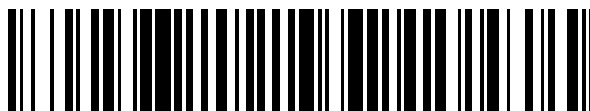


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 973**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/422** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2011 PCT/DK2011/050383**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12048710**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11776071 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2627328**

54 Título: **Combinaciones de agonistas del receptor de serotonina para el tratamiento de trastornos del movimiento**

30 Prioridad:

**01.06.2011 US 201161491945 P**  
**15.10.2010 DK 201070441**  
**15.10.2010 US 393545 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.02.2017**

73 Titular/es:

**CONTERA PHARMA APS (100.0%)**  
**Ole Maaløes Vej 3**  
**2200 Copenhagen N , DK**

72 Inventor/es:

**HANSEN, JOHN, BONDO y**  
**THOMSEN, MIKAEL, S.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 602 973 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

Combinaciones de agonistas del receptor de serotonina para el tratamiento de trastornos del movimiento.

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de agonistas de 5-HT<sub>1</sub> como compuestos, en composiciones farmacéuticas, y para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento relacionados con disfunciones neurológicas. La invención se refiere, en particular, al tratamiento de pacientes que padecen trastornos del movimiento relacionados con niveles de dopamina deteriorados en la sinapsis neuronal, tales como discinesia tardía, enfermedad de Parkinson y trastornos asociados a las mismas. También se proporcionan por la invención kits de partes que comprenden los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, así como métodos de preparación.

## 15 Antecedentes de la invención

Los trastornos del movimiento son un grupo de enfermedades que afectan a la capacidad para producir y controlar el movimiento del cuerpo, y comúnmente están asociados a trastornos o afecciones neurológicas asociadas a una disfunción neurológica. Los trastornos del movimiento pueden manifestarse a su vez en fluencia o velocidad de movimiento anormales, movimientos excesivos o involuntarios, o movimientos voluntarios lentos o ausentes. La acatisia por ejemplo, es un trastorno del movimiento caracterizado por sensaciones desagradables de inquietud "interior", malestar mental o disforia que se traduce en incapacidad de un paciente para estarse quieto o permanecer inmóvil. Los pacientes típicamente tienen movimiento inquieto, incluyendo mecerse con los pies y caminar en el mismo sitio cuando están en pie, entrecruzar y entrelazar las piernas, mecerse hacia atrás o hacia delante, o balanceo de una pierna sobre la otra al estar sentado. En casos severos, los pacientes aceleran y reducen el paso constantemente en un intento por aliviar la sensación de incomodidad, ya que la inquietud se siente desde que se levantan por la mañana hasta que se duermen por la noche. Algunos pacientes han descrito la sensación como una sensación de tensión interna y tormento o tortura química.

Otro ejemplo de un trastorno del movimiento es discinesia que se caracteriza por varios movimientos involuntarios, los cuales pueden afectar partes del cuerpo individuales o pueden volverse generalizados y severamente incapacitantes. La discinesia tardía es un ejemplo de discinesia que se caracteriza por movimientos sin propósito, repetitivos e involuntarios, tales como hacer muecas, sacar la lengua, tronido de labios, fruncimiento e inflamiento de los labios y rápido parpadeo de ojos. Los movimientos involuntarios de los dedos pueden parecer como si el paciente estuviera jugando con una guitarra o piano invisible.

Comúnmente, el trastorno o afección neurológica que causa el trastorno del movimiento está asociado a una disfunción de los ganglios basales. La disfunción puede ser idiopática, inducida por ciertos fármacos o infecciones, o causada por defectos genéticos.

El enfermedad de Parkinson (PD) es un ejemplo de un trastorno neurológico asociado a una disfunción de los ganglios basales. PD se traduce en trastornos del movimiento y se caracteriza por rigidez muscular, temblor, anomalías posturales, anomalías al andar, un alentamiento del movimiento físico (bradicinesia) y en casos extremos una pérdida de movimiento físico (acinesia). La enfermedad está causada por una muerte progresiva y degeneración de las neuronas de dopamina (DA) en la *substantia nigra* pars compacta y una regulación disfuncional de la neurotransmisión de dopamina. Para reemplazar la dopamina perdida, PD se trata actualmente con Levodopa (L-DOPA, un precursor de dopamina), con agonistas de dopamina u otros agentes que actúan aumentando la concentración de dopamina en la hendidura sináptica. PD es una enfermedad común y afecta al 1 % de las personas de más de 60 años de edad.

Desafortunadamente, el tratamiento de PD con L-DOPA comúnmente da origen a discinesia (movimientos voluntarios reducidos y presencia de movimientos involuntarios) en pacientes con PD avanzado con regulaciones deterioradas de los niveles de DA. El tipo específico de discinesia es llamado discinesia inducida por L-DOPA (LID) y es causado por excesivos niveles de dopamina en las sinapsis (Jenner: *Wat. Rev. Neurosci.* 2008; 9(9): 665-77; Del Sorbo y Albanese: *J Neurol.* 2008; 255 Suppl 4:32-41). Aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados con L-DOPA desarrollan LID, lo cual limita gravemente el tratamiento óptimo y reduce la calidad de vida.

Los trastornos del movimiento inducidos por terapia con fármacos también pueden estar relacionados con el tratamiento de otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Los ejemplos de éstas son discinesia tardía y

acatisia, las cuales se desarrollan comúnmente como un efecto secundario del tratamiento a largo plazo con neurolépticos, por ejemplo en pacientes que padecen, por ejemplo, esquizofrenia.

La discinesia tardía puede persistir después de la retirada del fármaco durante meses, años o puede incluso ser permanente. La prevención primaria de la discinesia tardía se logra usando la dosis eficaz más baja de un neuroléptico durante el tiempo más corto. Si la discinesia tardía es diagnosticada, la terapia con el fármaco causante es discontinuada. Ambos de estos enfoques causan dificultades para el uso terapéutico de neurolépticos.

Justo después de la introducción de los fármacos antipsicóticos en los años 50, la acatisia se reconoció como uno de los efectos adversos de inicio temprano más comunes e inquietantes. Los cálculos de la prevalencia de acatisia en personas tratadas con neurolépticos varían entre 20 % y 75 %, presentándose más frecuentemente en los primeros tres meses de tratamiento. La acatisia no sólo está relacionada con la administración aguda de un neuroléptico, sino también con un rápido aumento de dosis. Desafortunadamente, la acatisia puede ser difícil de distinguir de la agitación psicótica o ansiedad, especialmente si la persona describe una experiencia subjetiva de acatisia en cuanto a ser controlada por una fuerza exterior. Por lo tanto, la dosis del fármaco que causa el trastorno del movimiento puede incluso aumentarse más después de los síntomas de acatisia.

Los trastornos del movimiento son causados frecuentemente por una regulación alterada de la neurotransmisión de dopamina. La dopamina actúa al unirse a receptores de dopamina sinápticos D1, D2, D4 y D5, y la unión es controlada por la liberación regulada y la recaptación de dopamina. La regulación alterada de la liberación o la captación de dopamina puede traducirse en exceso de dopamina en las sinapsis, lo que conduce al desarrollo de trastornos del movimiento.

Como se ha mencionado anteriormente, PD es un ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a una regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina, la cual es causada por la degeneración progresiva de neuronas de dopamina. La discinesia tardía es otro ejemplo de un trastorno del movimiento asociado a la regulación disfuncional de neurotransmisión de dopamina. Los neurolépticos actúan principalmente en el sistema de dopamina y son fármacos que bloquean los receptores de dopamina D2, para evitar las afecciones asociadas a un aumento de los niveles de dopamina. Se ha sugerido que la discinesia tardía es resultado principalmente de la súper sensibilidad a dopamina inducida por neurolépticos en la ruta nigroestriada, siendo el receptor de dopamina D2 siendo el más afectado. Los neurolépticos más antiguos, los cuales tienen mayor afinidad para el sitio de unión a D2, están asociados a riesgos más altos de discinesia tardía.

La liberación y la recaptación de dopamina se regulan por varios neurotransmisores, incluyendo serotonina (5-HT). Otros neurotransmisores que regulan directa o indirectamente la neurotransmisión de dopamina son el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma aminobutírico (GABA) y el aminoácido excitador glutamato.

La serotonina actúa al unirse a diferentes receptores serotoninérgicos. Estos incluyen 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, y 5-HT7, para los cuales se han descubierto tanto agonistas como antagonistas. Los receptores de serotonina 5-HT1A, 5HT1 B, 5HT1 D, 5HT1E, 5-HT1 F se ubican tanto post-sinápticamente como pre-sinápticamente y en el cuerpo de la célula. La neurotransmisión de serotonina se regula por estos receptores y por mecanismos de recaptación (Filip y col. Pharmacol. Reports, 2009, 61, 761-777; Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157).

Se han investigado agonistas y antagonistas de algunos receptores serotoninérgicos para el tratamiento de algunos trastornos del movimiento. Varios agonistas de serotonina 5-HT1A han mostrado mejorar los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) asociados al tratamiento con neurolépticos y mejorar la cognición en pacientes que padecen esquizofrenia. (Newman-Tancredi: Current Opinión in Investigational Drugs, 2010, 11(7): 802-812).

Los moduladores de la neurotransmisión de serotonina (5-HT) han mostrado mejorar o prevenir LID. Un ejemplo de los mismos es sarizotan, que es un agonista de 5-HT1A y un antagonista del receptor de dopamina (Grégoire y col: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52). En un estudio fase 2A y en un estudio abierto, sarizotan redujo LID. Sin embargo, en varios estudios de fase 2b amplios no se pudieron demostrar efectos significativos de sarizotan en comparación con placebo. La falta de efectos se sugiere que es debida a la falta de eficacia del fármaco, o a un empeoramiento de los síntomas de Parkinson causados por los efectos antagonistas del receptor de dopamina del compuesto.

Los efectos de la bupiriona en la enfermedad de Parkinson se han estudiado en un estudio abierto pequeño (Ludwig

y col.: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4): 373-8). Se descubrió que las dosis (10-60 mg/día), que se usan normalmente para tratar pacientes que padecen ansiedad, no tuvieron ningún efecto sobre la enfermedad de Parkinson o discinesia. A dosis más altas (100 mg/día) se observó que la bupiriona redujo la discinesia pero con un empeoramiento significativo de los índices de incapacidad. Esto demostró que altas dosis de bupiriona podrían empeorar la acinesia asociada a enfermedad de Parkinson.

También se han sugerido métodos para tratar LID usando otros agonistas de 5-HT1A en el documento US 2007/0249621. Se ha mostrado además en un estudio de caso que la perospirona, que es un agonista de 5-HT1A, podría reducir el movimiento involuntario de un paciente que padece enfermedad de Huntington. (Roppongi y col: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31(1): 308-10).

Recientemente se ha demostrado que una combinación de un agonista de 5-HT1A y de 5-HT1 B aumentó la eficacia en la reducción de la discinesia inducida por L-DOPA que puede obtenerse en modelos animales (por ejemplo, Muñoz y col: Brain. 2008; 131(Pt 12): 3380-94; Muñoz y col.: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307). Los agonistas de 5-HT1 B tienen potencial para reducir LID por medio de varios mecanismos. Sin embargo, se han descubierto los receptores de 5-HT1 B en el corazón y se ha propuesto que los moduladores de estos receptores puedan estar implicados en el desarrollo de enfermedad cardíaca valvular y otros trastornos cardíacos asociados al uso de moduladores de receptores de serotonina y recaptación de serotonina (Elangbam y col: J Histochem Cytochem 53: 671-677, 2005).

El agonista de 5-HT1A y 5-HT1 B combinado eltoprazina [1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)piperazina también ha sido sugerido recientemente para el tratamiento de LID (documento WO2009/156380). La eltoprazina se calcula que es el equivalente en cuanto a activación de receptores de 5-HT1A y 5-HT1 B, y además tiene efectos antagonistas de 5-HT2C. Los efectos a largo plazo del uso del compuesto para el tratamiento son desconocidos.

Sin embargo, los agonistas de 5-HT1A dados a altas dosis pueden conducir al desarrollo de síndrome de serotonina o toxicidad por serotonina, una forma de envenenamiento. El síndrome o toxicidad está causado por una activación aumentada de los receptores de 5-HT1A y 5-HT2A. El síndrome de serotonina, por definición, es un grupo de síntomas que se presentan como cambios mentales, mala función del sistema nervioso autonómico, y quejas neuromusculares. Los pacientes pueden presentar confusión, agitación, diarrea, sudoración, escalofríos, hipertensión, fiebre, recuento de glóbulos blancos aumentado, falta de coordinación, aumento marcado en reflejos, movimientos musculares involuntarios, temblor, rigidez extrema, convulsiones e incluso coma. La gravedad de los cambios varía de leve a fatal. Debido a la gravedad del síndrome de serotonina, es por lo tanto importante mantener una baja exposición del agonista de 5-HT1A.

### Resumen de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

La presente invención se refiere al uso de agonistas de 5-HT1 para el tratamiento de trastornos del movimiento. La activación combinada de diferentes receptores serotoninérgicos puede llevar a un aumento sinérgico que influencia más eficazmente los niveles de dopamina en la sinapsis y conduce a un tratamiento eficaz de los trastornos del movimiento descritos en el presente documento. Además, ya que la combinación de diferentes agonistas de 5-HT1 proporcionada por la presente invención puede permitir una reducción en la dosis del agonista de 5-HT1A en comparación con tratamientos conocidos, la presente invención puede prevenir o reducir el riesgo de desarrollo de síndrome de serotonina y efectos adversos del tratamiento con agonistas de 5-HT1A.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden un compuesto, donde dicho compuesto es un agonista de dos o más de los receptores de serotonina seleccionados del grupo de receptores

- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D, y
- 5-HT1 F,

o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente comprende además un agonista de 5-HT1A o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender una combinación de dos o más compuestos donde al menos uno es a) un agonista del receptor 5-HT1A, y al menos otro compuesto b) que se selecciona de: un agonista de dos o más del grupo de receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F.

5

Por lo tanto, la presente divulgación puede referirse al tratamiento eficaz de trastornos del movimiento usando fármacos que son agonistas del receptor de serotonina 5-HT1A y fármacos que son ya sea agonistas de varios receptores de serotonina incluyendo los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o agonistas del receptor 5-HT1 D selectivos, o agonistas selectivos de los receptores 5-HT1 F.

10

De acuerdo con la presente divulgación, dicho compuesto puede ser un agonista combinado del receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, o un agonista combinado del receptor 5-HT1 B, el receptor 5-HT1 D y el receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable de todos los agonistas mencionados en el presente documento.

15

En otra realización de la presente divulgación, el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F que tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D que para el receptor 5-HT1 B, o que tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D que para los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 F.

20

En una realización preferida de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo de sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán o un derivado de los mismos.

25 En otra realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo de COL-144 (LY573144), LY334370, LY3448864, o un derivado de los mismos.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un agonista de 5-HT1A seleccionado del grupo de alnespirona, binspirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín y sarizotan o un derivado de los mismos, donde los agonistas de 5-HT1A buspirona y tandospirona o derivados de los mismos se prefieren particularmente.

30

En una realización de la presente divulgación, el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo de 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F, y se administra en dosis de 0,05-200 mg/día, preferiblemente en las escalas de 0,5 a 60 mg/día y aún más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 10 mg/día.

35

En una realización preferida de la presente divulgación, el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día y el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo de 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F y se administra a dosis de 0,1 mg/día a 60 mg/día, muy preferiblemente donde el agonista de 5-HT1A se administra en dosis de 0,5 mg/día a 30 mg/día y el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo de 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F y se administra en dosis de 0,5 mg/día a 10 mg/día.

40

45 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender además uno o más segundos principios activos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además uno o más agentes seleccionados del grupo de agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA o agonistas del receptor de dopamina o un derivado de los mismos.

50

Los trastornos del movimiento de acuerdo con la presente invención están asociados a niveles de dopamina sinápticos alterados, tales como por ejemplo trastornos seleccionados del grupo de acatisia, discinesia tardía y discinesia asociada a enfermedad de Parkinson, y en particular discinesia inducida por L-DOPA.

55

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse para administración parenteral, o para administración enteral tal como administración oral. Se pueden formular además para cruzar la barrera hematoencefálica.

La presente divulgación proporciona compuestos que son agonistas combinados de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o 5-HT1 F para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.

Métodos para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento que comprenden una o más etapas de administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o un compuesto como se define en el presente documento también son aspectos de la presente divulgación.

En una realización preferida de la presente divulgación, estos métodos pueden comprender además una etapa de administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de uno o más segundos principios activos, tales como un agonista de 5-HT1A.

Los agonistas de 5-HT1A usados en la presente invención pueden seleccionarse del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado de los mismos, donde se prefieren buspirona y tandospirona.

En una realización de uso en un método para el tratamiento de la presente invención, el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,05 mg/día a 500 mg/día, donde se prefieren las dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día, y se prefieren todavía más las dosis de 0,5 mg/día a 30 mg/día.

Los métodos de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender además etapas de administrar uno o más agentes seleccionados del grupo de agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA o agonistas de un receptor de dopamina o un derivado de los mismos.

La presente divulgación proporciona además kits de partes que comprenden la composición farmacéutica o compuesto como se define en el presente documento para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento mediante administración simultánea, secuencial o separada. Dichos kits pueden comprender además uno o más segundos principios activos, tales como un agonista de 5-HT1A por ejemplo seleccionado del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado de los mismos (donde se prefieren buspirona y tandospirona o derivados de los mismos), o un agente que aumenta la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA, agonistas del receptor de dopamina o un derivado de los mismos.

La presente invención proporciona además métodos para la preparación de una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

### Definiciones

Un "autorreceptor" como se denomina en el presente documento, es un receptor ubicado en una célula nerviosa pre-sináptica y sirve como una parte de un circuito de retroalimentación y transducción de señales. Es sensible a aquellos neurotransmisores u hormonas que son liberados por la neurona en cuya membrana se asienta el autorreceptor, y funciona para subregular la liberación de neurotransmisores en la sinapsis.

La expresión "barrera hematoencefálica" se refiere a las estrechas uniones selectivas entre células endoteliales en los capilares del SNC que restringen el paso de solutos al fluido cerebrospinal (CSF).

El término "agonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de unirse y activar un receptor. Por lo tanto, un agonista del receptor 5-HT1A (agonista de 5-HT1A) es capaz de unirse a y activar el receptor 5-HT1A. Un agonista del receptor 5-HT1 B (agonista de 5-HT1 B) es capaz de unirse a y activar el receptor 5-HT1 B. Un agonista del receptor 5-HT1 D (agonista de 5-HT1 D) es capaz de unirse a y activar el receptor 5-HT1 D. Un agonista del receptor 5-HT1 F (agonista de 5-HT1 F) es capaz de unirse a y activar al receptor 5-HT1 F. Dicho compuesto antagonista puede ser un agonista de varios tipos de receptores, y ser entonces capaz de unirse y activar varios tipos de receptores diferentes. Dicho compuesto agonista también puede ser un agonista selectivo que sólo se une y activa un tipo de receptor.

