

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 313**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2011 PCT/US2011/044697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12012542**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011 E 11810349 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2595484**

54 Título: **Uso de derivados de amida cíclica para tratar trastornos del sueño**

30 Prioridad:

20.07.2010 US 366075 P

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

26.02.2018

73 Titular/es:

**MINERVA NEUROSCIENCES, INC. (100.0%)
1601 Trapelo Road, Suite 284
Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**LUTHRINGER, REMY, HENRI;
PELLEGRINI, LORENZO y
KARABELAS, ARGERIS, N.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 656 313 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

Uso de derivados de amida cíclica para tratar trastornos del sueño

5 Antecedentes

El trastorno mental esquizofrenia afecta drásticamente la salud y el bienestar de las personas que lo padecen. Las personas con esquizofrenia pueden sufrir de una miríada de síntomas y pueden requerir cuidados de custodia significativos y terapia ininterrumpida de fármacos y/o comportamiento, que genera costos sociales y económicos sustanciales, incluso en ausencia de hospitalización o institucionalización.

10

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos amplias clases: síntomas positivos y síntomas negativos.

15

Los síntomas positivos generalmente implican la experiencia de algo en la conciencia que normalmente no debería estar presente. Por ejemplo, las alucinaciones y los delirios representan percepciones o creencias que normalmente no deberían experimentarse. Además de las alucinaciones y los delirios, los pacientes con esquizofrenia frecuentemente tienen marcadas alteraciones en el proceso lógico de sus pensamientos. Específicamente, los procesos de pensamiento psicótico son característicamente inconexos, desorganizados, ilógicos o extraños. Frecuentemente, estas alteraciones en el proceso de pensamiento producen notables patrones de comportamiento que son, además, desorganizados y extraños. Con frecuencia las alteraciones graves del contenido y del proceso del pensamiento que comprenden los síntomas positivos son las características más reconocibles y sobresalientes de la esquizofrenia.

20

Además de los síntomas positivos, se ha observado que los pacientes con esquizofrenia exhiben déficits importantes en la motivación y la espontaneidad. Estos síntomas se conocen como síntomas negativos.

25

Si bien los síntomas positivos representan la presencia de algo que normalmente no se experimenta, los síntomas negativos reflejan la ausencia de pensamientos y comportamientos que podrían esperarse de cualquier otra manera y por lo tanto, reflejan una disminución o pérdida de la función normal, o la pérdida o ausencia de comportamientos normales. Los síntomas negativos de la esquizofrenia incluyen, por ejemplo, aplanamiento o embotamiento afectivo, pensamientos concretos, anhedonia (la incapacidad de experimentar placer), poca motivación, espontaneidad e iniciativa. La inflexibilidad o rigidez del pensamiento representa un deterioro en la capacidad de pensar de manera abstracta. El aplanamiento afectivo se refiere a una reducción general en la capacidad de expresar emoción. El fracaso motivacional y la incapacidad para iniciar actividades representan una fuente importante de discapacidad a largo plazo en la esquizofrenia. La anhedonia refleja un déficit en la capacidad de experimentar placer y de reaccionar adecuadamente a situaciones placenteras.

30

35

Los síntomas positivos, tales como las alucinaciones, son responsables de gran parte de la excitación aguda asociada con la esquizofrenia. Los síntomas negativos parecen ser responsables de gran parte de la discapacidad crónica y a largo plazo asociada con el trastorno. Los tratamientos actuales para la esquizofrenia han demostrado un beneficio limitado en el tratamiento de los síntomas negativos.

40

Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden subdividirse en síntomas negativos primarios y secundarios. Los síntomas negativos primarios no incluyen los síntomas que se consideran mejor por los efectos secundarios de los medicamentos, la depresión postpsicótica o la desmoralización. Por el contrario, los ejemplos de los síntomas negativos primarios incluyen: aplanamiento afectivo (por ejemplo, inmovilidad emocional, falta de respuesta, contacto visual deficiente y movimiento corporal limitado); alogia (esto es donde el paciente exhibe pobreza del habla y generalmente se manifiesta mediante las breves respuestas del paciente durante la conversación); avoliación (la incapacidad de iniciar y persistir en actividades dirigidas a un objetivo); anhedonia (pérdida de interés o placer); humor disfórico (depresión, ansiedad e ira); alteraciones en el patrón de sueño (dormir durante el día, inquietud/actividad nocturna); actividad psicomotora anormal (estimulación, balanceo, inmovilidad apática); y falta de perspicacia.

45

50

Los síntomas negativos secundarios, algunos de los cuales aparecen en asociación con los síntomas positivos y/o efectos secundarios de los medicamentos, incluyen, por ejemplo, trastornos del movimiento tales como síntomas extrapiramidales, acatisia y discinesia tardía y desmoralización.

55

Permanece una necesidad de identificar medicamentos y métodos para usar en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, y además, de composiciones y métodos de tratamiento que mejoren la eficacia de las terapias existentes.

60

El documento EP-A-1 260 512 describe derivados de amida no cíclica. El documento EP-A-0 325 063 describe el uso de compuestos piperidinilo 1,4-disustituídos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del insomnio. El documento US-B-7,166,617 describe nuevos derivados de amida cíclica. Michele Sie describe, en Progress in Neurology and Psychiatry, vol. 14(3), p.9-20, 9 May 2010, "An update on sleep disorders and their treatment".

