento con vehículo a niveles del 5 y 1 %, respectivamente.

y ## indican diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos con haloperidol y fármaco a niveles del 5 y 1 %, respectivamente.

Figura 2