El término "antagonista" en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de inhibir el efecto de un agonista de receptor.

Los términos "dopamina", "DA" y "4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol" se refieren a un neurotransmisor de catecolamina

y una hormona. La dopamina es un precursor de adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) y activa los cinco tipos de receptores de dopamina - D1, D2, D3, D4 y D5 - y sus variantes.

Un "heterorreceptor" como se denomina en el presente documento, es un receptor que regula la síntesis y/o la liberación de mediadores distintos de su propio ligando. Los heterorreceptores son receptores presinápticos que responden a neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas liberadas de neuronas o células adyacentes.

Un "individuo" en necesidad, como se denomina en el presente documento, es un individuo que puede beneficiarse de la administración de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Dicho individuo puede padecer un trastorno del movimiento o estar en riesgo de padecer un trastorno del movimiento. El individuo puede ser cualquier ser humano, masculino o femenino, bebé, de edad media o anciano. El trastorno del movimiento que será tratado o prevenido en el individuo puede relacionarse con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos usados para tratar al individuo o si el individuo tiene o no un historial previo de padecimiento de enfermedades o trastornos que pudieran haber inducido trastornos del movimiento en el individuo.

"L-DOPA" o "3,4-dihidroxifenilalanina" es un precursor de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina). L-DOPA es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina por la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa (AADC), conocida también como DOPA descarboxilasa (DDC). L-DOPA se usa para el tratamiento de enfermedad de Parkinson.

Un "neurotransmisor" como se denomina en el presente documento, es una sustancia, que transmite señales de una neurona a una célula diana a través de una sinapsis neuronal.

Las expresiones "enfermedad de Parkinson", "Parkinson" y "PD" se refieren a un síndrome neurológico caracterizado por una deficiencia de dopamina, que resulta de cambios degenerativos, vasculares o inflamatorios en los ganglios basales de la sustancia negra. Este término se refiere también a un síndrome que simula la enfermedad de Parkinson, pero el cual puede o no ser causado por la enfermedad de Parkinson, tal como efectos secundarios tipo parkinsoniano causados por ciertos fármacos antipsicóticos. La enfermedad de Parkinson también se conoce como parálisis agitante y parálisis de agitación.

Los "agonistas parciales" en el presente contexto son compuestos capaces de unirse y activar un receptor dado, pero que tienen eficacia sólo parcial en el receptor con respecto a un agonista completo. Los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas cuando compitan con un agonista completo para ocupación de un receptor y produzcan una reducción neta en la activación del receptor en comparación con los efectos o activación observados con el agonista completo en solitario.

Los "agonistas selectivos" en el presente compuesto son compuestos que son selectivos y, por lo tanto, sólo se unen y activan un tipo de receptor. De esta manera, un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D sólo es selectivo para el receptor 5-HT1 D, y un agonista selectivo de 5-HT1 F es selectivo para el receptor 5-HT1 F.

El término "sinapsis" se refiere a un área de una neurona que permite que dicha neurona pase una señal eléctrica o química a otra célula. En una sinapsis, una membrana plasmática de la neurona que pasa señales (la neurona *pre-sináptica*) entra en cercana aposición con la membrana de la célula diana (*post-sináptica*).

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto incluye sales farmacéuticamente aceptables, que indican una sal que no es dañina para el paciente. Estas sales incluyen sales de adición con ácidos o básicas farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquilado. Un derivado farmacéuticamente aceptable incluye además ésteres y profármacos, u otros precursores de un compuesto que pueda ser metabolizado biológicamente en el compuesto activo, o formas de cristal de un compuesto.

Los términos "serotonina", "5-hidroxitriptamina" y "5-HT" se refieren a un neurotransmisor de amina fenólica producido a partir de triptófano por hidroxilación y descarboxilación en neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y las células de enterocromafina del tracto gastrointestinal. La serotonina es un precursor de melatonina.

El término "terminal" en el presente contexto se refiere a un terminal neuronal.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se usa en el presente documento se refiere

a una cantidad suficiente para curar, aliviar, prevenir, reducir el riesgo de, o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno dado y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz".

- 5 Los términos "tratamiento" y "tratar" como se usan en el presente documento, se refieren a la gestión y cuidado de un paciente para efectos de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada de la cual esté padeciendo el paciente, tal como administración del compuesto activo para los efectos de: mejorar o aliviar los síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, enfermedad o trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir la afección, enfermedad o trastorno, donde "prevenir" o "prevención" se debe entender que se refiere al manejo y cuidado de un paciente para efectos de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo del inicio de síntomas o complicaciones. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. El tratamiento de animales tales como ratones, ratas, perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos está, sin embargo, también dentro del alcance de la presente invención. Los
- 10 pacientes a tratar de acuerdo con la presente invención pueden ser de varias edades.

Un "triptano" en el presente contexto es un compuesto parte de una familia de fármacos a base de triptamina usados como medicamento abortivo en el tratamiento de migrañas y cefaleas en racimo. Los triptanos son agonistas de los receptores de serotonina 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1E y/o 5-HT1 F, y pueden ser o podrían no ser agonistas

20 selectivos de uno o más de los receptores de serotonina 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1E y/o 5-HT1 F.

### Descripción de las figuras

Figura 1: Efecto de la combinación de buspirona y zolmitriptán en movimientos involuntarios anormales inducidos por L-DOPA (AIM) en ratas (AIM totales = suma de calificaciones para AIM locomotriz (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) y orolingual (OL)). Los asteriscos (\*\*) indican efectos de  $P < 0,01$  en comparación con vehículo calculados a partir del uso de la prueba de ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey en cada punto de tiempo. Los rombos representan ratas a las que se les administró vehículo únicamente, los cuadrados de color negro representan ratas a las que se les administró 1 mg/kg/día de buspirona, los triángulos representan ratas a las que se les administró 10 mg/kg/día de zolmitriptán, los círculos de color negro representan ratas a las que se les administraron 3 mg/kg/día de zolmitriptán en combinación con 1 mg/kg/día de buspirona y los cuadrados de color blanco representan ratas a las que se les administró 10 mg/kg/día de zolmitriptán en combinación con 1 mg/kg/día de buspirona. Los resultados demuestran que un uso combinado de buspirona (un agonista de 5-HT1A) y zolmitriptán (un agonista combinado del receptor 5-HT1 B/5-HT1 D que tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor de receptores 5-HT1 D en comparación con los receptores de 5-HT1 B) tiene potencia para reducir AIM significativamente en comparación con el uso de buspirona o zolmitriptán en solitario.

25

30

35

Figura 2: Efecto de zolmitriptán (3 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg) en coordinación de ratas Sprague-Dawley (SD) en la prueba Rotarod (varilla giratoria). Los asteriscos (\*\*) representan el efecto de  $P < 0,01$  cuando se comparan con vehículo, calculados por el uso de la prueba de ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey. La primera columna desde la izquierda representa ratas a las que se les administró vehículo únicamente, la columna central representa ratas a las que se les administró pentobarbital y la columna a partir de la izquierda representa ratas a las que se les administró una combinación de zolmitriptán (3 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg). Los resultados demuestran que la combinación de zolmitriptán (3 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg) no induce significativamente sedación.

40

45

Figura 3: Efecto de zolmitriptán (3 mg/kg) + buspirona (1 mg/kg) en distancia de movimiento total de ratas sin tratar en la prueba en campo abierto. Los asteriscos (\*\*) representan los efectos de  $P < 0,01$  cuando se comparan con vehículo, calculado mediante el uso de la prueba ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey. La primera columna desde la izquierda representa ratas a las que se les administró vehículo únicamente, la columna central representa ratas a las que se les administró pentobarbital, y la última columna desde la izquierda representa ratas a las que se les administró una combinación de zolmitriptán (3 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg). Los resultados demuestran que la combinación de zolmitriptán (3 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg) no induce significativamente sedación.

50

Figura 4: Efecto de la combinación de buspirona y zolmitriptán en movimientos involuntarios anormales inducidos por L-DOPA (AIM) en ratas (AIM totales = suma de calificaciones para AIM locomotriz (LO) oraxial (AX), de extremidad (LI) y orolingual (OL)). Los asteriscos (\*\*) representan los efectos de  $P < 0,01$  en comparación con vehículo calculados mediante el uso de la prueba ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey en cada punto de tiempo. Se administró zolmitriptán 35 minutos antes que L-DOPA mientras que la buspirona se administró 30

55



minutos antes que L-DOPA. Los rombos representan ratas a las que se les administró vehículo únicamente, el cuadrado de color negro representa ratas a las que se les administró 0,5 mg/kg de buspirona, los triángulos representan ratas a las que se les administraron 3 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 0,5 mg/kg de buspirona, los círculos de color negro representan ratas a las que se les administraron 10 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 0,5 mg/kg de buspirona y los cuadrados de color blanco representan ratas a las que se les administraron 10 mg/kg de zolmitriptán en combinación con 1 mg/kg de buspirona. Las curvas muestran diferentes tratamientos: buspirona (0,5 mg/kg); buspirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (3 mg/kg); buspirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg) y buspirona (1 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg).

## 10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de combinaciones de compuestos que son capaces de modular neurotransmisión de dopamina a través de activaciones de receptores de serotonina. Más específicamente, la presente invención se refiere a combinaciones de compuestos que actúan como agonistas del receptor de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y compuestos que son agonistas de varios receptores de serotonina incluyendo receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>.

### Receptores de 5-HT<sub>1</sub>

Serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es un neurotransmisor que tiene importantes funciones en el sistema nervioso central de los humanos y animales. Se ha encontrado que la serotonina regula estado de ánimo, apetito, sueño, contracción muscular y algunas funciones cognitivas incluyendo memoria y aprendizaje. La serotonina actúa al unirse a diferentes receptores serotoninérgicos, conocidos también como receptores de 5-HT. Estos son un grupo de receptores acoplados a proteína G (GPCR) y canales iónicos regulados por ligandos (LGIC) que se encuentran en los sistemas nervioso central y periférico. Los receptores de 5-HT incluyen los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> para los cuales se han encontrado tanto agonistas como antagonistas.

Los receptores 5-HT<sub>1</sub> son una subfamilia de receptores de 5-HT que incluyen a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, los cuales son receptores acoplados a proteína G (GPCR) que median la neurotransmisión inhibitoria. Estos se ubican post-sinápticamente, pre-sinápticamente y en el cuerpo celular de las neuronas en la corteza cerebral, hipocampo, septo, amígdala, núcleos del rafe, ganglios basales y tálamo. Debido a sus papeles inhibitorios en la neurotransmisión, los receptores 5-HT<sub>1</sub> juegan un papel importante en la regulación de liberación de dopamina.

Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se distribuyen ampliamente en el SNC. Se ubican principalmente en el hipocampo, cortezas entorrinal y cingulada, septo lateral y núcleos del rafe mesencefálico. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> están implicados en comportamiento motor, comportamiento copulatorio, percepción de dolor, comportamiento emocional y procesos cognitivos. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> son autorreceptores en los núcleos del rafe donde se ubican en los cuerpos celulares o dendritas de neuronas 5-HT, o son receptores post-sinápticos. En general, la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> reduce la liberación de neurotransmisores tales como 5-HT y el aminoácido excitatorio glutamato, lo cual lleva además a cambios en la liberación de dopamina.

El receptor 5-HT<sub>1B</sub> es expresado altamente en los ganglios basales y en la corteza frontal. Funcionan como autorreceptores en los terminales de neuronas 5-HT inhibiendo la liberación de 5-HT, o como heterorreceptores terminales en neuronas de ácido gamma-aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh) y glutamato donde controlan la liberación de estos neurotransmisores.

El receptor 5-HT<sub>1D</sub> está presente tanto pre-sinápticamente como post-sinápticamente en el SNC y en la periferia. La expresión más alta de receptores 5-HT<sub>1D</sub> en el cerebro de rata se ha encontrado en los ganglios basales (particularmente en la *substantia nigra*, glóbulo pálido y putamen caudado), el hipocampo y la corteza, aunque están en el cerebro humano en los ganglios basales (la sustancia negra, globo pálido), el cerebro medio (la materia gris periacueductal) y la médula espinal. Los receptores 5-HT<sub>1D</sub> son autorreceptores en los terminales de neuronas 5-HT (inhiben la liberación de 5-HT) o heterorreceptores terminales en neuronas de ácido gamma-aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh) y glutamato (controlan la liberación de estos neurotransmisores). Los receptores 5-HT<sub>1D</sub> han sido descritos como implicados en percepciones de dolor y se han desarrollado agonistas de 5-HT<sub>1D</sub> como tratamiento para la migraña.

El receptor 5-HT<sub>1F</sub> se ha encontrado en varias áreas del SNC (los núcleos del rafe dorsal, hipocampo, cortezas

cingulada y entorrinal, claustró, núcleo caudado y tallo cerebral) y - en base a la ubicación - se sugiere que funciona como un autorreceptor. Los triptanos muestran alta afinidad para los receptores 5-HT1 F.

Los ganglios basales son un grupo de núcleos en el cerebro que están conectados a corteza cerebral, tálamo y otras áreas del cerebro. Los ganglios basales están asociados a una variedad de funciones, incluyendo control motor. El estriato es la parte más grande de los ganglios basales, y recibe entrada de muchas partes del cerebro, pero envía salida sólo a otras partes de los ganglios basales. El pálido recibe la entrada más importante del estriato, y envía salida inhibitoria a varias áreas relacionadas con el movimiento de la corteza. La *substantia nigra* (sustancia negra) es una parte importante de los ganglios basales y se divide en dos partes. La *substantia nigra pars reticulada* recibe entrada de otras áreas del cerebro, mientras que la *substantia nigra pars compacta* proporciona dopamina al cuerpo estriado. Por lo tanto, la *substantia nigra pars compacta* juega un papel importante en la neurotransmisión de dopamina y su función más prominente es el control motor.

Los receptores 5-HT1 son particularmente importantes en la regulación de PD y trastornos del movimiento asociados. En PD progresivo existe una pérdida degenerativa extensa de las neuronas DA en sustancia negra. La transformación de L-DOPA en dopamina tiene lugar en las neuronas de dopamina restantes y en las neuronas 5-HT (serotonina), las cuales han mostrado ser capaces de metabolizar L-DOPA en dopamina y almacenar y liberar dopamina. Sin embargo, las neuronas de serotonina carecen de un mecanismo de control de retroalimentación pre-sináptica para la liberación de dopamina, tal como el transportador de dopamina y el auto-receptor de D2 y son por lo tanto incapaces de regular la liberación de dopamina de una manera normal. Esto conduce a niveles deteriorados de DA en la sinapsis y a trastornos del movimiento.

#### Agonistas de 5-HT1

La presente divulgación se refiere a una combinación de agonistas de 5-HT1 para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento, por ejemplo tales como trastornos del movimiento asociados a la regulación de DA alterada o deteriorada.

Los efectos combinados de un agonista de 5-HT1A y a) un agonista de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D, y 5-HT1 F o b) un agonista del receptor 5-HT1 D selectivo, o c) un agonista selectivo de un receptor 5-HT1 F llevan a una supresión efectiva de la neurotransmisión DA excesiva, que mejora o trata trastornos del movimiento, tales como, por ejemplo, LID.

La presente divulgación se refiere a compuestos que son a) agonistas de dos o más del grupo de receptores de serotonina

- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D,
- 5-HT1 F

(un agonista combinado), o b) un agonista selectivo de 5-HT1 D, o c) agonistas selectivos del receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estos agonistas pueden ser compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 D, por lo tanto, agonistas combinados del receptor 5-HT1 B y receptor 5-HT1 D. Estos agonistas pueden ser además compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1 F, por lo tanto agonistas para el receptor 5-HT1 F, o los agonistas pueden ser además compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1 D, tales como agonistas selectivos del receptor 5-HT1 D. Estos agonistas pueden ser además compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1B, receptor 5-HT1 D y receptor 5-HT1 F, por lo tanto un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F. También son parte importante de la presente invención derivados farmacéuticamente aceptables de agonistas combinados de 5-HT1 B y 5-HT1 D, y/o agonistas de 5-HT1 F.

En una realización de la presente divulgación, el agonista de 5-HT1 de la presente invención es un compuesto que es un agonista combinado de los dos o más de los receptores de serotonina

- 5-HT1A,
- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D
- 5-HT1 F.

Dichos agonistas pueden ser compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 B, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 D, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 F, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 D, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 F, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A y al receptor 5-HT1 D y al receptor 5-HT1 F, o compuestos que se unen y activan el receptor 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D y a los receptores 5-HT1 F.

Ciertos agonistas del receptor 5-HT1 B/5-HT1 D mixtos han sido desarrollados, y un subgrupo de agonistas del receptor 5-HT1 B/5-HT1 D se denominan colectivamente "los triptanos". Los triptanos han sido desarrollados como medicamento para el tratamiento de migraña y se han usado para terapia durante más de una década. Estos compuestos incluyen sumatriptán, zolmitriptán, rizatripan, naratripan, almotriptán, frovatriptán y eletriptán. Además de sus efectos en los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D, algunos "triptanos" se unen a y activan receptores 5-HT1 F y otros receptores 5-HT.

El agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en sumatriptán (1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metilmetansulfonamida), zolmitriptán ((S)-4-((3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]metil)-1,3-oxazolidin-2-ona), rizatripan (N,N-dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina), naratripan (N-metil-2-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]etansulfonamida), almotriptán (N,N-dimetil-2-[5-(pirrolidin-1-ilsulfonilmetil)-1H-indol-3-il]-etanamina), frovatriptán ((+)-(R)-3-metilamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol) y eletriptán ((R)-3-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida el agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F se selecciona de rizatriptán, naratriptán, zolmitriptán y frovatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida de la presente invención, el agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F se selecciona de zolmitriptán y frovatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que son capaces de unirse y activar varios receptores 5-HT, pueden tener diferentes afinidades y/o diferentes eficacias de activación de receptor para diferentes receptores 5-HT1, donde afinidad se refiere al número y tamaño de fuerzas intermoleculares entre un ligando y su receptor, y al tipo de residencia de un ligando en su sitio de unión a receptor, y eficacia de activación de receptor se refiere a la capacidad del compuesto para producir una respuesta biológica después de unirse al receptor diana y a la magnitud cuantitativa de esta respuesta. Estas diferencias en afinidad y eficacia de activación del receptor pueden determinarse por estudios de unión/activación de receptor que son convencionales en la técnica, por ejemplo al generar valores  $EC_{50}$  y  $E_{max}$  para estimulación de la unión a [ $^{35}$ S]-GTP $\gamma$ S en células que expresen uno o varios tipos de receptores 5-HT1 como se menciona en el presente documento, o en tejidos que expresan los diferentes tipos de receptores 5-HT. Alta afinidad significa que una concentración más baja de un compuesto se requiere para obtener una unión de 50 % de los receptores en comparación con compuestos que tienen afinidad más baja; alta eficacia de activación de receptor significa que una concentración más baja del compuesto se requiere para obtener una respuesta de activación de 50 % (bajo valor  $EC_{50}$ ), en comparación con compuestos que tienen afinidad y/o eficacia de actividad de receptor más bajas (valore  $EC_{50}$  más alto).