65

Descripción detallada de la invención

Los receptores sigma/sitios de unión del cerebro son objetivos importante para el desarrollo de fármacos antipsicóticos que son libres de los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos tradicionales o que tienen efectos secundarios reducidos con respecto a los fármacos antipsicóticos tradicionales que tienen actividad antagonista sobre el receptor de dopamina D2 (ver, por ejemplo, J. M. Walker y otros, *Pharmacological Reviews*, 42:355-402, 1990).

El sitio de unión de sigma 1 se caracteriza por tener una alta afinidad por haloperidol, di-o-tolilguanidina (DTG) y (+)-benzomorfanos tales como (+)-pentazocina. El sitio de unión de sigma 2 se caracteriza por tener una alta afinidad por haloperidol y DTG, pero tiene baja afinidad por (+)-benzomorfanos.

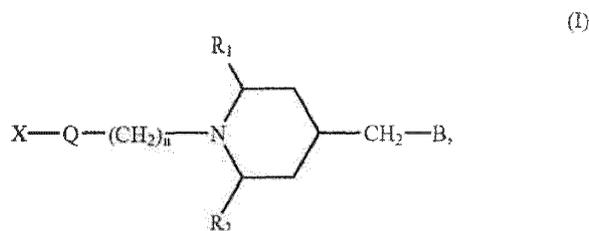
Los ligandos de sigma 1 pueden actuar en el tracto gastrointestinal. El sitio sigma 1 puede mediar la supresión a la respuesta del receptor de acetilcolina de tipo muscarina/fosfoinosítido por los ligandos sigma. El sitio de unión de sigma 1 está presente no solo en cerebros, sino en células de bazo (Y. Lin y otros, *J. Neuroimmunol.*, 58:143-154, 1995), y tales ligandos sigma pueden suprimir el sistema inmunitario (H. H. Garza y otros, *J. Immunol.*, 151:4672-4680, 1993).

El sitio de unión de sigma 2 es abundante en hígados (A. E. Bruce y otros, *Neurosci. Abstr.*, 16:370, 1990), riñones (W. D. Bowen y otros, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 18:456), y corazón (M. Dumont y S. Lemaire, *Eur. J. Pharmacol.*, 209:245, 248, 1991). El sitio de unión de sigma 2 en el cerebro existe en el hipotálamo, el cerebelo, la protuberancia de la médula y la médula oblongada. En el hipocampo, el lóbulo frontal y el lóbulo occipital en cerebros de rata, este existe más abundantemente que el sitio de unión sigma 1. En sinaptosomas del hipocampo de cobayo, hay un sitio de unión de sigma 2 que se marca selectivamente con [3H] BIMU (D. W. Bonhaus y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 267:961-970, 1993). La relación entre el sitio de unión sigma 2 y la corteza así como también el sistema límbico respalda la utilidad de los compuestos usados para el tratamiento de las enfermedades mentales (D. C. Mash y C. P. Zabetian, *Synapse*, 12:195-205, 1992). Se cree que el sitio de unión de sigma 2 se implica en las funciones de motilidad, especialmente la distonía; sin embargo, no se encontraron evidencias que demuestren tal acción en modelos de trastornos funcionales del tracto extrapiramidal en primates (L. T. Meltzer y otros, *Neuropharmacology*, 31:961-967, 1992).

El haloperidol, un agente antipsicótico dopaminérgico clínicamente efectivo, muestra una gran afinidad por ambos subtipos sigma 1 y 2. Sin embargo, un metabolito reducido del haloperidol que actúa sobre el sistema nervioso central tiene mayor afinidad y selectividad por el receptor sigma 2 que la dopamina D2, en comparación con el haloperidol (J. C. Jaen y otros, *J. Med. Chem.*, 36:3929-3936, 1993).

La patente de los Estados Unidos 7,166,617 describe derivados de amida cíclica que tienen alta afinidad por el sitio de unión de sigma 2. Ciertos compuestos descritos en esta patente tienen, además, una alta afinidad por el sitio de unión del ligando sigma y una baja constante de inhibición K_i para sigma 1 y/o sigma 2, así como también perfiles de unión selectiva completamente diferentes de aquellos de los compuestos convencionales conocidos. Tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse terapéutica y/o preventivamente mediante la función de control nervioso de los ligandos sigma. Sin embargo, en la patente de Estados Unidos 7,166,617 no se describen las propiedades y características de los derivados específicos.

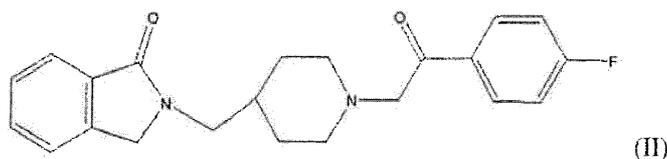
En la presente descripción, se demuestra que los compuestos de la fórmula I tienen propiedades útiles para tratar la esquizofrenia y/o uno o más síntomas de la esquizofrenia. En particular, se demuestra que los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar uno o más síntomas negativos de la esquizofrenia.



Por lo tanto, la presente descripción proporciona métodos y composiciones para tratar varios aspectos de la esquizofrenia.

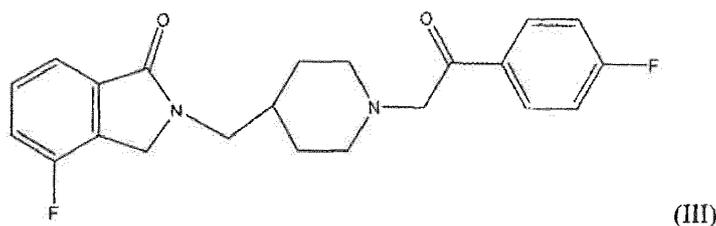
Como se usa en la presente descripción, el término "esquizofrenia" cubre el espectro completo de trastornos esquizofrénicos conocidos por el experto. Estos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: esquizofrenia catatónica, desorganizada, paranoide, residual e indiferenciada; trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.