La propiedad de diferente afinidad y/o eficacia de activación de receptor para los receptores 5-HT1 se puede usar para el tratamiento, ya que las respuestas de diferentes receptores son modificadas cuando las dosis administradas del compuesto se varían. En una realización de la presente invención, los compuestos que son agonistas combinados de la presente invención tienen afinidades y/o eficacias de activación de receptor diferentes para dos o más de los receptores seleccionados de los receptores de serotonina 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F. En otra realización, los compuestos que son agonistas combinados de la presente invención tienen diferentes afinidades y/o eficacias de activación de receptor para dos o más de los receptores seleccionados de receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, un compuesto que es un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 B en comparación con los receptores 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un compuesto que es un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D en comparación con los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 F, o un compuesto que es un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 F en comparación con los receptores 5-HT1 B y 5-HT1

D.

En una realización de la presente invención, el compuesto que es un agonista combinado del receptor 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F tiene un valor  $EC_{50}$  para el receptor 5-HT1 D que es menor que el valor  $EC_{50}$  para el receptor 5-HT1 B, tal como en el intervalo del 0-99 % del valor  $EC_{50}$  para el receptor 5-HT1 B, por ejemplo menos del 99 % tal como menos del 85 %, tal como menos del 70 %, tal como menos del 60 %, tal como menos del 50 %, tal como menos del 40 %, tal como menos del 30 %, tal como menos del 20 %, tal como menos del 1%, tal como menos del 0,01% del valor  $EC_{50}$  para el receptor 5-HT1 B o menos.

10 La potencia de activación de receptor de los compuestos que son agonistas del receptor 5-HT1 de la presente invención también se puede medir en valores  $p(A_{50})$  que es un método convencional para determinar la eficacia de activación de receptor de un agonista. En otra realización de la presente invención, el compuesto que es un agonista combinado de los compuestos receptores 5-HT1B, 5-HT1 D y/o el receptor 5-HT1 F puede tener diferencia en el valor  $p(A_{50})$  para los diferentes receptores. Por ejemplo, tal diferencia puede estar en el intervalo de 1 a 5, tal como 1 a 2, o tal como 2 a 3 o tal como 3 a 4, o tal como 4 a 5 o más.

En una realización preferida de la presente divulgación, la diferencia entre el  $p(A_{50})$  del receptor 5-HT1 D y el  $p(A_{50})$  del 5-HT1 B está en el intervalo de 1 a 5.

20 Los compuestos que tienen mayor eficacia de activación de receptor para el receptor 5-HT1 D que para el receptor 5-HT1 B o los receptores 5-HT1 F se prefieren de acuerdo con la presente invención. De esta manera, en una realización preferida de la presente invención, el compuesto es zolmitriptán, eletriptán y rizatripan o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las composiciones farmacéuticas como se desvela en el presente documento pueden comprender un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y pueden comprender opcionalmente además un agonista del receptor 5-HT1A.

En una realización de la presente divulgación, el agonista de los receptores 5-HT1 F se selecciona del grupo de  
 30 COL-144 (lasmiditan), LY573144: 2,4,6-trifluoro-N-(6-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]piridin-2il]benzamida), LY334370 (4-fluoro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il]benzamida) y LY344864 (N-(6-dimetilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazol-3-il)-4-fluorobenzamida) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente divulgación se refiere además a agonistas del receptor de serotonina 5-HT1A (agonistas de 5-HT1A).  
 35 Dichos agonistas de 5-HT1A pueden ser agonistas parciales o pueden no ser agonistas parciales del receptor 5-HT1A. Los agonistas de 5-HT1A pueden seleccionarse del grupo que consiste en alnespirona ((+)-4-dihidro-2H-cromen-3-il-propilamino]butil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), binospirona (8-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamino)etil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), buspirona (8-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]-8-azaespiro[4,5]decano-7,9-diona), gepirona (4,4-dimetil-1-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]piperidina-2,6-diona),  
 40 ipsapirona (9,9-dioxo-8-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)butil]-9λ6-tia-8-azabicyclo[4,3,0]nona-1,3,5-trien-7-ona), perospirona (3aR, 7aS)-2-[4-[4-(1,2-bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]butil]hexahidro-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona, tandospirona ((1R,2R,6S,7S)-4-[4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-4-azatriciclo[5,2,1,02,6]decano-3,5-diona), befiradol (F-13,640) (3-cloro-4-fluorofenil-[4-fluoro-4-[(5-metilpiridin-2-il)metilamino]metil]piperidin-1-il]metanona, repinotan ((R)-(-)-2-[4-[(croman-2-ilmetil)-amino]-butil]-1,1-dioxo-benzo[d] isotiazolona), piclozotan (3-cloro-4-[4-(2-piridinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]butil]-1,4-benzoxazepin-5(4H)-ona), osemozotan (5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ilmetil]amino]propoxi)-1,3-benzodioxol), flesinoxan (4-fluoro-N-[2-[4-[(3S)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-8-il]piperazin-1-il]etil]benzamida), flibanserina (1-(2-{4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}etil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona), sarizotan (EMD-128,130) (1-[(2R)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-N-[(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il]metil]metanamina) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En una realización de la presente invención, el agonista de 5-HT1A es un agonista parcial del receptor 5-HT1A.

En una realización preferida de la presente invención, el agonista de 5-HT1A es buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En una realización de la presente invención incluso más preferida, el agonista de 5-HT1A es buspirona o tandospirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la presente divulgación, un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D o un derivado

farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se usa sumatriptán en combinación con alnespirona, o se usa sumatriptán en combinación con binospirona, o se usa sumatriptán en combinación con buspirona, o se usa sumatriptán en combinación con gepirona, o se usa sumatriptán en combinación con tandospirona, o se usa sumatriptán en combinación con perospirona, o se usa sumatriptán en combinación con befiradol, o se usa sumatriptán en combinación con repinotan, o se usa sumatriptán en combinación con piclozotan, o se usa sumatriptán en combinación con osemozotan, o se usa sumatriptán en combinación con flesinoxan, o se usa sumatriptán en combinación con flibanserina, o se usa sumatriptán en combinación con sarizotan, o se usa zolmitriptán en combinación con alnespirona, o se usa zolmitriptán en combinación con binospirona, o se usa zolmitriptán en combinación con buspirona, o se usa zolmitriptán en combinación con gepirona, o se usa zolmitriptán en combinación con perospirona, o se usa zolmitriptán en combinación con tandospirona, o se usa zolmitriptán en combinación con befiradol, o se usa zolmitriptán en combinación con repinotan, o se usa zolmitriptán en combinación con piclozotan, o se usa zolmitriptán en combinación con osemozotan, o se usa zolmitriptán en combinación con flesinoxan, o se usa zolmitriptán en combinación con flibanserina, o se usa zolmitriptán en combinación con sarizotan, o se usa rizatripan en combinación con alnespirona, o se usa rizatripan en combinación con binospirona, o se usa rizatripan en combinación con buspirona, o se usa rizatripan en combinación con gepirona, o se usa rizatripan en combinación con tandospirona, o se usa rizatripan en combinación con perospirona, o se usa rizatripan en combinación con befiradol, o se usa rizatripan en combinación con repinotan, o se usa rizatripan en combinación con piclozotan, o se usa rizatripan en combinación con osemozotan, o se usa rizatripan en combinación con flesinoxan, o se usa rizatripan en combinación con flibanserina, o se usa rizatripan en combinación con sarizotan, o se usa naratripan en combinación con alnespirona, o se usa naratripan en combinación con binospirona, o se usa naratripan en combinación con buspirona, o se usa naratripan en combinación con gepirona, o se usa naratripan en combinación con tandospirona, o se usa naratripan en combinación con perospirona, o se usa naratripan en combinación con befiradol, o se usa naratripan en combinación con repinotan, o se usa naratripan en combinación con piclozotan, o se usa naratripan en combinación con osemozotan, o se usa naratripan en combinación con flesinoxan, o se usa naratripan en combinación con flibanserina, o se usa naratripan en combinación con sarizotan, o se usa almotriptán en combinación con alnespirona, o se usa almotriptán en combinación con binospirona, o se usa almotriptán en combinación con buspirona, o se usa almotriptán en combinación con gepirona, o se usa almotriptán en combinación con tandospirona, o se usa almotriptán en combinación con perospirona, o se usa almotriptán en combinación con befiradol, o se usa almotriptán en combinación con repinotan, o se usa almotriptán en combinación con piclozotan, o se usa almotriptán en combinación con osemozotan, o se usa almotriptán en combinación con flesinoxan, o se usa almotriptán en combinación con flibanserina, o se usa almotriptán en combinación con sarizotan, o se usa frovatriptán en combinación con alnespirona, o se usa frovatriptán en combinación con binospirona, o se usa frovatriptán en combinación con buspirona, o se usa frovatriptán en combinación con gepirona, o se usa frovatriptán en combinación con tandospirona, o se usa frovatriptán en combinación con befiradol, o se usa frovatriptán en combinación con repinotan, o se usa frovatriptán en combinación con piclozotan, o se usa frovatriptán en combinación con osemozotan, o se usa frovatriptán en combinación con flesinoxan, o se usa frovatriptán en combinación con flibanserina, o se usa frovatriptán en combinación con sarizotan, o se usa eletriptán en combinación con alnespirona, o se usa eletriptán en combinación con binospirona, o se usa eletriptán en combinación con buspirona, o se usa eletriptán en combinación con gepirona, o se usa eletriptán en combinación con tandospirona, o se usa eletriptán en combinación con befiradol, o se usa eletriptán en combinación con repinotan, o se usa eletriptán en combinación con piclozotan, o se usa eletriptán en combinación con osemozotan, o se usa eletriptán en combinación con flesinoxan, o se usa eletriptán en combinación con flibanserina, o se usa eletriptán en combinación con sarizotan.

En una realización más preferida de la presente invención, el agonista combinado de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub> y 5-HT<sub>1 D</sub> se selecciona del grupo de zolmitriptán y frovatriptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> se selecciona de buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Incluso más preferiblemente, el compuesto agonista combinado de los receptores 5-HT<sub>1 B</sub> y 5-HT<sub>1 D</sub> es zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y el agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> es buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la presente divulgación, un agonista del receptor 5-HT<sub>1 F</sub> o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Dichos agonistas del

receptor 5-HT1 F pueden seleccionarse del grupo de COL-144 (también llamado LY573144 o lasmiditan), LY334370 o LY344864.

- De acuerdo con la presente divulgación, un agonista del receptor 5-HT1 F o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un agonista del receptor 5-HT1A o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, de acuerdo con la presente divulgación, COL-144 se usa en combinación con alnespirona, o COL-144 (lasmiditan) se usa en combinación con alnespirona, o COL-144 (lasmiditan) se usa en combinación con binospirona, o COL-144 se usa en combinación con buspirona, o COL-144 se usa en combinación con gepirona, o COL-144 se usa en combinación con ipsapirona, o COL-144 se usa en combinación con perospirona, o COL-144 se usa en combinación con tandospirona, o COL-144 se usa en combinación con befiradol, o COL-144 se usa en combinación con repinotan, o COL-144 se usa en combinación con piclozotan, o COL-144 se usa en combinación con osemozotan, o COL-144 se usa en combinación con flesinoxan, o COL-144 se usa en combinación con flibanserina, o COL-144 se usa en combinación con sarizotan, o LY573144 se usa en combinación con alnespirona, o LY573144 se usa en combinación con binospirona, o LY573144 se usa en combinación con buspirona, o LY573144 se usa en combinación con gepirona, o COL-144 se usa en combinación con ipsapirona, o LY573144 se usa en combinación con perospirona, o LY573144 se usa en combinación con tandospirona, o LY573144 se usa en combinación con befiradol, o LY573144 se usa en combinación con repinotan, o LY573144 se usa en combinación con piclozotan, o LY573144 se usa en combinación con osemozotan, o LY573144 se usa en combinación con flesinoxan, o LY573144 se usa en combinación con flibanserina, o LY573144 se usa en combinación con sarizotan, o LY334370 se usa en combinación con alnespirona, o LY334370 se usa en combinación con binospirona, o LY334370 se usa en combinación con buspirona, o LY334370 se usa en combinación con gepirona, o LY334370 se usa en combinación con ipsapirona, o LY334370 se usa en combinación con perospirona, o LY334370 se usa en combinación con tandospirona, o LY334370 se usa en combinación con befiradol, o LY334370 se usa en combinación con repinotan, o LY334370 se usa en combinación con piclozotan, o LY334370 se usa en combinación con osemozotan, o LY334370 se usa en combinación con flesinoxan, o LY334370 se usa en combinación con flibanserina, o LY344864 se usa en combinación con alnespirona, o LY344864 se usa en combinación con binospirona, o LY344864 se usa en combinación con buspirona, o LY344864 se usa en combinación con gepirona, o LY344864 se usa en combinación con ipsapirona, o LY344864 se usa en combinación con perospirona, o LY344864 se usa en combinación con tandospirona, o LY344864 se usa en combinación con befiradol, o LY344864 se usa en combinación con repinotan, o LY344864 se usa en combinación con piclozotan, o LY344864 se usa en combinación con osemozotan, o LY344864 se usa en combinación con flesinoxan, o LY344864 se usa en combinación con flibanserina, o LY344864 se usa en combinación con sarizotan o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En una realización preferida de la presente divulgación, se usa COL-144 en combinación con buspirona o gepirona.

En una realización preferida más de la presente divulgación, se usa COL-144 en combinación con tandospirona.

#### Trastornos del movimiento

- 40 La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento, tales como trastornos que están asociados a niveles de dopamina sináptica alterados o deteriorados. Los trastornos del movimiento de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse del grupo de trastornos que comprende ataxia, acatisia, distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclono, enfermedad de Parkinson, 45 síndrome de Rett, discinesia tardía, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, discinesia, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de las piernas inquietas, tortícolis espasmódica, genioespasmo o trastornos del movimientos asociados a los mismos.

- Los trastornos del movimiento de acuerdo con la presente invención también pueden estar asociados al uso de 50 fármacos neurolépticos, enfermedad idiopática, disfunciones genéticas, infecciones u otras afecciones que lleven a disfunción de los ganglios basales y/o conduzcan a niveles de DA sináptico alterados.

- En una realización preferida de la presente invención, el tratamiento es de uno o más trastornos del movimiento seleccionados del grupo de acatisia, discinesia tardía, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento 55 asociados a enfermedad de Parkinson, tales como bradicinesia, acinesia y discinesia por ejemplo discinesia inducida por L-DOPA.

La enfermedad de Parkinson está asociada a rigidez muscular, temblor, anomalías del andar, anomalías especiales, una ralentización del movimiento físico (bradicinesia), y en casos extremos una pérdida de movimiento físico

(acinesia). PD es causada por la degeneración y muerte de neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra* pars compacta, y conduce a una regulación disfuncional de la neurotransmisión de dopamina.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, el trastorno del movimiento es enfermedad de Parkinson o trastornos del movimiento asociados como acinesia, discinesia y bradicinesia. Otra realización particularmente preferida de la presente invención es el tratamiento de trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson tal como discinesia inducida por L-DOPA. Una tercera realización particularmente preferida de la presente invención es el tratamiento de trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson tales como acinesia.

10

En una realización preferida de la presente invención, el trastorno del movimiento es discinesia tardía.

En otra realización de la presente invención, el trastorno del movimiento es causado por o asociado a medicación de antipsicóticos tales como haloperidol, droperidol, pimozida, trifluoperazina, amisulprida, risperidona, aripiprazol, asenapina y zuclopentixol, antidepresivos tales como fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y trazodona, fármacos antieméticos tales como bloqueantes de dopamina, por ejemplo, metoclopramida (reglan) y proclorperazina (compazina).

En otra realización más de la presente invención, el trastorno del movimiento es causado por o está asociado a abstinencia de opioides, barbituratos, cocaína, benzodiazepinas, alcohol, o amfetaminas.

20

### **Dosificación**

La combinación de compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluye efectos combinados o sinérgicos, que permiten una dosis más baja de agonistas de 5-HT1 en el tratamiento de trastornos del movimiento. El esquema de dosificación da como resultado adicionalmente un riesgo reducido de efectos secundarios adversos del tratamiento con agonistas de 5-HT1, tales como reducción del riesgo de desarrollar síndrome de serotonina.

De acuerdo con la presente divulgación, se administran agonistas de 5-HT1 a individuos que requieran tratamiento a dosis farmacéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo de, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno del movimiento dado y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un propósito terapéutico particular dependerá de la severidad y de la clase del trastorno del movimiento así como del peso y estado general del sujeto. Los agonistas de 5-HT1 de la presente invención pueden administrarse una o varias veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, donde la administración de 1 a 3 veces al día es preferida.

30

En una realización de la presente divulgación, el compuesto es a) un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o b) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o c) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, y se administra en dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día, tal como de 0,5 mg/día a 1 mg/día, tal como de 1 mg/día a 2 mg/día, tal como de 2 mg/día a 5 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, o tal como de 10 mg/día a 20 mg/día, o tal como de 20 mg/día a 30 mg/día, o tal como de 30 mg/día a 40 mg/día, o tal como de 40 mg/día a 50 mg/día, o tal como de 40 mg/día a 60 mg/día, o tal como de 60 mg/día a 70 mg/día, o tal como de 70 mg/día a 80 mg/día, o tal como de 80 mg/día a 90 mg/día, o tal como de 90 mg/día a 95 mg/día, o tal como de 95 mg/día a 98 mg/día, o tal como de 98 mg/día a 100 mg/día.

45

En otra realización de la presente divulgación, el compuesto es a) un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o b) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o c) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F y se administra en dosis de 0,5 mg/día a 200 mg/día, tal como en el intervalo de 0,5 mg/día a 60 mg/día, tal como de 0,05 mg/día a 0,1 mg/día, o tal como de 0,1 a 0,5 mg/día, o tal como en el intervalo de 0,5 mg/día a 60 mg/día, tal como en el intervalo de 0,5 a 30 mg/día, tal como de 0,5 a 5 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, o tal como de 10 mg/día a 15 mg/día, o tal como de 15 mg/día a 30 mg/día.

50

En una realización preferida de la presente divulgación, el compuesto es a) un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F, o b) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o c) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F y se administra en dosis de 0,5 mg/día a 200 mg/día, preferiblemente en dosis de 0,5 mg/día a 60 mg/día e incluso más preferiblemente en dosis de 0,5 mg/día a 10 mg/día.