El término "receptor", como se usa en la presente descripción, significa un tipo de receptor de unión a membrana, así como también otros sitios de unión. Por ejemplo, se conoce la existencia de al menos dos subtipos de receptores sigma, es decir, sigma 1 y sigma 2, y se propuso la clasificación de sitios de unión de sigma (R. Quirion y otros, *TIPS*, 13:85-86, 1992).



5 2-[[1-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil]piperidin-4-il]metil]isoindolin-1-ona. Los aspectos específicos de la invención se definen en las reivindicaciones.

Como se describe, además, en la presente descripción, un compuesto de la fórmula I puede ser el compuesto expuesto en la fórmula III:



10

El compuesto de la fórmula III puede tener propiedades y/o actividad similar a un compuesto de la fórmula II.

15 Los compuestos de la fórmula I descritos en la presente descripción pueden tener un perfil de unión a receptor que demuestra unión preferencial para los receptores sigma 2, receptores 5-HT2A, y receptores α 1 adrenérgicos. Los compuestos de la fórmula I pueden tener un perfil de unión a receptor que comprende afinidad preferencial por los receptores sigma 2, mientras que demuestran poca o ninguna afinidad por los receptores sigma 1. Los compuestos de la fórmula I pueden tener un perfil de unión a receptor que comprende afinidad preferencial por los receptores sigma 2 con respecto a los receptores sigma 1. Sin embargo, debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula I pueden no tener una unión preferencial para el mismo panel de receptores, y en algunos casos, pueden demostrar unión preferencial para uno o más receptores diferentes, que incluye unos pocos en comparación con todos los receptores sigma 2, 5-HT2A y α 1 adrenérgicos.

20

25 Los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener poca o ninguna afinidad por los receptores dopaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos o histaminérgicos, y pueden tener afinidades variables por cualquier combinación de esos receptores. En una modalidad, un compuesto de la fórmula II tiene poca o ninguna afinidad por los receptores dopaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos o histaminérgicos.

25

30 Un compuesto de la fórmula I puede tener un perfil de unión al receptor con un valor K_i de menos que 5 nmol/L, menor que 10 nmol/L, menor que 15 nmol/L, menor que 20 nmol/L, menor que 25 nmol/L, o menor que 50 nmol/L para el receptor 5-HT2; un valor K_i de menos que 10 nmol/L, menor que 15 nmol/L, menor que 20 nmol/L, menor que 25 nmol/L, o menor que 30 nmol/L para los receptores α 1 adrenérgicos; y un valor K_i de menos que 5 nmol/L, menor que 10 nmol/L, menor que 15 nmol/L, menor que 20 nmol/L, y menor que 25 nmol/L para el receptor sigma 2, o cualquier combinación de estos. Como comprenderá el experto en la técnica, puede haber variación en las afinidades de unión para un compuesto de la fórmula I cuando se analiza contra el mismo receptor de un organismo o especie diferente.

35

Un compuesto de la fórmula I puede no demostrar actividad inhibitoria y/o moduladora del citocromo P450 2D6 ("2D6"). Alternativamente, un compuesto de la fórmula I puede demostrar una actividad moduladora y/o inhibitoria mínima de 2D6, de manera que el compuesto es útil aún en lo referente a que este no disminuye significativamente la eficacia del tratamiento pretendido.

40

Síntomas Negativos, Positivos, y Generales Asociados a la Esquizofrenia

45 En la presente descripción se describe un método para tratar al menos un síntoma negativo de la esquizofrenia en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como se estableció anteriormente. El compuesto puede ser el compuesto expuesto en la fórmula II, o el compuesto puede ser el compuesto expuesto en la fórmula III.

45

50 Además, en la presente descripción se describe un método para tratar al menos un síntoma negativo de la esquizofrenia en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se establece anteriormente, en donde se trata el al menos un síntoma negativo. El al menos un síntoma negativo puede ser al menos un síntoma negativo primario, o al menos un síntoma negativo secundario. En la presente invención, el compuesto es de fórmula (II) y se

50

trata al menos un trastorno del sueño. En otra modalidad, se mejora al menos un aspecto o parámetro de sueño en un paciente. En una modalidad, se mejora el sueño en un paciente esquizofrénico.

5 En la presente invención, la interrupción de al menos un trastorno o parámetro del sueño se asocia con la esquizofrenia. En una modalidad, la interrupción del al menos un trastorno o parámetro del sueño es un síntoma negativo de la esquizofrenia. En otra modalidad, la interrupción del al menos un trastorno o parámetro del sueño no es un síntoma positivo o negativo de la esquizofrenia, sino que más bien se asocia simplemente con la esquizofrenia.

10 Pueden tratarse varios aspectos del sueño, que incluyen, pero no se limitan a, latencia de inicio del sueño, latencia para sueño persistente y la distribución de ondas lentas durante el período de sueño o uno o más segmentos del período de sueño. En un aspecto, el tiempo total de sueño se reduce. En un aspecto, el índice de eficiencia del sueño (SEI) disminuye un 2.4 %. En un aspecto, la duración de la vigilia después del inicio del sueño (WASO) aumenta. En un aspecto, el sueño de onda lenta (SWS) se incrementa en el primer tercio del tiempo del período de sueño (SPT1). En un aspecto, el SWS se reduce en el último tercio del SPT (SPT3).