55

En una realización preferida más de la presente invención, zolmitriptán se administra en dosis de 0,5 mg/día a 30 mg/día y más preferiblemente en dosis de 0,5 mg/día a 10 mg/día.

En una realización de la presente divulgación, una dosis unitaria del compuesto que es a) un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F, o b) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o c) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F se administra y puede comprender de 0,05 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, tal como en el intervalo de 0,05 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,05 mg/kg de peso corporal a 0,1 mg/kg de peso corporal, o tal como de 0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal, o tal como en el intervalo de 0,5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,5 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, tal como de 1 mg/kg de peso corporal a 2 mg/kg de peso corporal, tal como de 2 mg/kg de peso corporal a 5 mg/kg de peso corporal, o tal como de 5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal.

En una realización preferida de la presente divulgación una dosis unitaria del compuesto que es a) un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F, o b) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o c) un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F está en el intervalo de 0,05 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal.

De acuerdo con la presente divulgación, un compuesto que es un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F puede tener diferente afinidad y/o eficacia de activación del receptor para los diferentes receptores 5-HT1. Por lo tanto, al usar ciertas dosis de dichos compuestos, puede ser posibles estimular los receptores 5-HT1 a diferentes extensiones, debido a una activación más eficiente de un tipo de receptor 5-HT1 distinto a otro tipo de receptor 5-HT1. Por ejemplo, algunas dosis de compuestos pueden desencadenar respuesta de únicamente un receptor 5-HT1, o algunas dosis de compuestos pueden desencadenar una respuesta moderada de un receptor 5-HT, mientras que otro tipo de receptor 5-HT1 se desencadena para dar como resultado una respuesta completa, o una respuesta mínima. Un método para medir el grado de activación de receptor es medir la respuesta a cierta dosis con relación a la respuesta completa (Emax).

En una realización de la presente divulgación, un compuesto se usa en dosis donde dicha dosis media una activación del receptor 5-HT1 D que es mayor que la activación del receptor 5-HT1 B. Por lo tanto, la respuesta medida del receptor 5-HT1 B en comparación con el receptor 5-HT1 D puede estar en el intervalo del 1 % al 99 % de la respuesta del receptor 5-HT1 D, tal como en el intervalo del 1 % al 15 %, tal como del 1 % al 10 %, o tal como el 10 % al 15 %, o tal como en el intervalo del 15 % al 35 %, tal como del 15 % al 25 %, o tal como del 25 % al 35 %, o tal como en el intervalo del 35 % al 55 %, tal como el 35 % al 45 %, o tal como del 45 % al 55 %, o tal como en el intervalo del 55 % al 75 %, tal como del 55 % al 65 %, o tal como el 65 % al 75 %, o tal como en el intervalo del 95 % al 99 %, tal como del 95 % al 97 %, o tal como del 97 % al 98 %, o tal como del 98 % al 99 %.

La presente divulgación se refiere a dosificaciones de agonistas de 5-HT1A que se administran en dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día, tal como de 0,5 mg/día a 1 mg/día, tal como de 1 mg/día a 2 mg/día, tal como de 2 mg/día a 5 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, o tal como de 10 mg/día a 20 mg/día, o tal como de 20 mg/día a 30 mg/día, o tal como de 30 mg/día a 40 mg/día, o tal como de 40 mg/día a 50 mg/día, o tal como de 40 mg/día a 60 mg/día, o tal como de 60 mg/día a 70 mg/día, o tal como de 70 mg/día a 80 mg/día, o tal como de 80 mg/día a 90 mg/día, o tal como de 90 mg/día a 95 mg/día, o tal como de 95 mg/día a 98 mg/día, o tal como de 98 mg/día a 100 mg/día.

El agonista del receptor 5-HT1 A puede administrarse de acuerdo con la presente invención en dosis en el intervalo de 0,05 mg/día a 500 mg/día, tal como de 0,05 mg/día a 0,1 mg/día, tal como de 0,1 mg/día a 0,5 mg/día, preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg/día a 100 mg/día, e incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg/día a 30 mg/día, tal como de 0,5 mg/día a 1 mg/día, o tal como de 1 mg/día a 2 mg/día, o tal como de 2 mg/día a 5 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, o tal como de 10 mg/día a 15 mg/día, o tal como de 15 mg/día a 20 mg/día, o tal como de 20 mg/día a 30 mg/día.

En una realización preferida de la presente invención, una dosis unitaria del agonista de 5-HT1A está en el intervalo de 0,5 a 100 mg/día e incluso más preferido en dosis de 0,5 a 30 mg/día.

En una realización preferida de la presente divulgación, el agonista de 5-HT1 A se administra en dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día y el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo de 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F y se administra en dosis de 0,1 mg/día a 60 mg/día, incluso más preferiblemente el agonista de 5-HT1 A se administra en dosis de 0,5 mg/día a 30 mg/día y



el compuesto es un agonista combinado de dos o más de los receptores 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F, o un agonista selectivo de 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F y se administra en dosis de 0,1 mg/día a 10 mg/día.

En una realización preferida más de la presente invención, bupirona se administra en dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día y zolmitriptán se administra en dosis de 0,5 mg/día a 60 mg/día, e incluso más preferiblemente, bupirona se administra en dosis de 0,5 a 30 mg/día y zolmitriptán se administra en dosis de 0,5 a 10 mg/día.

En una realización de la presente invención, una dosis unitaria del agonista del receptor 5-HT1A puede estar en el intervalo de 0,05 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal, tal como en el intervalo de 0,05 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,05 mg/kg de peso corporal a 0,1 mg/kg de peso corporal, o tal como de 0,1 a 0,5 mg/kg de peso corporal, o tal como en el intervalo de 0,5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,5 mg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, tal como de 1 mg/kg de peso corporal a 2 mg/kg de peso corporal, tal como de 2 mg/kg de peso corporal a 5 mg/kg de peso corporal, o tal como de 5 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal.

En una realización preferida, una dosis unitaria del agonista de 5-HT1 A está en el intervalo de 0,05 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal.

### Segundos principios activos

Los compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden combinarse con o comprender uno o más segundos principios activos los cuales se entienden como otros compuestos terapéuticos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización particularmente preferida de la presente invención, un agonista de 5-HT1A como se menciona en el presente documento se considera como un segundo principio activo.

Un segundo principio activo de acuerdo con la presente invención puede ser uno o más agentes seleccionados del grupo de agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA o agonistas del receptor de dopamina o derivados de los mismos. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los segundos principios activos comprenden agonistas del receptor de DA, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, piribedilo, carbergolina, apomorfina, lisurida y derivados de los mismos.

Los segundos principios activos pueden seleccionarse además del grupo de compuestos que mejoran los síntomas de PD o que se usan para el tratamiento de PD, tales como inhibidores periféricos de la transformación de L-DOPA u (otros profármacos de dopamina) en dopamina, por ejemplo inhibidores de carboxilasa tales como carbidopa o benserazida, o antagonistas de NMDA tales como por ejemplo, amatidina (Symmetrel), inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT), tales como, por ejemplo, tolcapona y entacapona, inhibidores de MAO-B, tales como, por ejemplo, selegilina y rasagilina, moduladores del receptor de serotonina, agonistas de receptores de opioides kappa, tales como, por ejemplo, TRK-820 (monoclorhidrato de (E)-N-[17-ciclopropilmetil]-4, 5 $\alpha$ -epoxi-3, 14-dihidroximorfinan-6 $\beta$ -il]-3-(furan-3-il)-N-metilprop-2-enamida), moduladores de GABA, moduladores de los canales de potasio neuronales tales como flupirtina y retigabina, y moduladores del receptor de glutamato.

En una realización preferida de la presente invención, un segundo principio activo es un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, en una realización preferida, L-DOPA se usa en combinación con un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D seleccionados del grupo de zolmitriptán y frovatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un agonista del receptor 5-HT1A seleccionado de bupirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Incluso más preferiblemente, se usa L-DOPA en combinación con zolmitriptán y bupirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la presente invención, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden combinarse con dos o más segundos principios activos. Dichos dos segundos principios activos pueden ser L-DOPA en combinación con un inhibidor de carboxilasa. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, los dos o más segundos principios activos comprenden L-DOPA y carbidopa, o L-DOPA y benserazida.

En otra realización, dichos dos segundos principios activos son L-DOPA en combinación con un inhibidor de COMT, donde el inhibidor de COMT puede ser tolcapona, o entacapona.

Los segundos principios activos de acuerdo con la presente invención también se pueden incluir en las mismas

formulaciones, tales como, por ejemplo, las formulaciones de L-DOPA/benserazida sinemet, parcopa, madopar o formulaciones de inhibidores de L-DOPA/COMT, tales como, por ejemplo, stalevo.

**Métodos de tratamiento**

5 La presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento como se menciona en el presente documento. Dichos métodos de acuerdo con la presente divulgación, comprenden una o más etapas de administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o un compuesto de acuerdo con la presente divulgación a un individuo que lo necesite. Dichas etapas de administración pueden ser  
10 simultáneas, secuenciales o separadas.

En un método de tratamiento preferido de acuerdo con la presente divulgación, el compuesto o composición farmacéutica comprende zolmitriptán, frovatriptán, eletriptán o COL144 o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, más preferiblemente el compuesto o composición farmacéutica comprende zolmitriptán o un derivado  
15 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender además una o más etapas de administración de uno o más segundos principios activos como se define en el presente documento.

20 En una realización particular de la presente divulgación, la composición farmacéutica o el compuesto como se define en el presente documento se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con una cantidad eficaz de un agonista de 5-HT1A.

En una realización preferida de la presente divulgación, la composición farmacéutica o compuesto como se define en el presente documento se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con una cantidad eficaz de un agonista de 5-HT1A seleccionado del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado de los mismos.  
25

30 En una realización más preferida de la presente invención, se usa buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado de los mismos en un método de tratamiento.

En una realización mucho más preferida de la presente invención, el agonista de 5-HT1A es buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.  
35

Por lo tanto, en un método mucho más preferido de la presente divulgación, el compuesto o composición farmacéutica comprende zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y el agonista de 5-HT1A es buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En los métodos de la presente divulgación, un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar en solitario o en combinación con uno o más segundos principios activos, concomitante o secuencialmente, y a cualquier proporción adecuada. Dichos segundos principios activos pueden seleccionarse, por ejemplo, de compuestos usados para tratar o prevenir enfermedad de Parkinson o síntomas y complicaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson.  
45

Los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación pueden incluir una etapa donde la composición farmacéutica o compuesto como se define en el presente documento se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más segundos principios activos como los definidos en el presente documento.  
50

En una realización preferida de la presente divulgación, un segundo principio activo usado en un método proporcionado por la invención es un fármaco de dopamina, tal como L-DOPA.

Por lo tanto, en una realización preferida, el segundo principio activo L-DOPA se usa en combinación con un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D seleccionado del grupo de zolmitriptán y frovatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un agonista del receptor 5-HT1A seleccionado de buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Incluso más preferiblemente, L-DOPA se usa en combinación con zolmitriptán y buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
55

En los métodos para el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, los compuestos o composiciones farmacéuticas como se define en el presente documento se administran en dosis como se menciona en el presente documento.

5

Además, en los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, el agonista de 5-HT1A se administra en dosis como se menciona en el presente documento.

La administración de compuestos, composiciones farmacéuticas y segundos principios activos de acuerdo con la presente divulgación puede administrarse a un individuo durante varios puntos de tiempo de tratamiento. El tratamiento puede hacerse durante un periodo continuo, o a intervalos con periodos entre medias donde la administración de uno o más compuestos, composiciones farmacéuticas y segundos principios activos de acuerdo con la presente invención se detenga, se reduzca o se altere. Dichos periodos de tratamiento o periodos no de tratamiento pueden variar en longitud, y pueden ser de 1 día a 60 días, tal como de 1 a 3 días, de 3 a 6 días, de 6 a 8 días, de 8 a 14 días, de 14 a 21 días, de 21 a 30 días, de 30 a 42 días, de 42 a 49 días o de 49 a 60 días.

Kit de partes

La presente invención proporciona kits de partes que pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del movimiento como se describe en el presente documento.

Un kit de partes de acuerdo con la presente divulgación comprende una o más de las composiciones farmacéuticas o compuestos como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento. Los kits de acuerdo con la presente invención permiten la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas, compuestos o segundos principios activos descritos en el presente documento.

En una realización de la presente divulgación, el kit de partes comprende uno o más segundos principios activos como se describe en el presente documento.

30

En una realización preferida de la presente divulgación, el kit de partes comprende un agonista de 5-HT1A tal como por ejemplo alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado de los mismos.

En una realización altamente preferida de la presente divulgación, los kits de partes comprenden buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado de las mismas.

En un método mucho más preferido de la presente divulgación, el compuesto o composición farmacéutica comprende zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agonista de 5-HT1A es buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

40

En una realización preferida de la presente divulgación, un segundo principio activo comprendido en un kit proporcionado por la invención es un profármaco de dopamina, tal como L-DOPA.

Por lo tanto, en una realización preferida, un kit de partes comprende un agonista combinado de los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 D seleccionado del grupo de zolmitriptán y frovatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y puede comprender además un agonista del receptor 5-HT1A seleccionado de buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de las mismas, y un segundo principio activo seleccionado de L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.

50

#### **Método de preparación**

La presente divulgación proporciona métodos para la preparación de las composiciones farmacéuticas como se define en el presente documento.

55

Un método para la preparación de acuerdo con la presente divulgación puede comprender al menos una etapa donde a) un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, se mezcla con b) un agonista de 5-HT1A para producir una composición que comprende uno o más de c) un agonista selectivo de 5-HT1 A, y d) un agonista

combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F.

5 Los métodos para la preparación de la presente divulgación pueden comprender adicionalmente una etapa donde los compuestos para la formulación como se menciona en el presente documento, se añaden a una mezcla de uno o más de a) agonistas selectivos de 5-HT1A, y uno o más de b) compuestos que son un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F.

10 Un método para la preparación de acuerdo con la presente divulgación puede comprender al menos una etapa donde a) un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, se mezcla con b) un agonista de 5-HT1A para producir una composición que comprende uno o más de c) un agonista parcial o selectivo de 5-HT1A, y d) un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F  
15 o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F.

Los métodos para la preparación de la presente divulgación pueden comprender adicionalmente una etapa donde los compuestos para la formulación como se menciona en el presente documento, se añaden a una mezcla de uno o más de a) agonistas parciales o selectivos de 5-HT1A, y uno o más de b) compuestos que son un agonista  
20 combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista de 5-HT1 F, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo de 5-HT1 F.

En una realización preferida de la presente divulgación, un método para la preparación de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos una etapa donde a) uno o más agonistas combinados de 5-HT1 B, 5-HT1 D  
25 y/o un agonista del receptor 5-HT1 F seleccionado del grupo de zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán y frovatriptán se mezclan con b) uno o más agonistas de 5-HT1 A seleccionados del grupo de buspirona, tandospirona o gepirona para producir una composición que comprende uno o más de un agonista combinado de 5-HT1 B, 5-HT1 D y/o un agonista del receptor 5-HT1 F y uno o más agonistas de 5-HT1 A.

30 En una realización más preferida de la presente divulgación, un método para la preparación de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos una etapa donde a) zolmitriptán se mezcla con una composición que comprende b) buspirona, para producir una composición que comprende tanto zolmitriptán como buspirona.

#### **Rutas de administración**

35 Se apreciará que la ruta de administración preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar, la ubicación del tejido que a tratar en el cuerpo y el principio activo seleccionado.

40 En una realización de la presente divulgación, la ruta de administración permite que el agente cruce la barrera hematoencefálica.

#### Tratamiento sistémico

45 En el tratamiento sistémico de acuerdo con la presente divulgación, la ruta de administración es capaz de introducir el agente en el torrente sanguíneo para finalmente dirigirse a los sitios de acción deseados.

Dichas rutas de administración son cualesquiera rutas adecuadas, tales como una ruta enteral, oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), donde se prefiere la ruta oral.

50 Las formas de dosificación adecuadas para esta administración pueden prepararse mediante técnicas convencionales.

#### Administración oral

55 La administración oral es normalmente para la administración de fármacos enteral, donde el agente se administra a través de la mucosa enteral.

En una realización preferida de la presente divulgación, los compuestos y composiciones farmacéuticas como se

define en el presente documento se administran por vía oral.

#### Administración parenteral

- 5 La administración parenteral es cualquier ruta de administración que no sea la ruta oral/enteral donde el medicamento evita la degradación de primera pasada en el hígado. Por consiguiente, la administración parenteral incluye cualesquiera inyecciones o infusiones, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua, tal como administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y administración tópica.
- 10 Por consiguiente, el agente puede administrarse por vía tópica para cruzar cualquier membrana mucosa de un animal al que se va a dar la sustancia biológicamente activa, por ejemplo, en la nariz, vagina, ojo, boca, tracto genital, pulmones, tracto gastrointestinal o recto, preferiblemente la mucosa de la nariz, o boca, y por consiguiente, la administración parenteral también puede incluir administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e
- 15 intraperitoneal, así como administración pulmonar y bronquial por inhalación o instilación. Además, el agente puede administrarse por vía tópica para cruzar la piel.

Se prefieren generalmente las formas de administración parenterales subcutánea e intramuscular.

#### 20 Tratamiento local

El agente de acuerdo con la presente divulgación se puede usar como un tratamiento local, es decir, ser introducido directamente en el sitio o sitios de acción como se describirá a continuación.

- 25 Por consiguiente, el agente puede aplicarse a la piel o la mucosa directamente, o el agente puede ser inyectado en el sitio de acción, por ejemplo en el tejido enfermo o en una arteria extrema que lleve directamente al tejido enfermo.

#### **Formulaciones farmacéuticas**

- 30 Los agonistas de 5-HT<sub>1</sub> o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en una única o en varias dosis. Las composiciones farmacéuticas o compuestos de acuerdo con la divulgación pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.
- 35

La composición farmacéutica se puede formular específicamente para su administración mediante cualquier ruta adecuada, tal como una ruta enteral, las rutas oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e

40 intradérmica), donde se prefiere la ruta oral.

En una realización preferida de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas o compuestos de la presente invención se formulan para cruzar la barrera hematoencefálica.

- 45 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosis sólidas tales como cápsulas duras o suaves, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Si fuera apropiado, pueden ser preparados con revestimientos tales como revestimientos entéricos, o pueden ser formulados para proporcionar una liberación controlada de la sustancia activa como por ejemplo una liberación sostenida o prolongada según los métodos ya conocidos en la técnica
- 50

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas, jarabes y elixires.

- Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y
- 55 no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles que serán reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Formulaciones inyectables por depósito también se consideran como estando dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, nebulizadores, pomadas, cremas, geles,

inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

Un compuesto o un agonista de 5-HT1 para su uso de acuerdo con la presente divulgación se utiliza generalmente como la sustancia libre o como un derivado farmacéuticamente aceptable tal como un éster farmacéuticamente aceptable o tal como una sal del mismo. Ejemplos de éstas últimas son: Una sal de adición de ácidos de un compuesto que tiene una funcionalidad de base libre, y una sal de adición de bases de un compuesto que tiene una funcionalidad de ácido libre. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal no tóxica de un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención, cuyas sales se preparan generalmente al hacer reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o al hacer reaccionar un ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención contiene una funcionalidad de base libre, estas sales se preparan de una manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención contiene una funcionalidad de ácido libre, dichas sales se preparan de una manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen la forma aniónica del compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como ión de sodio o amonio. Otras sales que no sean farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos para su uso de acuerdo con la invención, y éstas forman un aspecto adicional de la invención. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis(2-hidroxil-3-naftoato)).

En una realización específica, los compuestos de la presente invención se usan como sales de adición de ácidos formados con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y, especialmente, ácido clorhídrico. Un ejemplo de esta sal es, por ejemplo, clorhidrato de buspirona.

En una realización de la presente invención, los agonistas de 5-HT1 de la presente invención están en formas cristalinas, por ejemplo formas co-cristalizadas o hidrato de formas cristalinas.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que son transformados rápidamente *in vivo* para producir el compuesto de origen de las fórmulas anteriores, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre o por metabolismo en células, tales como, por ejemplo, las células de los ganglios basales. Se proporciona un análisis detallado en T. Higuchi y V Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Los ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales "March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2 001.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención en solución acuosa estéril, en propilenglicol acuoso o en aceite de sésamo o cacahuate. Las soluciones acuosas deben ser reguladas en pH de manera adecuada cuando sea adecuado, y el diluyente líquido hacerse isotónico con, por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles que se emplearán están todos disponibles fácilmente por técnicas estándares conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, tierra alba, sucrosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres alquílicos inferiores de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuate, aceite de olivo, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Además, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo, en solitario o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en una diversidad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis única

mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, las cuales contienen cada una una cantidad predeterminada del principio activo, y las 5 cuales pueden incluir un excipiente adecuado.

Además, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

10 Las composiciones diseñadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el principio o principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales sean adecuados para la elaboración 15 de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo: diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto 20 gastrointestinal y así, proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Patentes de Estados Unidos n.º 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

25 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o una cápsula de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención mezclado con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones 30 acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes de dispersión o humectación pueden ser fosfátidos de origen natural tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato 35 de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, y uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

40 Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como aquellos que se han expuesto anteriormente, 45 y agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar una preparación oral con buen sabor. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente de dispersión o humectación, un agente de 50 suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas que comprendan compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención 55 también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de

condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saboríferos.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y un agente saborífero y colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con los métodos conocidos usando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión descritos anterior. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites estériles fijos se emplean convenientemente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando usando mono o diglicéridos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar al fármaco. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso bucal y sublingual, pueden emplearse cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la invención. En el contexto de la presente invención, las formulaciones para aplicación bucal y sublingual incluyen enjuagues bucales y gargarismos.

Los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Además, algunos compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Estos solvatos también se incluyen dentro del alcance de la invención.

Por lo tanto, una realización adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Si se usa un portador sólido para su administración oral, la preparación puede formarse en comprimidos, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Un comprimido típico que puede prepararse mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5,0 mg
Lactosa Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Estearato de magnesio Ph. Eur.	c.s.
<hr/>	
* Poliacrilina potásico NF, desintegrante de comprimido, Rohm y Haas.	

Recubrimiento:



Hidroxipropilmetilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-4 0 T**	aprox. 0,9 mg
** Monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento de película.	

Si se desea, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente divulgación puede comprender un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con sustancias activas  
5 adicionales, tales como las que se han descrito anteriormente.

La presente divulgación también proporciona métodos para la preparación de compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención.

## 10 Ejemplos

La potencia y eficacia de la presente invención pueden determinarse usando diferentes procedimientos farmacológicos. La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes de ningún modo del alcance de la invención según se reivindica.

15

### Ejemplo I

#### Determinación de la activación de los receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F

20 Se usa el ensayo [<sup>35</sup>S] -GTP $\gamma$ S para determinar los efectos de los compuestos de la presente invención en los receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D y 5-HT1 F.

#### Preparación de membrana

25 Los ensayos se realizan con células que expresan al receptor 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1E o 5-HT1 F humano clonado. El día del ensayo, una alícuota de células (almacenada a -70 °C) se descongela y se suspende de nuevo en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, y se centrifuga a 39.800 g durante 10 minutos a 4 °C. El sedimento resultante se suspende de nuevo en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se incuba durante 10 minutos a 37 °C y se centrifuga a 39.800 g durante 10 minutos a 4 °C. El sedimento se suspende de nuevo y se centrifuga una vez más, suspendiéndose el  
30 sedimento final en de MgCl<sub>2</sub> 4 mM, NaCl 160 mM, EGTA 0,267 mM, Tris-HCl 67 mM, pH 7,4 para los ensayos de unión a [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S.

#### Ensayo de unión

35 Los métodos para los ensayos de unión a [<sup>35</sup>S] -GTP $\gamma$ S del receptor 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1E o 5-HT1 F están adaptados a un formato SPA (ensayo de proximidad por centelleo). Las incubaciones se realizan en un volumen total de 200  $\mu$ l en placas de ensayo de 96 pocillos. Se añade [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S y 50-difosfato de guanosina (GDP) en tampón de ensayo (MgCl<sub>2</sub>, NaCl, EGTA en Tris-HCl, pH 7,4; 50  $\mu$ l) a 50  $\mu$ l de compuestos de prueba diluidos en agua. Después, se añaden perlas WGA (aglutinina de germen de trigo) (Amersham Pharmacia Biotech  
40 Inc., Piscataway, NJ, Estados Unidos) para SPA en tampón de ensayo (50  $\mu$ l). Se añade un homogenado de membrana (50  $\mu$ l) de las células que expresan el receptor 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1E o 5-HT1 F en tampón de ensayo, y las placas se cubren con cinta selladora (PerkinElmer Wallac, Inc., Gaithersburg, MD, Estados Unidos) y se dejan incubar a temperatura ambiente durante 2 horas.

45 Las concentraciones finales de MgCl<sub>2</sub>, NaCl, EGTA, GDP, [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S, y Tris son de 3 mM, 120 mM, 0,2 mM, 10 mM, aproximadamente 0,3 nM, y 50 mM, respectivamente. Después, las placas se centrifugan a aproximadamente 200 g durante 10 min a temperatura ambiente. La cantidad de [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S unido a las membranas, es decir, en proximidad cercana a las perlas WGA SPA, se determina entonces usando un contador por centelleo Wallac MicroBeta® Trilux Scintillation Counter (PerkinElmer Wallac, Inc.).

50

#### Análisis de datos

Usando software GraphPad, se realiza un análisis de regresión no lineal sobre las curvas de concentración-respuesta (generando valores EC<sub>50</sub> y Emax para la estimulación de la unión a [<sup>35</sup>S]-GTP $\gamma$ S) usando una ecuación  
55 logística de cuatro parámetros. Los valores de eficacia (Emax), determinados por el análisis de regresión no lineal,

para los compuestos seleccionados, se expresan como el porcentaje de unión a [<sup>35</sup>S]-GTPγS con respecto a la respuesta producida por 10 mM de agonistas para los receptores 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1E o 5-HT1 F o 1 mM de agonista de 5-HT para el receptor 5-HT1 D, que se realiza como un estándar con cada curva de concentración-respuesta.

5

## Ejemplo II

### Evaluación de agonistas de 5-HT1 para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson y LID.

10

#### El modelo de rata 6-OHDA

6-OHDA (6-Hidroxidopamina) es una neurotoxina que elimina selectivamente las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas e induce una reducción de los niveles de dopamina en el cerebro. La administración de L-DOPA a ratas lesionadas con 6-OHDA unilateralmente induce movimientos involuntarios anormales (AIM). Estos son movimientos axiales, de extremidades y orales que se presentan sólo en el lado del cuerpo que es ipsilateral a la lesión. Los modelos de rata AIM han mostrado ser útiles ya que responden a varios fármacos que han mostrado suprimir la discinesia (incluyendo PD) en seres humanos.

15

20 El modelo de rata 6-OHDA también es útil para estudiar otros trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson, tales como acinesia y rendimiento y coordinación motora reducidos.

Procedimiento de ensayo:

25 Animales: 90 ratas Sprague-Dawley macho sin tratar experimentalmente con un peso corporal de 200 a 250 g de Shanghai SLAC Co. Ltd., llegan al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento. Las ratas se alojan en grupos de n = 2/jaula. Los animales tienen acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y de ensayo de animales se mantienen en condiciones ambientales controladas y están en cercana proximidad unas de otras. Las salas de alojamiento para animales están en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 °F/21 °C (intervalo: 68-72 °F/20-22 °C) con un intervalo de humedad del 20-40 %. Las salas de ensayo se mantienen a 20-22 °C (68-72 °F) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

30

Cirugía de lesión 6-OHDA:

35

Lesiones de deservación de DA se realizan mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la ruta nigroestriada ascendente. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico 40 mg/kg (i.p.) y se pusieron en un marco estereotáctico. Se inyecta 6-OHDA en el grupo de DA ascendente derecho en las siguientes coordenadas (en mm) con relación a la bregma y superficie dural: (1) posición de barra dental -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug de 6-OHDA), (2) posición de barra dental +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug de 6-OHDA). Las inyecciones de neurotoxina se realizan a una velocidad de 1 ul/min, y la cánula de inyección se deja en su lugar durante 2-3 minutos adicionales después de eso. Dos semanas después de la cirugía las ratas con lesiones casi completas (>90 %) se seleccionan por medio de una prueba de rotación inducida por anfetamina. Los animales se ponen en tazones Perspex de plástico (30 cm de diámetro) y el comportamiento rotacional (vueltas de 360°) se registra por un rotómetro automático durante 90 minutos después de la inyección i.p. de 2,5 mg/kg de sulfato de d-anfetamina. Los animales que muestran 56 vueltas de cuerpo completas/minuto hacia el lado de la deficiencia de DA se incluyen en el estudio. Los animales se asignan después a dos sub-grupos igualados (de acuerdo con la rotación de anfetamina) y reciben tratamiento diariamente como se describe a continuación.

40

45

#### 50 Fármacos y regímenes de tratamiento

Tratamiento con fármaco:

Ester metílico de L-DOPA (Sigma-Aldrich, Alemania) se da a la dosis de 6 mg/kg/día, combinado con 15 mg/kg/día de clorhidrato de benserazida (Sigma-Aldrich, Alemania). El tratamiento crónico con esta dosis de L-DOPA y benserazida se da durante 3 semanas a todas las ratas con buenas lesiones para inducir un desarrollo gradual de movimientos tipo discinético. Posteriormente, las ratas que no han desarrollado discinesia son excluidas del estudio, y las ratas con una puntuación AIM acumulativa ≥28 puntos sobre cinco sesiones de prueba (gravedad en discinesia ≥grado 2 en cada puntuación axial, de extremidad y orolingual) se mantienen en un régimen de tratamiento con

55

fármaco de al menos dos inyecciones de L-DOPA/benserazida a la semana para poder mantener puntuaciones AIM estables. Las ratas seleccionadas son asignadas a grupos de 9-12 animales cada uno, los cuales son equilibrados con respecto a la severidad de AIM. Los animales se tratan después con el fármaco y combinaciones de fármacos como se describe a continuación.

5

Prevención:

En el estudio de prevención las ratas se tratan con éster metílico de L-DOPA (6 mg/kg i.p. más benserazida, 15 mg/kg) en combinación con buspirona (0,5-10 mg/kg/día) y zolmitriptán (0,5 mg/kg/día-20 mg/kg/día, i.p.) dados al mismo tiempo de L-DOPA, durante 3 semanas. Al final de este tratamiento (periodo de tratamiento 1), los animales recibieron una dosis baja de apomorfina (0,02 mg/kg, s.c.) y se probaron para AIM inducidos por apomorfina para investigar el estado de sensibilización de los receptores de DA. Después, los tratamientos se continúan de tal forma que los animales sean tratados únicamente con L-DOPA durante dos semanas más (periodo de tratamiento 2). Los animales son inyectados diariamente y ensayados cada segundo día para discinesia inducida por L-DOPA a lo largo de los periodos experimentales 1 y 2 y después se sacrifican para el análisis por HPLC de DA, serotonina y metabolitos.

#### AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

20 Los índices de AIM se realizan por un investigador que no ha estado al tanto del tratamiento farmacológico administrado a cada rata (experimentalmente ciego). Para cuantificar la severidad de los AIM, las ratas se observan individualmente en sus jaulas estándares cada 20 minutos a 20-180 minutos después de una inyección de L-DOPA. Los AIM se clasifican en cuatro subtipos:

25 (A) AIM axiales, es decir, torsión distónica o coreiforme del tronco y cuello hacia el lado contralateral a la lesión. En los casos leves: Flexión lateral del cuello o movimientos torsionales del tronco superior hacia el lado contralateral de la lesión. Con la inyección repetida de L-DOPA, este movimiento se puede desarrollar en una torsión axial tipo distonía pronunciada y continua.

30 (B) AIM de extremidades, es decir, movimientos torpes y/o distónicos de la extremidad frontal contralateral a la lesión. En casos leves: Movimientos de pasos torpes e hiperquinéticos de la extremidad delantera contralateral a la lesión, o movimientos circulares pequeños de la extremidad delantera hacia y desde el hocico. Según aumenta la gravedad de la discinesia (lo que normalmente se presenta con la administración repetida de L-DOPA), los movimientos anormales se aumentan en amplitud, y se asumen como características distónicas e hiperquinéticas mixtas. Los movimientos distónicos son causados por co-contracción prolongada de músculos agonistas/antagonistas; son lentos y fuerzan a un segmento del cuerpo a posiciones no naturales. Los movimientos hiperquinéticos son rápidos e irregulares en velocidad y dirección. Algunas veces la extremidad frontal no muestra movimientos torpes pero se involucra en una postura distónica continua, la cual también se califica de acuerdo con el tiempo durante el cual es expresada.

40

(C) AIM orolinguales, es decir, torcedura de músculos orofaciales, y ráfagas de movimientos masticatorios vacíos con saliente de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. Esta forma de discinesia afecta los músculos faciales, de lengua y masticatorios. Es reconocible como ráfagas de movimientos masticatorios vacíos, acompañados a un grado variable por apertura de mandíbula, translocaciones laterales de la mandíbula, torcedura de los músculos faciales y sacado de la lengua hacia el lado contralateral a la lesión. En su extrema gravedad, este subtipo de discinesia involucra todos los grupos musculares anteriores con notable fuerza, y también se puede complicar por la mordedura auto-mutilante de la piel de la extremidad delantera contralateral a la lesión (fácilmente reconocible por el hecho de que un punto redondo de piel se queda sin pelo).

50 (D) AIM locomotores, es decir, locomoción incrementada con desviación lateral contralateral. Este último subtipo de AIM se registró de conformidad con la descripción original de la escala de AIM de rata, aunque se estableció más adelante que los AIM locomotores no proporcionan una medición específica de discinesia, sino más bien proporcionan una correlación del comportamiento de giro contralateral en roedores con lesiones 6-OHDA unilaterales. Cada uno de los cuatro subtipos son calificados en una escala de gravedad de 0 a 4, donde 0 = ausente, 1 = presente durante menos de la mitad del tiempo de observación, 2 = presente durante más de la mitad del tiempo de observación, 3 = presente en todo momento pero suprimible por estímulos externos y 4 = presente en todo momento y no suprimible por estímulos externos. AIM Axiales, de extremidad y orolinguales se encuentra que son modulados de una manera similar por todas las sustancias ensayadas. Por lo tanto, las calificaciones de estos tres subtipos de AIM se suman. La suma de las puntuaciones de AIM axial locomotriz, de extremidad y orolingual o

55

axial, de extremidad y orolingual por sesión de ensayo se usan para análisis estadísticos.

Los resultados de la prueba de detección de fármacos muestran que buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) reduce significativamente la discinesia inducida por L-DOPA.

5

A continuación se dan varias pruebas que tienen el fin de ensayar los compuestos para determinar los efectos secundarios, tales como un rendimiento motor reducido:

Como se ha mencionado anteriormente, también pueden usarse ratas lesionadas con 6-OHDA como un modelo para otros trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson, tales como bradicinesia, acinesia y rendimiento y coordinación motores reducidos en estas ratas. El tratamiento con L-DOPA tiene efectos beneficiosos en estos trastornos del movimiento inducidos en las ratas lesionadas con 6-OHDA, por ejemplo, previniendo o reduciendo la acinesia. Es de interés probar si las combinaciones de compuestos de la presente invención tienen efectos negativos o deterioran la capacidad de L-DOPA para mejorar acinesia, rendimiento motor reducido y coordinación.

15

#### Prueba Rotarod

La prueba Rotarod se realiza después de la administración de L-DOPA más las dosis de buspirona y zolmitriptán bajo investigación, o L-DOPA más vehículo, usando el mismo diseño cruzado que se aplicó en las sesiones de índices AIM. La prueba Rotarod tiene el efecto de detectar potenciales efectos dañinos de los compuestos estudiados en el rendimiento motor y coordinación de las ratas. La prueba Rotarod se realiza usando un protocolo que se ha descrito previamente (por ejemplo, Dekundy y col.: Behavioural Brain Research 179 (2007) 76-89). En resumen, los animales se ponen en el aparato de varilla aceleradora a una velocidad inicial de 4 rotaciones por minuto (rpm), aumentando la velocidad gradual y automáticamente hasta 40 rpm durante 300 s. Los animales son pre-entrenados para alcanzar un rendimiento estable en esta prueba antes de iniciar los estudios de detección del fármaco. El entrenamiento consistió en 3 sesiones en 3 días consecutivos, y cada sesión incluye dos pruebas de análisis separadas. Entre las sesiones de prueba, a los animales se les da una "sesión motivacional" más corta donde la velocidad de la varilla se aumenta de 4 a 14 rpm de 25 s únicamente. Los animales pueden permanecer en la varilla durante los 25 s completos en estas sesiones de baja velocidad, lo cual ha mostrado tener un efecto positivo en la voluntad del animal para desempeñarse en esta prueba. Para mantener el carácter alerta de los animales durante todas las sesiones de prueba, los animales son tapados en sus colas varias veces por el experimentador. En los experimentos de detección del fármaco, los animales se ponen en la varilla a intervalos de 45-60 minutos después de la administración de L-DOPA (es decir, en el momento cuando los niveles centrales de L-DOPA alcanzan su pico). El rendimiento en Rotarod se expresa como un número total de segundos pasados en la varilla de aceleración. Buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día i.p.) sólo tienen efectos limitados en el rendimiento en el modelo de Rotarod, cuando se comparan con las ratas tratadas únicamente con L-DOPA (es decir, el rendimiento fue similar), mostrando que el rendimiento motor y coordinación no se reducen significativamente en ratas después de la administración de los compuestos, y que en la prueba Rotarod en combinación de buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día i.p.) no deteriora la capacidad de L-DOPA para mejorar la función motriz.