15 Además, en la presente descripción se describe un método para tratar o mejorar la cognición, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como se establece en la presente descripción. Como se comprenderá en base a la descripción en la presente descripción, la modificación de los parámetros del sueño puede mejorar la cognición. A modo de ejemplo no limitante, la mejora y/o un aumento en el SWS mejora la cognición. En un aspecto, se mejora la cognición en general. En otro aspecto, se mejoran uno o más aspectos de la cognición, que incluyen, entre otros, la consolidación de la memoria, las funciones ejecutivas, la memoria verbal y la fluidez verbal.

20 En la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (II) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento o mejoría de al menos un trastorno del sueño en un sujeto afectado con esquizofrenia.

25 Los síntomas negativos de la esquizofrenia incluyen, pero no se limitan a, embotamiento afectivo (por ejemplo, disminución de la capacidad de respuesta emocional caracterizada por una reducción en la expresión facial, modulación de los sentimientos y gestos comunicativos), retraimiento emocional (por ejemplo, falta de interés en, implicación con, y compromiso afectivo con los acontecimientos de la vida), mala compenetración (por ejemplo, falta de empatía interpersonal, falta de apertura en la conversación, carencia del sentido de cercanía o interés, distanciamiento interpersonal y comunicación verbal y no verbal reducida), aislamiento social pasivo/apático (por ejemplo, disminución del interés y la iniciativa en interacciones sociales debido a la pasividad, apatía, anergia o avolición; reducción de la participación interpersonal y negligencia en las actividades de la vida diaria), dificultad en el pensamiento abstracto (por ejemplo, deterioro en el uso del modo de pensamiento abstracto simbólico, como se evidencia por la dificultad en la clasificación, la formación de generalizaciones y el proceder más allá del pensamiento concreto o egocéntrico en tareas de resolución de problemas), falta de espontaneidad y de conversación fluida (por ejemplo, reducción en el flujo normal de comunicación asociado con apatía, avolición, actitud defensiva o déficit cognitivo, disminución de la fluidez y productividad del proceso verbal interactivo), pensamientos estereotipados (por ejemplo, disminución de la fluidez, la espontaneidad y la flexibilidad del pensamiento, como se evidencia en el contenido del pensamiento rígido, repetitivo o estéril).

30 Otros síntomas negativos y ejemplos de estos pueden encontrarse, por ejemplo, en la escala PANSS, un instrumento usado clínicamente para evaluar la carga de morbilidad en la esquizofrenia. La escala PANSS completa puede encontrarse en www.tepou.co.nz/file/information-programme/panss.pdf (consultado el 14 de junio de 2010).

35 Los síntomas positivos de la esquizofrenia incluyen, pero no se limitan a, delirios (creencias infundadas, irreales, idiosincrásicas), desorganización conceptual (por ejemplo, proceso de pensamiento desorganizado caracterizado por la interrupción de la secuencia dirigida a objetivos, por ejemplo, circunstancialidad, tangencialidad, pérdida de asociaciones, falacias non sequiturs, irracionalidad burda, o bloqueo del pensamiento), alucinaciones (por ejemplo, informe verbal o comportamiento que indica percepciones que no se generan por estímulos externos y que pueden ocurrir en las esferas auditiva, visual, olfativa o somática), hiperactividad y excitación (por ejemplo, comportamiento motriz acelerado, mayor capacidad de respuesta a estímulos, hipervigilancia o labilidad emocional excesiva), grandiosidad (por ejemplo autoestima exagerada y convicciones irreales de superioridad, que incluye delirios de habilidades extraordinarias, riqueza, conocimiento, fama, poder y rectitud moral), desconfianza/persecución (por ejemplo, ideas de persecución poco realistas o exageradas, como se refleja en la actitud cautelosa, desconfiada, sospechosa, de hipervigilancia o delirios francos de que otros suponen un daño), y la hostilidad (por ejemplo, expresiones verbales y no verbales de ira y resentimiento, que incluyen el sarcasmo, comportamiento pasivo-agresivo, abuso verbal y agresividad). Otros síntomas positivos y ejemplos de estos pueden encontrarse, por ejemplo, en la escala PANSS, como se refirió anteriormente.

40 Los síntomas generales de la esquizofrenia incluyen, pero no se limitan a, preocupación somática (por ejemplo, dolencias físicas o creencias sobre enfermedades corporales o disfunciones), ansiedad (por ejemplo, experiencia subjetiva de nerviosismo, preocupación, aprensión o inquietud, que varían desde excesiva preocupación por el presente