20

25

30

35

40

#### Prueba de actividad

La actividad locomotriz se evalúa (el día 3 del periodo de tratamiento 1) en cámaras de campo abierto, cada una equipada con un sistema de rayos fotónicos infrarrojos de 16 x 16 (dimensiones 40,6 cm x 40,6 cm x 38,1 cm) usando el sistema Flex-Field Software System (San Diego Instruments, San Diego, CA). Los animales se habitaron durante 1 hora antes de inyectarles buspirona y zolmitriptán a las dosis investigadas y las mediciones se inician.

45

#### 50 Efectos sobre la enfermedad de Parkinson

Prueba de pasos:

La prueba de pasos (Schallert y col., 1992) se realiza como se describe por Kirik y col., 2001 con pocas modificaciones. En resumen, la rata se sostiene por el experimentador fijando sus extremidades posteriores con una mano y la extremidad delantera que no se controlará con la otra, mientras la pata frontal no restringida está tocando la mesa. El número de etapas de ajuste se cuenta, mientras la rata se mueve a los lados a lo largo de la superficie de la mesa (90 cm en 5 s) en la dirección de la mano frontal y mano posterior, para ambas extremidades frontales, y se considera el promedio de los pasos en las dos direcciones. El rendimiento de los animales en la prueba de pasos

55

se evalúa durante el periodo de tratamiento 1 (después de las sesiones de entrenamiento y alcance de un rendimiento estable) en el grupo tratado con L-DOPA, bupirona y zolmitriptán y en un grupo de ratas sin tratar, después de la administración de L-DOPA, bupirona y zolmitriptán + o L-DOPA únicamente, respectivamente. El día de la prueba (día 5 del periodo de tratamiento 1) ratas tratadas con L-DOPA, bupirona y zolmitriptán y sin tratar son ensayadas dos veces en la condición inicial y dos veces más 60 minutos después de la administración de los fármacos. Los valores se reportan como un promedio de las dos sesiones en y fuera de fármaco. Los resultados muestran que bupirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) (que reducen significativamente discinesia inducida por L-DOPA) no tienen efectos negativos significativos en el tratamiento con L-DOPA en este modelo, cuando se comparan ratas tratadas con L-DOPA solas con ratas tratadas tanto con L-DOPA como con una combinación de bupirona y zolmitriptán. Por lo tanto, la combinación de bupirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día i.p.) no deteriora la capacidad de L-DOPA para mejorar la función motriz.

#### 15 Movimientos de mandíbula trémulos inducidos por tacrina en ratas pueden usarse como un modelo experimental de temblor parkinsoniano

Las observaciones de movimientos de mandíbula trémulos en ratas se hacen en una cámara de plexiglás transparente de 27 x 17,5 x 17 cm con un suelo de malla de alambre. Los movimientos de mandíbula trémulos se definen como rápidas desviaciones verticales de la mandíbula inferior que simulan masticación pero que no están dirigidas a ningún estímulo particular. Cada deflexión individual de la mandíbula se registra usando un contador manual mecánico. Los movimientos de mandíbula se registran por un observador que no está al tanto de las condiciones de tratamiento experimentales, y el observador está entrenado para demostrar la fiabilidad entre calificadores con un segundo observador durante un número de sesiones de pruebas piloto ( $r = 0,92$ ;  $P < 0,05$ ). Para inducir movimientos de mandíbula trémulos, cada rata recibe una inyección i.p. de 5,0 mg/kg de anticolinesterasa tacrina 10 min antes de la prueba. Las ratas se ponen en la cámara de observación inmediatamente después de la inyección de tacrina durante un periodo de habituación de 10 minutos. Las ratas se observan posteriormente para movimientos de mandíbula trémulos durante una sesión de 5 minutos. Se evalúan los efectos de bupirona en combinación con zolmitriptán, 20 minutos antes de tacrina;  $n = 11$ ) en movimientos de mandíbula trémulos inducidos por tacrina. Las ratas se ensayan una vez a la semana durante 5 semanas, durante la fase de luz del ciclo de luz/oscuridad. Durante el curso del experimento, cada rata recibe todos los tratamientos en un orden aleatoriamente variado. Los niveles de vehículo de la actividad de movimiento de mandíbula temblorosa son consistentes a lo largo de las semanas repetidas del estudio. Los estudios demuestran que bupirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) (que reducen significativamente la discinesia inducida por L-DOPA) no tienen efectos negativos en el tratamiento con L-DOPA en este modelo, cuando se comparan las ratas tratadas con L-DOPA solas con ratas tratadas tanto con L-DOPA como con una combinación de bupirona y zolmitriptán.

En conclusión, la combinación de bupirona (1 mg/kg/día i.p.) con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) no da una reducción significativa en el rendimiento motor y coordinación de la rata en la prueba de rotarod, de pasos o de mandíbula temblorosa que ha mencionado anteriormente. Además, la combinación de bupirona (1 mg/kg/día i.p.) con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día i.p.) no deteriora los efectos beneficiosos de L-DOPA en el rendimiento motor en modelos de enfermedad de Parkinson. En conjunto, esto demuestra que una combinación de bupirona y zolmitriptán en dosis que reduce LID (discinesia inducida por L-DOPA) en un sujeto, no deteriorará la capacidad de L-DOPA para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson, tales como acinesia.

#### 45 Microdiálisis *in vivo* y comportamiento

La administración de L-DOPA a ratas lesionadas con 6-OHDA unilateralmente induce movimientos involuntarios anormales (AIM) y cambios en concentraciones de neurotransmisores en el cerebro. Usando metodologías especiales es posible medir los niveles de estos neurotransmisores (por ejemplo, dopamina, ácido gamma aminobutírico (GABA), noradrenalina, serotonina) en diferentes regiones del cerebro en ratas de movimiento libre que previamente habían sido tratadas con 6-OHDA. Este procedimiento permite una comparación directa entre los neurotransmisores centrales y el comportamiento y es un método usado para determinar el mecanismo de acción y la eficacia de compuestos de la presente invención.

55 Bupirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) demuestran reducir significativamente los niveles de dopamina central según se determina por este método.

#### Exploración PET

Los niveles de los neurotransmisores y los receptores para estos neurotransmisores en diferentes regiones del cerebro de animales y humanos pueden determinarse usando exploración PET. Dichos procedimientos son útiles para estudiar los niveles de dopamina y los receptores de dopamina en animales y seres humanos sanos y enfermos y, por lo tanto, estudiar los efectos del tratamiento con fármaco de enfermedad de Parkinson. Además, este procedimiento se puede usar para predecir los efectos en seres humanos de estudios con animales y son útiles para predecir la eficacia de las combinaciones de fármacos de la presente invención. Un rastreador de PET usado comúnmente para estudiar los niveles de dopamina en voluntarios humanos, en pacientes que padecen enfermedad de Parkinson y en modelos animales de enfermedad de Parkinson es [<sup>11</sup>C]racloprida. La racloprida es un ligando para los receptores D2 y D3 de dopamina. Usando exploración PET, este rastreador permite una determinación de los cambios en los niveles de dopamina extracelulares causados por tratamiento con fármacos y combinaciones de fármacos.

La configuración experimental que prueba varias dosis de buspirona (0,5-20 mg/día i.p.) en combinación con diversas dosis de zolmitriptán (0,5-20 mg/día i.p.) demuestra que buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (1 mg/kg/día i.p. o 5 mg/kg/día) reduce significativamente los niveles de dopamina central según se determina por este método.

### Ejemplo III

#### 20 Tratamiento de individuos que padecen trastornos del movimiento

A continuación se ilustra un ejemplo del uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de pacientes que padecen LID:

Una mujer de 69 años ha sido diagnosticada con PD 6 años atrás y desde entonces ha sido tratada con L-DOPA/carbidopa (300/75 mg dados en 3 dosis divididas). Ha comenzado a experimentar movimientos involuntarios y es diagnosticada con discinesia inducida por L-DOPA. La paciente es tratada con una combinación de buspirona (20 mg) y zolmitriptán (2,5 mg) administrados por vía oral dos veces al día. Después de 8 días de tratamiento, los síntomas de discinesia son evaluados por las escalas Actividades de Discinesia en Vida Cotidiana de Lang-Fahn, Impresión Global Clínica, Escalas de Calificación de enfermedad de Parkinson Unificadas, así como la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS). A la paciente se le administra continuamente buspirona y zolmitriptán a las dosis mencionadas anteriormente.

A continuación se ilustra un ejemplo del uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de un paciente que padece acatisia inducida por neuroléptica:

Un hombre de 28 años con trastorno esquizofreniforme ha desarrollado acatisia después de 4 días de tratamiento con haloperidol, 10 mg/día. La acatisia se califica como 4 (marcada) usando la Escala de Acatisia de Barnes (BAS). La BAS es una escala administrada por médicos y validada que se usa para evaluar la gravedad de la acatisia inducida por fármacos. El paciente es tratado con una combinación de buspirona (20 mg) y zolmitriptán (2,5 mg) administrados por vía oral dos veces al día. Después de 14 días de tratamiento, la puntuación BAS se observa para detectar cambios en los síntomas relacionados con acatisia.

A continuación se ilustra un ejemplo del uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de pacientes que padecen discinesia tardía inducida por neuroléptica.

Una mujer de 19 años con un historial de esquizofrenia de 12 meses, desarrolló discinesia tardía masticatoria bucolingual (evaluada con la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (AIMS) después de recibir risperidona 6 mg. La paciente es tratada con una combinación de buspirona (20 mg) y frovatriptán (1 mg) administrado por vía oral tres veces al día. Después de 3 semanas de tratamiento se evalúa la mejora en la discinesia tardía.

### Ejemplo IV

#### 55 Evaluación de agonistas de 5-HT<sub>1</sub> buspirona y zolmitriptán para el tratamiento de trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson y LID

El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y buspirona en el modelo de rata de 6-OHDA como se describe en el Ejemplo II.

Procedimiento de prueba:

Animales: 98 Ratas Sprague-Dawley macho (criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.) de 9 semanas de edad con un peso corporal de 200 a 250 g de Shanghai SLAC Co. Ltd., llegaron al laboratorio al menos 1 semana antes de las pruebas de comportamiento.

Las ratas se alojaron en grupos de  $n = 2/\text{jaula}$ . Los animales tuvieron acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y prueba de animales se mantuvieron bajo condiciones ambientales controladas y estuvieron en cercana proximidad unas de otras. Las salas de alojamiento para animales estaban en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 °F/21 °C (intervalo: 68-72 °F/20-22 °C) con un rango de humedad del 20-40 %. Las salas de prueba se mantuvieron a 20-22 °C (68-72 °F) con un intervalo de humedad del 20-40 %.

Cirugía de lesión de 6-OHDA:

Se realizaron lesiones de deservación por dopamina (DA) mediante inyección unilateral de 6-OHDA en la vía nigroestriada ascendente. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg (i.p.) y colocadas en un marco estereotáctico. 6-OHDA se inyectó en el grupo DA ascendente derecho en las siguientes coordenadas (en ram) con relación a bregma y superficie dural: (1) posición de barra dental -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug de 6-OHDA), (2) posición de barra dental +3,4, A = -4,0 L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug de 6-OHDA). Como alternativa, sólo se hizo una inyección con las siguientes coordenadas: Barra dental: -3,3 mm, AP: -1,8 mm, ML: -2,0 mm, DV: 8,6 mm (18 µg/6 µl de 6-OHDA). Las inyecciones de neurotoxina se realizaron a una velocidad de 1 ul/min, y la cánula de inyección se mantuvo en su lugar durante 2-3 minutos adicionales posteriormente.

Después de la recuperación de la cirugía, las ratas con lesiones casi completas (>90 %) fueron seleccionadas por medio de una prueba de rotación inducida por apomorfin. La inyección intraperitoneal de 0,5 mg/kg de clorhidrato de apomorfin (Sigma) en solución salina provocó vueltas contralaterales, lo cual se considera que es el resultado de la hipersensibilidad deservada de los receptores de DA en el lado de la lesión. El comportamiento rotacional en respuesta a agonistas de DA se correlaciona fuertemente con la gravedad de la lesión. La cuantificación de la respuesta rotacional se logró en las ratas contando las vueltas en 30 minutos. La rata con calificación rotacional  $\geq 6$  vueltas/min se seleccionó para pruebas posteriores. Los animales fueron asignados entonces a dos subgrupos bien emparejados (de acuerdo con la rotación de anfetamina) y recibieron tratamiento diariamente como se describe a continuación.

Fármacos y regímenes de tratamiento

Se dio éster metílico de L-DOPA (Sigma, n.º de catálogo D9628 Lote n.º 030M1604V) en la dosis de 6 mg/kg/día, combinado con 15 mg/kg/día de clorhidrato de benserazida. El tratamiento crónico con esta dosis de L-DOPA y benserazida se administró durante 3 semanas o más a todas las ratas con buenas lesiones para inducir así un movimiento gradual de movimientos tipo discinético. Posteriormente, las ratas que no habían desarrollado discinesia fueron excluidas del estudio, y las ratas con una puntuación AIM acumulativa  $\geq 28$  puntos durante cinco sesiones de prueba (gravedad de discinesia  $\geq$  grado 2 en cada puntuación axial/de extremidad y orolingual) se mantuvieron en un régimen de tratamiento con fármaco de al menos dos inyecciones de L-DOPA/benserazida a la semana para mantener puntuaciones de AIM estables. Las ratas seleccionadas fueron asignadas a grupos de 9-12 animales cada uno, los cuales fueron equilibrados con respecto a la gravedad de AIM. Los animales se trataron después con el fármaco y combinaciones de fármacos como se describe a continuación.

AIM inducidos por L-DOPA y prueba de análisis de fármacos

Las ratas se ensayaron para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo II excepto que la suma de puntuaciones AIM locomotor (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) u orolingual (OL) por sesión de prueba se usó para análisis estadísticos.

Para determinar los efectos de dosis específicas de una combinación de buspirona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

Vehículo: (solución salina, i.p. 30 minutos antes de L-DOPA, n = 6)  
 Buspirona (1 mg/kg, i.p. n = 6)  
 Zolmitriptán (de Damas-beta, Cat. n.º TSP76106 Lote n.º T4903TSP76106, 10 mg/kg, i.p. n = 6).

Zolmitriptán (3 mg/kg, i.p.) + buspirona (1 mg/kg, i.p., n = 6)  
Zolmitriptán (10 mg/kg, i.p.) + buspirona (1 mg/kg, i.p., n = 6)

Zolmitriptán se da 35 minutos antes de L-DOPA mientras que buspirona se da 30 minutos antes de L-DOPA.

5

Los resultados de la prueba de detección del fármaco se presentan en la figura 1 y muestran que buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (3 mg/kg/día i.p. o 10 mg/kg/día) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA. Cuando se da en solitario zolmitriptán (10 mg/kg/día), no redujo el AIM, mientras que buspirona (1 mg/kg/día i.p.) sólo redujo parcialmente el AIM.

10

#### **Ejemplo V**

El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y buspirona en el modelo de rata 6-OHDA en un estudio que usa la prueba Rotarod. Usando este estudio, un tratamiento con combinación de compuestos de acuerdo con la presente invención puede ser evaluado para determinar sus efectos sedantes, y/o sus efectos sobre el rendimiento motor en comparación con ratas sedadas y con ratas que sólo tuvieron inyecciones de solución salina.

15

#### **Prueba Rotarod**

20 La prueba Rotarod tiene el efecto de detectar potenciales efectos dañinos de los compuestos estudiados sobre el rendimiento motor y la coordinación de ratas. En resumen, los animales (30 ratas macho SD (180-220 g, criadas en el laboratorio, originalmente de SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.) de 9 semanas de edad) fueron entrenadas dos veces al día durante un periodo de 3 días. Las ratas se pusieron en el aparato de varilla de aceleración (Shanghai Jiliang, China) a una velocidad inicial de 4 rotaciones por minuto (rpm), aumentando la velocidad gradual y automáticamente a 40 rpm durante 300 s. Cada prueba de entrenamiento concluyó si el animal se caía o agarraba el dispositivo y giraba alrededor durante dos revoluciones consecutivas. El tiempo que la rata permaneció en el Rotarod se registró. La duración de permanencia registrada en la última prueba de entrenamiento se usó como inicio. Las ratas fueron agrupadas de acuerdo con una distribución aleatoria de inicio.

25

30 Para la sesión de prueba en el cuarto día, las ratas fueron evaluadas en el rotarod con el mismo ajuste que anteriormente, 30 minutos después de la dosificación. Las ratas fueron dosificadas con fármacos como se describe a continuación. La medición de la dosificación y del Rotarod se realizaron por dos científicos por separado. Se usó pentobarbital (15 mg/kg i.p.) como un control positivo.

35 Configuración de grupos para pruebas de compuestos:

Vehículo: Solución salina, i.p., 30 minutos antes de prueba, n = 10  
Control positivo: Pentobarbital 15 mg/kg, i.p. 30 minutos antes de prueba, n = 10

40 Combinación:

Zolmitriptán 3 mg/kg, i.p. 5 minutos antes de buspirona  
Buspirona 1 mg/kg, i.p. 30 minutos antes de prueba, n = 10

45 Análisis estadístico: El rendimiento del Rotarod se expresa como número total de segundos pasados en la varilla de aceleración. Los datos se analizaron usando ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey.

Resultado:

50 Véase la figura 2.

Buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (3 mg/kg/día i.p.) no tuvo efectos estadísticamente significativos sobre el rendimiento en el modelo de Rotarod en comparación con ratas a las que se les inyectó vehículo únicamente, demostrando que el rendimiento motor y la coordinación no se reducen significativamente en las ratas después de la administración de los compuestos. En comparación, pentobarbital redujo significativamente el tiempo pasado en el Rotarod.

55

#### **Ejemplo VI**



El presente estudio describe la evaluación de zolmitriptán y buspirona en el modelo de ratas 6-OHDA. Usando este estudio, un tratamiento con combinación de compuestos de acuerdo con la presente invención puede ser evaluado para determinar sus efectos sedantes, y/o sus efectos sobre el rendimiento motor en comparación con ratas sedadas y con ratas que sólo tuvieron inyecciones de solución salina.

5

### Prueba en campo abierto

La prueba en campo abierto se usó para determinar los efectos del fármaco sobre la actividad locomotriz. Las ratas se pusieron en cámaras en campo abierto (dimensiones 40 cm x 40 cm x 40 cm) 30 minutos después de la dosificación. Después de 15 minutos de habituación, la locomoción se registró y se analizó por el software de seguimiento de vídeo Enthovision (Noldus Information Technology, Holanda) durante 60 minutos. Todas las actividades locomotoras se hicieron durante la fase de oscuridad y para eliminar las pistas olfativas, la arena se limpió cuidadosamente con etanol al 70 % v/v entre cada prueba.