o futuro hasta los sentimientos de pánico), sentimientos de culpa (por ejemplo, sensación de remordimiento o sentir culpa por delitos reales o imaginarios en el pasado), tensión (por ejemplo, francas manifestaciones físicas de miedo, ansiedad y agitación, tales como rigidez, temblor, sudoración profusa e inquietud), manierismos y posturas (por ejemplo, movimientos o posturas antinaturales caracterizados por una apariencia incómoda, forzada, desorganizada o extraña), depresión (por ejemplo, sentimientos de tristeza, desaliento, impotencia, y pesimismo), retraso motor (por ejemplo, reducción de la actividad motora como se refleja en el entecimiento o disminución de los movimientos y del habla, disminución de la capacidad de respuesta a los estímulos y reducción del tono corporal), falta de cooperación (por ejemplo rechazo activo significativo a cumplir con la voluntad de otras personas, que incluye el entrevistador, el personal del hospital o la familia, que puede asociarse con desconfianza, actitud defensiva, obstinación, negativismo, rechazo de la autoridad, hostilidad o beligerancia), contenido inusual del pensamiento (por ejemplo, pensamiento caracterizado por ideas extrañas, fantásticas o estafalarias, que varían desde aquellas que son remotas o atípicas a las que son distorsionadas, ilógicas y evidentemente absurdas), desorientación (por ejemplo, falta de conciencia de la relación de uno con el entorno, que incluye personas, lugar y tiempo, que pueden deberse a confusión o abstinencia), poca atención (por ejemplo, falla en el estado de alerta concentrado manifestado por falta de concentración, distracción de estímulos internos y externos y dificultad para aprovechar, mantener o cambiar el enfoque a nuevos estímulos), falta de juicio y perspicacia (por ejemplo, deterioro de la comprensión o conciencia de la propia condición psiquiátrica y la situación de vida), alteración de la volición (por ejemplo, alteración en la iniciación intencionada, mantenimiento, y el control de los propios pensamientos, comportamiento, movimientos, y el discurso), poco control sobre los impulsos (por ejemplo, afectación en la regulación y el control de las acciones o deseos interiores que resultan en una descarga de tensiones y emociones repentinas, no moduladas, arbitrarias, o desorientadas sin preocuparse por las consecuencias), preocupación (por ejemplo, la absorción con pensamientos y sentimientos generados internamente y con experiencias autistas en perjuicio de la orientación en la realidad y el comportamiento adaptativo, y la evitación social activa (por ejemplo, participación social disminuida asociada con miedo injustificado, hostilidad, o desconfianza). Otros síntomas generales y ejemplos de estos pueden encontrarse, por ejemplo, en la escala PANSS, como se refirió anteriormente. Como comprenderá el experto en la técnica, la escala PANSS puede usarse para identificar y/o medir síntomas generales, positivos y negativos de la esquizofrenia.

Formas de Dosificación y Cantidades

Para la administración terapéutica, puede emplearse un compuesto de fórmula I en la forma de su base libre, pero se usa preferentemente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, típicamente, la sal de hidrocioruro.

Las sales alternativas de un compuesto de la fórmula I con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden usarse, además, en la administración terapéutica, por ejemplo, sales derivadas de la base libre funcional y ácidos que incluyen, pero no se limitan a, ácido palmítico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Todos los solvatos y todas las formas físicas alternativas de un compuesto de la fórmula I o sus derivados farmacéuticamente aceptables como se describió en la presente descripción, incluyen, pero no se limitan a, formas cristalinas alternativas, formas amorfas y polimorfas, están, además, dentro del alcance de esta invención, y todas las referencias a un compuesto de la fórmula I en la presente descripción incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, y todos los solvatos y formas físicas alternativas de estos.

Para la administración terapéutica, un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, el compuesto de la fórmula II, puede administrarse en forma pura, pero preferentemente se formulará en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y efectiva adecuada que proporcione niveles efectivos de el ingrediente activo en el cuerpo.

Las formas preferidas incluyen, entre otras, formulaciones de depósito (por ejemplo, cristalina, emulsión), formulaciones de depósito adecuadas para inyección intramuscular o subdérmica, formas de liberación controlada, que incluyen tabletas de liberación controlada, sistemas transdérmicos (por ejemplo, parche), formas bucales (por ejemplo, película, tableta), tabletas efervescentes e implante subdérmico. Una formulación de depósito puede comprender una sal de palmitato de un compuesto de la fórmula I.

Un método de administración de un compuesto de la fórmula I puede incluir la titulación del compuesto hasta un nivel predeterminado. Un compuesto puede usarse a un nivel especificado (por ejemplo, 2 mg b.i.d., 4 mg b.i.d., 8 mg b.i.d., 16 mg b.i.d.).

El compuesto puede titularse hasta una dosificación predeterminada (por ejemplo, titulación hasta 16 mg b.i.d., 32 mg b.i.d., 64 mg b.i.d., etc...).

La administración de un compuesto para cualquier propósito como se describe en la presente descripción, en cualquier forma o combinación descrita en la presente descripción, puede incluir administrar el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de entre 10 ng - 1 g, 100 ng - 750 mg, 500 ng - 500 mg, 10 µg - 200 mg, 15 µg - 190 mg, 25 µg - 180 mg, 50 µg - 170 mg, 75 µg - 160 mg, 100 µg - 150 mg, 250 µg - 140 mg, 400 µg - 130 mg, entre 500 µg - 128 mg, 600 µg - 100 mg, 750 µg - 75 mg, 900 µg - 50 mg, o a una dosis entre 1 mg - 64 mg. El

tratamiento de la esquizofrenia puede incluir administrar el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de <1 g, <500 mg, <200 mg, <150 mg, <100 mg, <50 mg, <40 mg, <30 mg, <20 mg, <10 mg, <9 mg, <8 mg, <7 mg, <6 mg, <5 mg, <4 mg, <3 mg, <2 mg, <1 mg, <0.5 mg, <0.25 mg, <0.1 mg, <0.05 mg, o <0.01 mg, <0.005 mg, o <0.001 mg. La dosis puede administrarse como una dosis semanal, una dosis cada dos días, una sola dosis diaria, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o con mayor frecuencia. En una modalidad, el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosis de entre 8 mg - 32 mg dos veces al día.

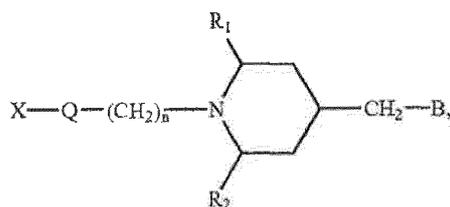
Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse independientemente de cualquier otro medicamento.

Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse a un sujeto que es un metabolizador eficiente de 2D6. Como comprenderá un experto en la técnica, un metabolizador eficiente de 2D6 es un sujeto que tiene una actividad metabólica de 2D6 promedio o mayor que el promedio.

Coadministración de Compuestos

Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse junto con uno o más medicamentos diferentes. Tales otros medicamentos pueden administrarse o coadministrarse en formas y dosificaciones como se conoce en la técnica, o en la alternativa, como se describió anteriormente para la administración de compuestos de la fórmula I.

Por lo tanto, la presente invención proporciona, además, una composición para usar en el tratamiento o mejoría de al menos un trastorno del sueño en un sujeto que padece esquizofrenia, la composición comprende: (i) una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto antipsicótico que no es un compuesto de la fórmula (I); y (ii) una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (II) como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este; en donde la cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto antipsicótico que no es un compuesto de la fórmula (I) es menor de lo que sería de cualquier otra manera en ausencia del compuesto de la fórmula (II), en donde el compuesto de fórmula (I) es



en donde:

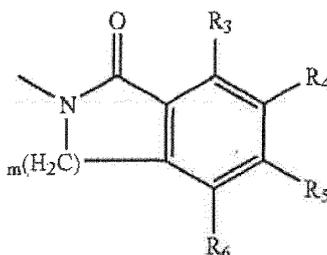
X representa un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido con arilo, un grupo alqueno sustituido con arilo, un grupo alquilo sustituido con arilo, un grupo alquilo sustituido con arilo, un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico que puede sustituirse con un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo amino sustituido o no sustituido;

Q representa un grupo representado por --CO--, --O--, --S--, --CH(OR7)--, --C(=CH2)-- o --C(=NR8)-- en donde R7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo acilo, y R8 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo aralquilo, un grupo aciloxi, un grupo acilamino o un grupo alcoxycarbonil amino;

n representa un número entero de 0 a 5;

R1 y R2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

B representa los siguientes grupos:



en donde R3, R4, R5 y R6 representan cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo halogenado, y un grupo ciano;

m representa 1 o 2.

5 El compuesto expuesto en la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (por ejemplo, un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de cualquier combinación de síntomas negativos de la esquizofrenia, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas generales de la esquizofrenia o el tratamiento de la esquizofrenia en sí. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la invención pueden proporcionar, además, ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

10 Un compuesto de la fórmula I puede administrarse a un paciente que ya está en tratamiento con al menos un agente neuroléptico (por ejemplo, un agente antipsicótico típico o atípico), para proporcionar un tratamiento mejorado de cualquier combinación de síntomas negativos de la esquizofrenia, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas generales de la esquizofrenia, o el tratamiento de la esquizofrenia en sí.

15 Los antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, olanzapina, clozapina, risperidona, paliperidona, aripiprazol, quetiapina, iloperidona, ziprasidona, asenapina, lurasidona, sertindol, amisulprida, clotiapina, mosapramina, perospirona, sulpirida y zotepina. Los antipsicóticos típicos incluyen, pero no se limitan a, haloperidol, benperidol, loxapina, molindona, pimozida, tioridazina, mesoridazina, tiotixeno, clorprotixeno, flufenazina, trifluoperazina, clorpromazina, perfenazina, proclorperazina, droperidol y zuclopentixol.

20 Un compuesto que se coadministra con un compuesto de la fórmula I puede no demostrar ninguna actividad inhibidora y/o moduladora de 2D6. Alternativamente, un compuesto que se coadministra con un compuesto de la fórmula I puede demostrar una actividad moduladora y/o inhibidora mínima de 2D6, de manera que el compuesto es útil aún en lo referente a que este no disminuye significativamente la eficacia del tratamiento pretendido.

25 Ampliación del Tratamiento de los Síntomas y la Esquizofrenia

30 Un compuesto de la fórmula I puede administrarse a un paciente junto con al menos un agente neuroléptico, o a un paciente que ya está en tratamiento con al menos un agente neuroléptico, para proporcionar un tratamiento mejorado de cualquier combinación de síntomas negativos de la esquizofrenia, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas generales de la esquizofrenia o el tratamiento de la esquizofrenia en sí. La administración de un compuesto de la fórmula I puede reducir la concentración del agente neuroléptico requerido para alcanzar una cantidad con eficacia terapéutica del agente neuroléptico. El compuesto de la fórmula I puede proporcionar un efecto sinérgico con el agente neuroléptico.

35 Un compuesto de la fórmula I puede administrarse a un paciente junto con al menos un agente neuroléptico, o a un paciente que ya está en tratamiento con al menos un agente neuroléptico, en donde el agente neuroléptico no prolonga el intervalo QT. Tales agentes neurolépticos incluyen, pero no se limitan a, risperidona, quetiapina, aripiprazol y olanzapina, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, que incluyen, pero no se limitan a, sales de palmitato. En un aspecto, un compuesto de la fórmula II se unirá con uno o más compuestos antipsicóticos que tienen un riesgo bajo de prolongación de QT. Será evidente para el experto en la técnica cómo seleccionar, identificar y/o caracterizar el riesgo de prolongación de QT de un antipsicótico, particularmente en vista de la pauta expuesta en la presente descripción.