15 Configuración de grupos para pruebas de compuesto:

Vehículo: Solución salina, i.p., 30 minutos antes de prueba, n = 10

Control positivo: Pentobarbital, 15 mg/kg, i.p., 30 minutos antes de prueba, n = 10

20 Combinación:

Zolmitriptán 3 mg/kg, i.p. 5 minutos antes de buspirona

Buspirona 1 mg/kg, i.p. 30 minutos antes de prueba, n = 10

25 Análisis estadístico: La actividad locomotriz total se expresa como distancia movida total (cm) y velocidad promedio (cm/s) durante 60 minutos. Los datos se analizaron usando ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey. La actividad locomotriz en seis puntos de tiempo se expresa como distancia movida (cm) y velocidad promedio (cm/s) cada 10 minutos. Los datos fueron analizados usando ANOVA unidireccional y la prueba *post-hoc* de Tukey en cada punto de tiempo.

30

Resultado:

Véase la figura 3.

Un tratamiento con buspirona (1 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (3 mg/kg/día i.p.) no tuvo efectos estadísticamente significativos en el rendimiento en la prueba en campo abierto en comparación con ratas a las que se les inyectó vehículo únicamente según se midió durante el periodo de observación de 30 minutos. Pentobarbital redujo significativamente el rendimiento motor durante el periodo de observación total.

### Ejemplo VII

40

#### AIM inducidos por L-DOPA y prueba de detección de fármacos

Las ratas se ensayaron para AIM como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo II excepto que la suma de puntuaciones AIM locomotor (LO) o axial (AX), de extremidad (LI) u orolingual (OL) por sesión de prueba se usó para análisis estadísticos. Para determinar los efectos de dosis específicas de una combinación de buspirona y zolmitriptán se usó la siguiente configuración de grupos:

Vehículo: (solución salina, i.p., 30 minutos antes de L-DOPA, n = 6)

Buspirona (0,5 mg/kg, por vía intraperitoneal (i.p.), n = 6)

50 Buspirona (0,5 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (de Damas-beta, Cat. n.º TSP76106 Lote n.º T4903TSP76106, 3 mg/kg i.p.)

Buspirona (0,5 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (10 mg/kg i.p.)

Buspirona (1 mg/kg i.p.) + zolmitriptán (10 mg/kg i.p.)

Zolmitriptán se da 35 minutos antes de L-DOPA mientras que buspirona se da 30 minutos antes de L-DOPA.

55

Los resultados de la prueba de detección del fármaco se presentan en la figura 4 y muestran que buspirona (0,5 mg/kg/día i.p.) en combinación con zolmitriptán (3 mg/kg/día i.p. o 10 mg/kg/día) o buspirona (1,0 mg/kg i.p.) en combinación con zolmitriptán (10 mg/kg i.p.) redujo significativamente la discinesia inducida por L-DOPA. Cuando se dio en solitario buspirona (0,5 mg/kg i.p.) sólo redujo parcialmente el AIM.

**Ejemplo VIII**Etapas de ajuste de pata delantera (FAS)

5

La prueba FAS (Schallert y col., 1992, Olsson y col., J Neurosci; 15: 3863-75, 1995) se ha utilizado extensamente como una medida de acinesia de las extremidades delanteras, demostrando sensibilidad a la pérdida de DA o reversión de déficit por terapia de reemplazo DA.

10 Procedimiento de ensayo:

Animales: 60 Ratas Sprague-Dawley macho (290 g-340 g, compradas en SLAC Laboratory Animal Co. Ltd con una edad de 8-10 semanas). Las ratas se alojaron en grupos de  $n = 2$ /jaula. Los animales tuvieron acceso *ad libitum* a alimento para roedores estándar y agua. Las salas de alojamiento y ensayo para animales se mantuvieron en condiciones ambientales controladas y estuvieron en proximidad cercana unas de otras. Las salas de alojamiento de animales estaban en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luces encendidas a las 6:00 AM y mantenidas a 70 °F/21 °C (intervalo: 68-72 °F/20-22 °C) con un intervalo de humedad de 20-40 %. Las salas de ensayo se mantuvieron a 20-22 °C (68-72 °F) con un intervalo de humedad de 20-40 %.

20 Cirugía de lesión de 6-OHDA:

Se realizaron lesiones de deservado por dopamina (DA) mediante inyección unilateral de 6-OHDA en el grupo cerebral frontal medio que contenía la vía nigroestriada ascendente. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico 40 mg/kg (i.p.) y puestas en un marco estereotáctico. Se inyectó 6-OHDA en las siguientes coordenadas (en mm) con relación a bregma y superficie dural: Barra dental: 3,3 mm, AP: -1,8 mm, ML: 2,0 mm, DV: -8,6 mm (18 µg/6 µl de 6-OHDA). Las inyecciones de neurotoxina se realizaron a una velocidad de 0,5 µl/min, y la cánula de inyección se dejó en su lugar durante 2-3 minutos adicionales después de ello.

Después de la recuperación de la cirugía, las ratas con lesiones casi completas (>90 %) se seleccionaron por medio de una prueba de rotación inducida por apomorfina. La inyección intraperitoneal de 0,5 mg/kg de clorhidrato de apomorfina (Sigma) en solución salina evocó una vuelta contralateral, la cual se considera que es el resultado de hipersensibilidad a receptores de DA en el lado de la lesión. El comportamiento rotacional en respuesta a agonistas de DA se correlaciona fuertemente con la gravedad de la lesión. La cuantificación de la respuesta rotacional se logró en ratas contando las vueltas en 30 minutos. Las ratas con recuentos rotacionales  $\geq 180$  vueltas en 30 minutos fueron elegidas para las siguientes pruebas. Después, los animales fueron asignados a dos subgrupos bien emparejados (de acuerdo con la rotación por apomorfina) y recibieron tratamiento diario con L-DOPA.

Fármacos y regímenes de tratamiento

40 Las ratas del modelo de lesión unilateral por 6-OHDA (600 g-630 g, 25 semanas de edad, criadas en el laboratorio) se usaron en el estudio.

Inicialmente el inicio se estableció por el siguiente procedimiento. Todos los animales de ensayo se habituaron por el experimentador a la sujeción. La rata se entrenó para correr espontáneamente hacia arriba de la rampa hasta la jaula con su pata no agarrada. El ajuste de los pasos de cada rata consistió en moverse en dos direcciones (mano delantera y mano trasera).

Cada prueba de etapas de ajuste de inicio consistió en dos subpruebas del día y la media de las dos subpruebas se calculó como inicio.

50

Cuarenta animales, los cuales tuvieron la prueba inicial en el modelo, se usaron en el estudio de combinación con zolmitriptán (Damas-beta, Cat. n.º TSP76106, Lote n.º T4903TSP76106), bupiriona (Sigma, Cat. n.º B7148, Lote n.º 042K1763Z) y L-DOPA (Sigma, Cat. n.º D9628, Lote n.º 030M1604V). L-DOPA y benserazida se disolvió en una solución salina (vehículo 1) mientras que bupiriona y zolmitriptán se disolvieron en tween 80 al 10 % (vehículo 2).

55

Configuración de grupos para pruebas de compuestos:

1) Vehículo 1 (solución salina) con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (tween-80 al 10 %, i.p., 30 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (tween 80 al 10 %, i.p., 30 minutos de pre-

prueba, n = 14).

2) L-DOPA 3 mg/kg con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba), + vehículo 2 (tween 80 al 10 %, i.p., 30 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (tween-80 al 10 %, i.p., 30 minutos de pre-prueba, n = 14).

3) L-DOPA 3 mg/kg con 15 mg/kg de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba) + 0,5 mg/kg de bupirona (i.p. 30 minutos de pre-prueba) + 10 mg/kg de zolmitriptán (i.p., 30 minutos de pre-prueba, n = 14).

Las ratas de ensayo fueron asignadas aleatoriamente a 3 grupos, que se equilibraron con respecto a la prueba inicial.

10 Todos los animales de prueba se habituaron por el experimentador a estar sujetos. La rata se entrenó para correr espontáneamente hasta arriba de la rampa hasta la jaula con su pata no agarrada.

Las etapas de ajuste de cada rata consistieron en moverse en dos direcciones (mano delantera y mano trasera).

15 Cada prueba de etapa de ajuste de inicio consistió en dos sub-pruebas del día y la media de las dos sub-pruebas se calculó como inicio.

Los datos se presentaron como porcentaje de etapa de ajuste de pata deteriorada a pata intacta. Este cálculo indica el grado de incapacidad de pata delantera.

20

Se descubrió que el tratamiento agudo de 3 mg/kg de L-DOPA (con 15 mg/kg de benserazida) alivió la acinesia inducida por 6-OHDA aumentando el uso de la pata delantera. Una co-administración aguda de bupirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg) no cambió el efecto de L-DOPA (3 mg/kg con 15 mg/kg de benserazida) en la acinesia inducida por 6-OHDA.

25

El porcentaje promedio de las etapas de ajuste en cada grupo se calculó como: Vehículo: 64,4 %

L-DOPA (3 mg/kg con 15 mg/kg de benserazida): 77,8 %

L-DOPA (3 mg/kg con 15 mg/kg de benserazida) más bupirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg): 77,9 %.

30 Para estudiar los efectos de una combinación de bupirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg) sin co-administración de L-DOPA se examinaron los siguientes grupos:

1) Vehículo 1 con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (i.p., 30 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (i.p., 30 minutos de pre-prueba, n = 10).

35 2) 3 mg/kg de L-DOPA con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (i.p., 30 minutos de pre-prueba) + vehículo 2 (30 minutos de pre-prueba, n = 10).

3) Vehículo 1 con 15 mg/kg de benserazida (s.c. 60 minutos de pre-prueba) + 0,5 mg/kg de bupirona (i.p., 30 minutos de pre-prueba) + 10 mg/kg de zolmitriptán (i.p. 30 minutos de pre-prueba, n = 10).

40 Se descubrió que 3 mg/kg L-DOPA con 15 mg/kg de clorhidrato de benserazida aumentan significativamente el uso de la pata delantera. El efecto de la bupirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg) en el uso de la pata delantera no fue significativamente diferente al de L-DOPA.

El porcentaje promedio de las etapas de ajuste en cada grupo se calculó como: Vehículo: 69,5 %

45 L-DOPA (3 mg/kg con 15 mg/kg de benserazida): 77,7 %

Bupirona (0,5 mg/kg) + zolmitriptán (10 mg/kg): 82,0 %

50 Los resultados demuestran que una combinación de bupirona y zolmitriptán en dosis que son capaces de reducir movimientos involuntarios anormales en un modelo de rata de discinesia inducida por L-DOPA no deteriora los efectos de L-DOPA en acinesia.

Esto demuestra adicionalmente que una combinación de bupirona y zolmitriptán podría reducir la discinesia inducida por L-DOPA en pacientes que padecen enfermedad de Parkinson sin afectar a los efectos beneficiosos de L-DOPA. Además, estos datos demuestran que la combinación de bupirona y zolmitriptán en solitario tiene un efecto beneficioso en los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

55

### Ejemplo IX

Efectos de los compuestos en modelo de rata de discinesia tardía

- Zolmitriptán dado en combinación con buspirona se evaluó para determinar una posible actividad contra discinesia tardía inducida por reserpina en ratones. Se inyectó por vía subcutánea (s.c.) reserpina a 1 mg/kg para inducir discinesia tardía los días 1 y 3. Se dieron combinaciones de zolmitriptán con buspirona por vía intraperitoneal (i.p.)
- 5 24 horas después de la segunda inyección de reserpina. Se midieron los VCM (movimientos de masticación en vacío) durante 10 minutos, 1 hora después de la 2ª inyección de compuestos de prueba el día 4. Se administraron buspirona y zolmitriptán disueltos/suspendidos en Tween 20 al 20 %/NaCl al 0,9 % por vía intraperitoneal con un volumen de dosificación de 10 ml/kg. Todas las sustancias de ensayo se prepararon recientemente antes de usarse.
- 10 Se obtuvieron ratones ICR macho que pesaban  $36 \pm 2$  g de BioLasco Taiwan, un titular de Charles River Laboratories Technology. Los animales se alojaron en jaulas para animales con asignación de espacio de 29 x 18 x 13 cm para 5 ratones. Todos los animales se mantuvieron en un ambiente higiénico a temperatura controlada (20 °C - 24 °C), humedad (50 %-80 %) con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas al menos durante tres días antes de usarse en Ricerca Taiwan, Ltd. Laboratory. Se concedió acceso libre a alimento de laboratorio estándar [MF-18 (Oriental
- 15 Yeast Co., Ltd., Japón)] y agua del grifo. Todos los aspectos de este trabajo, incluyendo alojamiento, experimentación y desecho de animales, se realizaron de conformidad general con el Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D. C., 1996).
- Se usaron grupos de 10 ratones ICR macho que pesaban  $36 \pm 2$  g (a la llegada). Todos los animales se estimularon
- 20 con una primera dosis de reserpina (1 mg/kg s.c.) el día 1, seguida de una 2ª dosis de reserpina separada 48 horas el día 3 para inducir discinesia tardía. El vehículo y artículos de prueba se inyectaron por vía intraperitoneal 24 horas después de la segunda estimulación con reserpina el día 4. Una hora después de la dosis del segundo artículo, se realizaron observaciones de comportamiento para movimientos de masticación en vacío.
- 25 Para la evaluación de comportamiento, los animales se pusieron individualmente en una jaula de plexiglass (13 cm x 23 cm x 13 cm). Se pusieron espejos en el suelo de la jaula para permitir la observación de los movimientos orales cuando los animales no estuvieran mirando hacia el observador. Después de un periodo de habituación de 5 minutos, se contó la incidencia de movimientos de masticación en vacío (VCM) durante un periodo adicional de 10 minutos. Los VCM fueron referidos como una única apertura de boca en el plano vertical no dirigida hacia el material
- 30 físico. Si se produjo VCM durante un periodo de acicalamiento, no se tuvo en cuenta.
- El número total de VCM de cada grupo se registró y se determinó la media  $\pm$  SEM para cada grupo. Se aplicó ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Dunnett para la comparación entre los grupos de control de vehículo y los grupos tratados. Las diferencias se consideran significativas a  $P < 0,05$  (\*).
- 35 El número de VCM para los diferentes grupos de ensayo fue (media  $\pm$  SEM):
- Vehículo ( $36,7 \pm 6,7$ );  
 Buspirona (3 mg/kg i.p.) más zolmitriptán (30 mg/kg i.p.): ( $7,3 \pm 4,6$ )\*.
- 40 En conclusión, se descubrió que buspirona en combinación con zolmitriptán redujo significativamente la discinesia tardía inducida por reserpina en ratones.
- Elementos
- 45 Los siguientes elementos sirven adicionalmente para describir la presente invención:
1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, donde el compuesto es un agonista de
- 50 dos o más de los receptores de serotonina seleccionados del grupo en receptores
- 5-HT1 B  
 - 5-HT1 D  
 - 5-HT1 F,
- 55 o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y donde la composición comprende además un agonista de 5-HT1A o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con el elemento 1, donde el compuesto es un agonista del receptor 5-HT1 B y el receptor 5-HT1 D o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto es un agonista selectivo del receptor 5-HT1 D, o un agonista selectivo del receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto es un agonista del receptor 5-HT1 B, el receptor 5-HT1 D y el receptor 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto tiene afinidad más alta y/o eficacia de activación del receptor del receptor 5-HT1 D en comparación con el receptor 5-HT1 B.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto tiene más alta afinidad y/o eficacia de activación para el receptor 5-HT1 D en comparación con los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 F.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto se selecciona del grupo de sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto es COL-144, LY334370, LY344864, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto se administra a dosis de 0,05-200 mg/día.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto se administra a dosis de 0,5-60 mg/día, tal como a dosis de 0,5-10 mg/día.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto se administra en dosis individuales de 0,05-100 mg/kg de peso corporal.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A se selecciona del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A es tandospirona, gepirona o buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto se selecciona del grupo de zolmitriptán y frovatritán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agonista del receptor 5-HT1A se selecciona de buspirona, tandospirona o gepirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto es zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agonista de 5-HT1A es buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,05-500 mg/día.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,5-100 mg/día, tal como a dosis de 0,5-30 mg/día.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,5-100 mg/día y el compuesto se administra a dosis de 0,5-60 mg/día, tal como donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,5-30 mg/día y el compuesto se administra a dosis de 0,5-10 mg/día.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el agonista de 5-HT1A se administra en dosis individuales de 0,05-100 mg/kg de peso corporal.
- 5 20. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, comprende además uno o más segundos principios activos.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, comprende además uno o más segundos principios activos seleccionados del grupo de agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA o agonistas del receptor de dopamina o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 22. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, que comprende además uno o más segundos principios activos seleccionados del grupo de agentes que mejoran los síntomas de la enfermedad de Parkinson o que se usan para el tratamiento de enfermedad de Parkinson.
- 15 23. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el compuesto es zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y el agonista de 5-HT1A es bupirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende además L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 24. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, comprende además dos o más segundos principios activos donde uno es L-DOPA y el otro es un inhibidor de carboxilasa, tal como carbidopa o benserazida.
- 25 25. La composición farmacéutica de acuerdo con el elemento 24, donde el inhibidor de carboxilasa es carbidopa o benserazida.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, que comprende además dos o más segundos principios activos donde uno es L-DOPA y el otro es un inhibidor de COMT.
- 30 27. La composición farmacéutica de acuerdo con el elemento 26, donde el inhibidor de COMT es tolcapona, o entacapona.
28. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el trastorno del movimiento es un trastorno del movimiento asociado a niveles de dopamina sináptica alterados.
- 35 29. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el trastorno del movimiento es uno o más trastornos seleccionados del grupo de discinesia tardía, acatisia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson, tales como bradicinesia, acinesia y discinesia, tales como discinesia inducida por L-DOPA.
- 40 30. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el trastorno del movimiento es uno o más trastornos seleccionados del grupo de enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson, tales como acinesia, y bradicinesia y discinesia tal como discinesia inducida por L-DOPA.
- 45 31. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el trastorno del movimiento es discinesia asociada a enfermedad de Parkinson, tal como discinesia inducida por L-DOPA.
32. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde el trastorno del movimiento es discinesia tardía.
- 50 33. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde se formula para administración parenteral.
- 55 34. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde se formula para administración enteral tal como administración oral.
35. La composición farmacéutica de acuerdo con los elementos anteriores, donde se formula para cruzar la barrera hematoencefálica.

36. Un compuesto para tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento, donde el compuesto es como se define en cualquiera de los elementos 1 a 35.
- 5 37. Un método para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento, que comprende una o más etapas de administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o un compuesto como se define en cualquiera de los elementos 1 a 35 a un individuo que lo requiera.
38. El método de acuerdo con el elemento 37, donde el compuesto como se define en cualquiera de los elementos 1 a 35 se administra a dosis de 0,05 mg/día a 200 mg/día.
- 10 39. El método de acuerdo con los elementos 37 a 38, donde el compuesto como se define en cualquiera de los elementos 1 a 35 se administra a dosis de 0,5 mg/día a 60 mg/día, tal como a dosis de 0,5 mg/día a 10 mg/día.
- 15 40. El método de acuerdo con los elementos 37 a 39, que comprende además una etapa de administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de uno o más segundos principios activos.
41. El método de acuerdo con los elementos 37 a 39, donde el compuesto como se define en los elementos 1 a 35 se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con una cantidad eficaz de un agonista de 5-HT1A.
- 20 42. El método de acuerdo con los elementos 37 a 41, donde el compuesto como se define en los elementos 1 a 35 se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con una cantidad eficaz de un agonista de 5-HT1A seleccionado del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 43. El método de acuerdo con los elementos 40 a 42, donde el agonista de 5-HT1A se selecciona de buspirona, gepirona o tandospirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 44. El método de acuerdo con los elementos 40 a 43, donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,05 mg/día a 500 mg/día.
- 45 45. El método de acuerdo con los elementos 40 a 44, donde el agonista de 5-HT1A se administra a dosis de 0,5 mg/día a 100 mg/día, tal como a dosis de 0,5 mg/día a 30 mg/día.
- 35 46. El método de acuerdo con los elementos 35 a 45, donde la composición farmacéutica o compuesto como se define en los elementos 1 a 35 se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más segundos principios activos seleccionados del grupo de agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA o agonistas del receptor de dopamina o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 47. Un kit de partes que comprende la composición farmacéutica o compuesto como se define en los elementos 1 a 35 para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.
- 45 48. El kit de partes de acuerdo con el elemento 47, que comprende además uno o más segundos principios activos para administración simultánea, secuencial o separada.
- 50 49. El kit de partes de acuerdo con los elementos 47 a 48, que comprende además un agonista de 5-HT1A.
- 50 50. El kit de partes de acuerdo con el elemento 49, que comprende además un agonista de 5-HT1A seleccionado del grupo de alnespirona, binospirona, buspirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 51. El kit de partes de acuerdo con los elementos 49 y 50, donde el agonista de 5-HT1A es gepirona, tandospirona o buspirona o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.
52. El kit de partes de acuerdo con los elementos 48 a 51, que comprende además un agente que aumenta la

concentración de dopamina en la hendidura sináptica, dopamina, L-DOPA, agonistas del receptor de dopamina o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

53. Un método para la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con los elementos 1 a 35.

5

#### Referencias

- Bonifati et al., *Clin NeurPharmacol*, 1994, 17, 73-82.
- Dekundy et al: *Behavioural Brain Research* 179 (2007) 76-89
- 10 Del Sorbo and Albanese: *J Neurol*. 2008; 255 Suppl 4: 32-41.
- Elangbam et al: *J Histochem Cytochem* 53:671-677, 2005
- Filip et al. *Pharmacol. Reports*. (2009) 61,761-777; Ohno, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 148-157.
- Fox et al: *Movement Disorders Vol. 24, No. 9, 2009*.
- 15 Grégoire et al: *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(6): 445-52.
- Jenner: *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(9): 665-77.
- Kirik et al. :*J. Neurosci* 2001; 21:2889-96
- Ludwig et al: *Clin Neuropharmacol*. 1986; 9(4):373-8
- Moss et al: *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Jun;13(3):204-9.
- 20 Muñoz et al: *Brain*. 2008; 131(Pt 12): 3380-94
- Muñoz et al: *Experimental Neurology* 219 (2009) 298-307.
- Newman-Tancredi: *Current Opinion in Investigational Drugs* 2010 11(7):802-812.
- Olsson et al., *J Neurosci*; 15:3863-75, 1995
- Ohno, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 148-157
- 25 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000
- Roppongi et al: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1):308-10.
- Schallert et al. , *J. Neural Transpl Plast* 1992; 3:332-3



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o kit de partes que comprende
- 5 al menos un compuesto, donde dicho compuesto es un agonista del receptor 5-HT1 D, 5-HT1 B y 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,
- donde dicho compuesto es un triptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde dicha composición o kit de partes comprende adicionalmente un agonista del receptor 5-HT1 A, o un derivado
- 10 farmacéuticamente aceptable del mismo,
- para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.
2. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el
- 15 compuesto tiene mayor afinidad y/o eficacia de activación del receptor para el receptor 5-HT1 D en comparación con los receptores 5-HT1 B y 5-HT1 F.
3. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en zolmitriptán,
- 20 sumatriptán, rizatriptán, naratriptán, almotriptán, frovatriptán y eletriptán, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
4. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agonista del receptor 5-HT1A se selecciona entre el grupo que consiste en
- 25 bupiriona, alnespirona, binospirona, gepirona, ipsapirona, perospirona, tandospirona, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserina y sarizotan, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto es zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del
- 30 mismo, y el agonista del receptor 5-HT1A es bupiriona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se administra en dosis de 0,05 - 200 mg/día, tal como en dosis de 0,5 - 60 mg/día, tal como en dosis de 0,5 - 10 mg/día, y el agonista del receptor 5-HT1 A se administra en dosis de
- 35 0,05 - 500 mg/día, tal como 0,5 - 100 mg/día, tal como en dosis de 0,5 - 30 mg/día.
7. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente uno o más principios activos adicionales.
- 40 8. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en: agentes que aumentan la concentración de dopamina en la hendidura sináptica; agentes que se usan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; dopamina; L-DOPA; agonistas del receptor de dopamina o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos; inhibidores de descarboxilasa; inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa); antagonistas de
- 45 NMDA (N-metil-D-aspartato); inhibidores de MAO-B; moduladores del receptor de serotonina; agonistas del receptor kappa opioide, moduladores de GABA (ácido gamma-aminobutírico), moduladores de los canales de potasio neuronales y moduladores del receptor de glutamato.
9. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las
- 50 reivindicaciones 7 y 8, donde el compuesto es zolmitriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, el agonista del receptor 5-HT1A es bupiriona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más principios activos adicionales comprenden L-DOPA o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un inhibidor de descarboxilasa y/o un inhibidor de COMT.
- 55 10. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el inhibidor de descarboxilasa es carbidopa o benserazida; y/o donde el inhibidor de COMT es tolcapona o entacapona.
11. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el trastorno del movimiento se selecciona entre el grupo que consiste en: Un

trastorno del movimiento asociado a niveles de dopamina sináptica alterados o deficientes; enfermedad de Parkinson; trastornos del movimiento asociados a enfermedad de Parkinson, incluyendo bradicinesia, acinesia y discinesia; discinesia inducida por L-DOPA; discinesia tardía y acatisia.

5 12. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el trastorno del movimiento se selecciona entre el grupo que consiste en ataxia, distonía, temblor esencial, enfermedad de Huntington, mioclonos, síndrome de Rett, síndrome de Tourette, enfermedad de Wilson, corea, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de las piernas inquietas, tortícolis espasmódica, genioplasmo, y trastornos del movimiento causados por enfermedad idiopática, disfunciones  
10 genéticas, o infecciones o disfunción de los ganglios basales.

13. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el trastorno del movimiento está causado por o asociado a terapia farmacológica, incluyendo fármacos neurolépticos, antipsicóticos, antidepresivos y fármacos anti-eméticos; o causado por o  
15 asociado a la abstinencia de drogas, incluyendo opioides, barbituratos, cocaína, benzodiazepinas, alcohol y anfetaminas.

14. La composición farmacéutica o kit de partes para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde dichos uno o más principios activos adicionales se administrarán simultáneamente,  
20 secuencialmente o por separado de dicha composición farmacéutica o kit de partes.

15. Uso de una composición farmacéutica o kit de partes que comprende al menos un compuesto, donde dicho compuesto es un agonista del receptor 5-HT1 D, 5-HT1 B y 5-HT1 F, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,  
25 donde dicho compuesto es un triptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y donde dicha composición o kit de partes comprende adicionalmente un agonista del receptor 5-HT1 A, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o alivio de trastornos del movimiento.

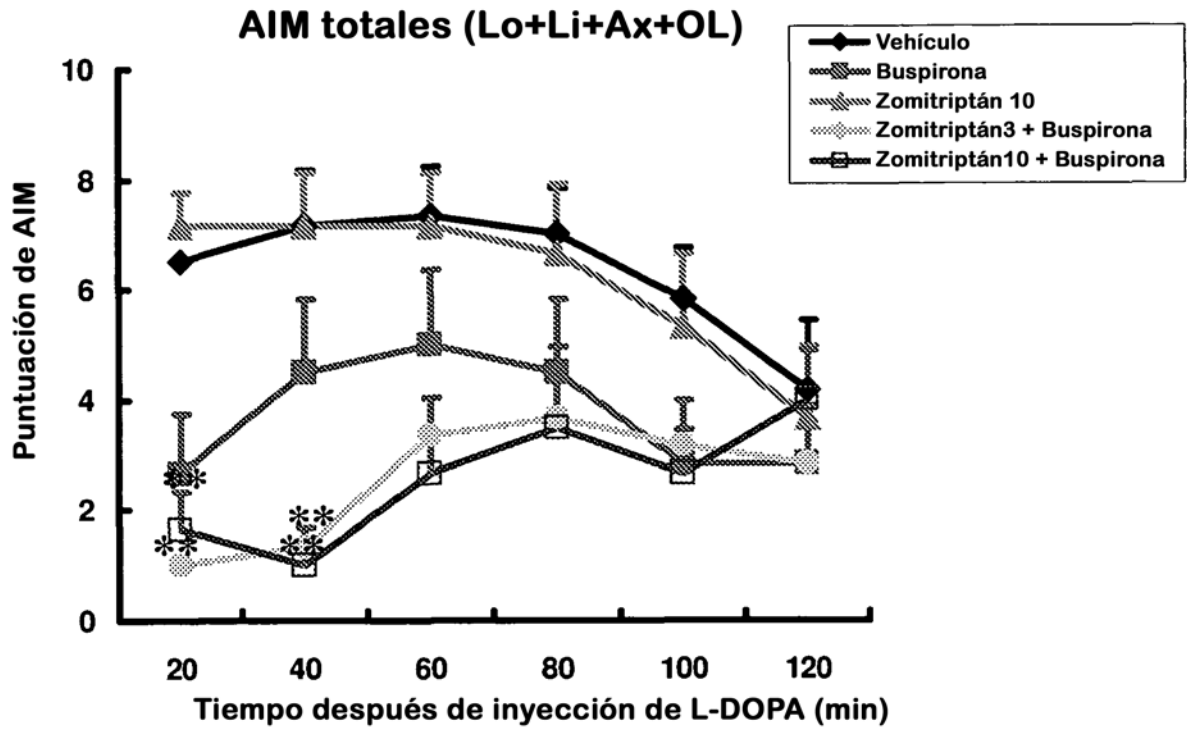


Fig. 1 .

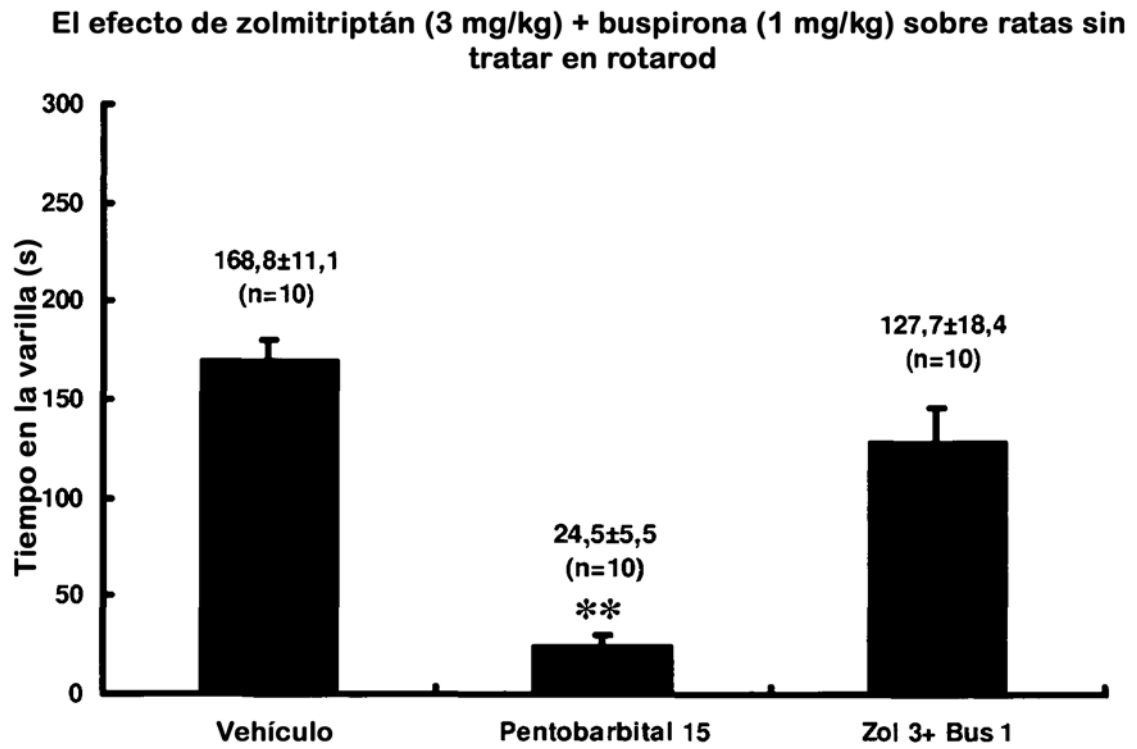


Fig. 2

El efecto de zolmitriptán (3 mg/kg) + buspirona (1 mg/kg) sobre ratas sin tratar en ensayo de cambio abierto

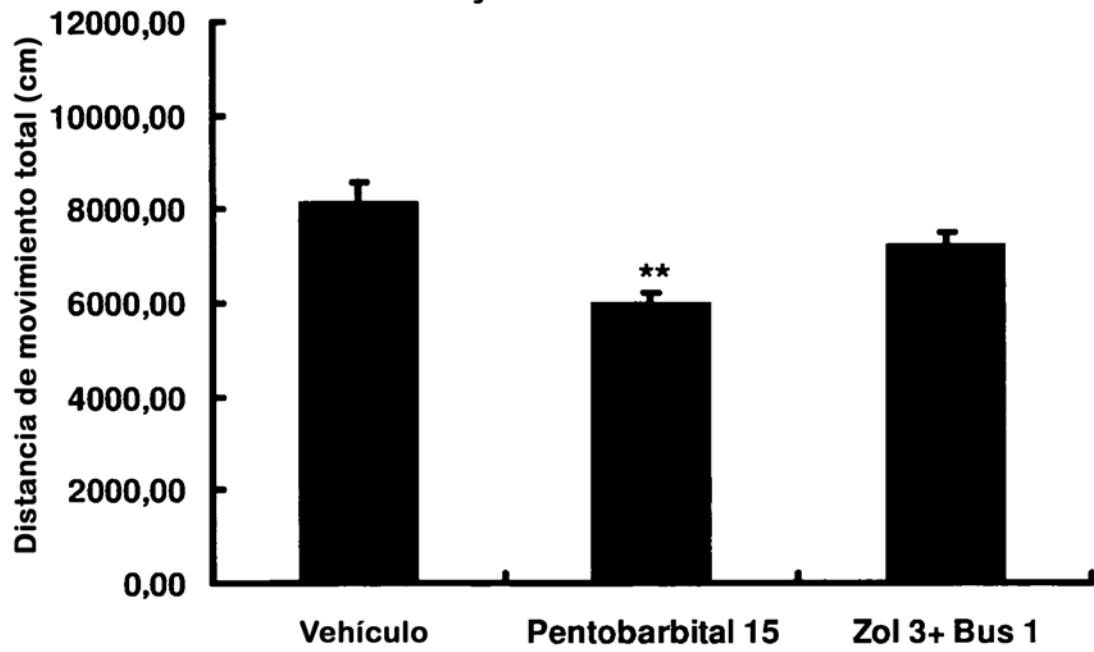


Fig. 3

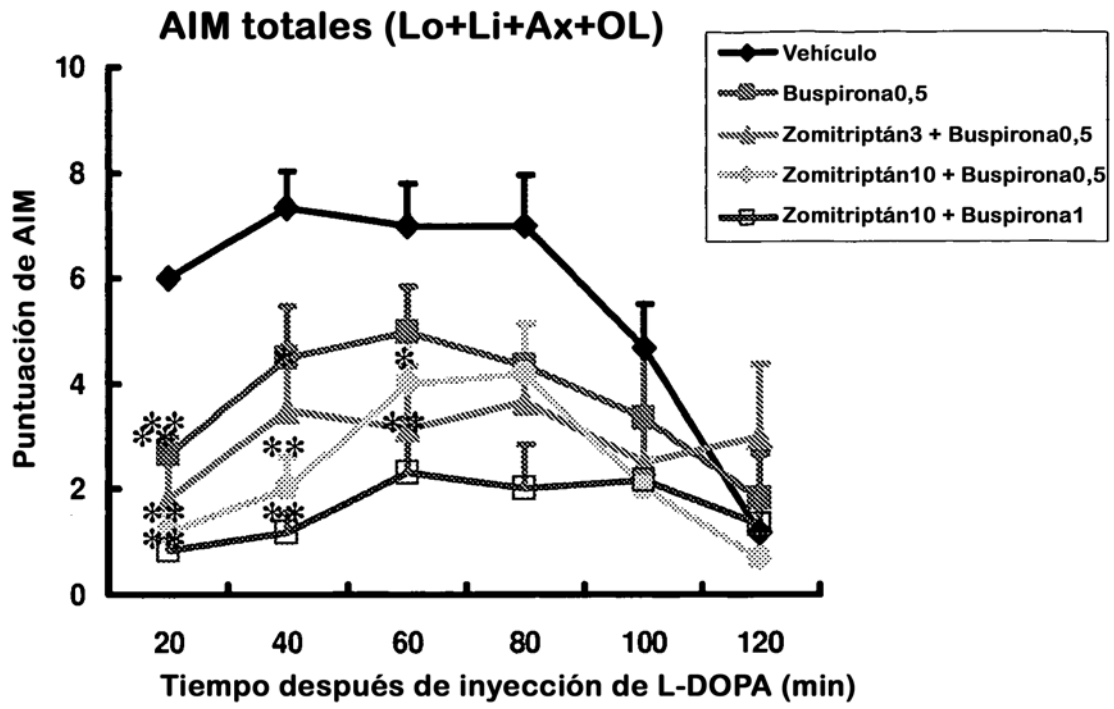


Fig. 4