45 Un compuesto de la fórmula I puede administrarse a un paciente junto con al menos un agente neuroléptico, o a un paciente que ya está en tratamiento con al menos un agente neuroléptico, en donde la administración del compuesto de la fórmula I amplía aún más el tratamiento de al menos un síntoma negativo de esquizofrenia. Un compuesto de la fórmula I puede administrarse a un paciente junto con al menos un agente neuroléptico, o a un paciente que ya está en tratamiento con al menos un agente neuroléptico, en donde la administración del compuesto de la fórmula I amplía aún más el tratamiento de cualquier combinación de al menos un síntoma negativo de la esquizofrenia, al menos un síntoma positivo de la esquizofrenia, al menos un síntoma general de la esquizofrenia o la esquizofrenia en sí.

50 Además, en la presente descripción se describe un método para tratar al menos un síntoma negativo de la esquizofrenia en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como se establece anteriormente, en donde se trata el al menos un síntoma negativo, en donde además, se mejora la cognición relacionada con la esquizofrenia. Las habilidades cognitivas incluyen, pero no se limitan a, la velocidad motora, la memoria verbal y la fluidez verbal. La mejora de la cognición se describe con mayor detalle en otra parte de la presente descripción.

60 Ejemplos Experimentales

Ejemplo 1: Estudio Clínico de CYR-101

65 Se realizó un estudio mediante el uso del compuesto de la fórmula II, para examinar la eficacia sobre la esquizofrenia y el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia. El estudio fue un estudio de prueba de concepto multicéntrico, hospitalario y ambulatorio, fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo del compuesto de fórmula II en pacientes con esquizofrenia DSM-IV. El estudio utilizó 21 centros en tres países diferentes.

El estudio se diseñó para evaluar la eficacia terapéutica del compuesto de la fórmula II en todas las dimensiones de la enfermedad esquizofrénica (por ejemplo, síntomas positivos, negativos y generales, cognición, sueño, estado de ánimo y ansiedad). El estudio examinó, además, la seguridad de las dosis administradas del compuesto de la fórmula II (referido además en la presente descripción como CYR-101), que incluye la repolarización cardíaca (es decir, el intervalo QT), cambio de peso, eventos adversos, prolactina y síntomas extrapiramidales.

El estudio se realizó durante un período de tiempo de tres meses. Este período de tiempo fue suficiente para permitir que el compuesto demostrara un potencial terapéutico completo, particularmente con respecto a los parámetros cognitivos.

Los objetivos del estudio incluyeron los siguientes:

1.	Evaluar la eficacia de CYR-101 versus placebo respecto al puntaje PANSS global y puntajes secundarios después de un mes (28 días +/- 2 días) de tratamiento
2.	Evaluar si la dosis administrada de CYR-101 demostrará una eficacia significativamente mayor según la puntuación total y los puntajes secundarios valorados por PANSS después de tres meses (84 días +/- 2 días) de tratamiento
3.	Evaluar la eficacia de CYR-101 versus placebo valorada por el CGI-S después de uno y tres meses de tratamiento
4.	Evaluar la eficacia subjetiva de CYR-101 versus placebo en pacientes valorada por el Inventario de Actitudes hacia la Medicación-10 (DAI-10) después de uno y tres meses de tratamiento
5.	Evaluar la calidad subjetiva del sueño valorada por el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) después de tres meses de tratamiento
6.	Explorar la eficacia de CYR-101 versus placebo en la función cognitiva valorado por la escala BACS (Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia) después de uno y tres meses de tratamiento
7.	Evaluar la eficacia de CYR-101 versus placebo en síntomas depresivos medida por la puntuación total de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) después de un mes de tratamiento
8.	Evaluar la eficacia de CYR-101 versus placebo en la ansiedad medida por la puntuación total de la Escala de valoración de Hamilton para evaluar la Ansiedad (HAMA) después de un mes de tratamiento
9.	Evaluar la seguridad cardiovascular (particularmente la repolarización ventricular evaluada por las mediciones del intervalo QT/QTc) de CYR-101 en comparación con el placebo
10.	Evaluar la seguridad y tolerabilidad total de CYR-101 en comparación con el placebo
11.	Determinar la farmacocinética de CYR-101 en pacientes esquizofrénicos

La administración oral de 1, 2 o 4 tabletas (8, 16 o 32 mg de CYR-101) de tabletas orales de liberación sostenida (SR) de CYR-101 8 mg, se administraron dos veces al día junto con los alimentos. Durante el período de ajuste de la dosis, se administró CYR-101 por vía oral dos veces al día, por la mañana y por la noche, a la dosis diaria de 16 mg durante dos días, luego se tituló cada dos días a 32 mg y 64 mg respectivamente. Durante el período de dosis fija, se administró la dosis óptima ajustada evaluada para cada paciente o la dosis máxima diaria de 64 mg de CYR-101. En un aspecto del estudio, la dosificación del compuesto se tituló a 32 mg b.i.d.

Durante el período inicial, la administración oral de 1 tableta de placebo SR se realizó dos veces al día durante 3 días. Durante los períodos de ajuste de dosis y de dosis fijas, se usó la administración oral de 1, 2 o 4 tabletas de placebo SR dos veces al día como se realizó para el producto de prueba.

Los datos resultantes se analizaron de tres maneras: 1.) Conjunto de seguridad; 2.) Conjunto de análisis completo, con cada paciente que tiene al menos una evaluación PANSS después del inicio del tratamiento incluido en el análisis de eficacia. Se usa el método LOCF; y 3.) Conjunto por protocolo, donde para ciertos análisis, se incluyen todos los pacientes que completaron tres meses de tratamiento. Se aplicó ANCOVA seguido de un análisis de contraste en cada punto de tiempo y, en algunos casos, se usó una prueba de Wilcoxon no paramétrica.

Los criterios usados para la evaluación fueron los siguientes:

1. Primario: Puntaje total y puntajes secundarios de PANSS, después de un mes de tratamiento

2. Secundario: Puntaje total y puntajes secundarios de PANSS, después de tres meses de tratamiento, puntaje de CGI-S, puntaje de DAI-10, puntaje PSQI, puntaje de la prueba BACS, puntaje total de MADRS, y puntaje total de HAMA, Cuestionario de Disponibilidad al Alta (RDQ).

3. Exploratorio: En un subgrupo de pacientes, continuidad polisomnográfica del sueño y parámetros de la arquitectura del sueño.

4. Seguridad: ECG de 12 derivaciones, registro de eventos adversos (AE), signos vitales, examen físico, peso y circunferencia de la cintura, pruebas de laboratorio de seguridad, evaluación de síntomas extrapiramidales (valorados por la escala de Simpson y Angus) y niveles de prolactina.

5. Farmacocinéticas: Niveles de CYR-101, BFB-520, y BFB-999 en plasma.

Los métodos estadísticos usados fueron los siguientes:

1. Variable de eficacia primaria: Análisis de covarianza (ANCOVA) con tratamiento y centro como efectos fijos y valor basal como covariable, después de un mes de tratamiento, sobre el cambio a partir del inicio para la puntuación total PANSS y puntuaciones secundarias en el Conjunto de Análisis Completo (FAS).

2. Variables de eficacia secundaria: El mismo método para el puntaje total de PANSS y puntajes secundarios a los tres meses de tratamiento, BACS, DAI-10, MADRS, HAMA, y PSQI en el Conjunto de Análisis Completo (FAS). Procedimiento de Última Observación Llevada Adelante (LOCF) usado para la imputación de datos faltantes. Análisis de varianza (ANOVA) para el Cuestionario de Disponibilidad al Alta (RDQ) a los 14 días. Prueba de suma de rangos de Wilcoxon para CGI-S. Estadística descriptiva y presentación gráfica sobre los cambios a partir del inicio en el FAS. Los análisis de eficacia (ANCOVA) se realizan adicionalmente por el conjunto de protocolos. Los análisis exploratorios de apoyo sobre PANSS mediante el uso de un modelo longitudinal, basado en la probabilidad de efectos mixtos en el FAS sin imputación de datos faltantes. En un subconjunto de pacientes, los parámetros de registro polisomnográficos (PSG) se analizaron mediante el uso de estadísticas descriptivas y ANCOVA sobre los cambios desde el inicio.

3. Seguridad: Estadísticas descriptivas sobre el conjunto de seguridad para el grado de exposición, registro de eventos adversos, pruebas de laboratorio de seguridad, parámetros de ECG de 12 derivaciones, signos vitales y examen físico, peso y circunferencia de la cintura, síntomas extrapiramidales, niveles de prolactina.

Resumen de los Resultados

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos CYR-101 y placebo con respecto a la aparición o el empeoramiento de los síntomas extrapiramidales. Hubo tres eventos adversos estadísticamente significativos (SAE), dos de los cuales fueron en el grupo placebo. El único SAE en el grupo de tratamiento activo fue poco probable su relación con CYR-101 en base al historial del paciente.

La mejoría de los síntomas negativos se observó de inmediato, y continuó durante el curso del tratamiento. Este efecto del compuesto fue sorprendente. Los síntomas positivos no mejoraron hasta después de las primeras cuatro semanas de tratamiento. Además, la mejoría en los síntomas positivos y negativos continuó por más de doce semanas. Esto es sorprendente, además, ya que otros antipsicóticos típicamente solo muestran mejoría durante seis semanas.

Además, se observó que en pacientes esquizofrénicos CYR-101 tiene un efecto positivo en la cognición. Se demostró que la cognición mejora rápidamente al comenzar el tratamiento de los pacientes con CYR-101. Las funciones cognitivas evaluadas por medio del BACS en el FAS, no mostraron diferencias entre el grupo placebo y el grupo CYR-101, a excepción de la prueba del Token. En el PPC en D84, los datos descriptivos muestran una ligera diferencia a favor del grupo CYR-101 en comparación con el grupo placebo para la prueba del Token, lista de tareas de aprendizaje y para la fluidez verbal, así como también para la velocidad de procesamiento. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, en comparación, debe señalarse que la mayoría de los otros tratamientos antipsicóticos tienen un marcado efecto negativo en la cognición.

Se observó un aumento en el intervalo QT después que se administró CYR-101 a dosis de hasta 32 mg b.i.d. Sin embargo, el aumento observado permaneció estable a lo largo del tiempo y no pasó los límites clínicamente aceptables (por ejemplo, 10-15 milisegundos o menos).

En resumen, CYR-101 indujo efectos inmediatos y sostenidos sorprendentes e inesperados sobre los síntomas negativos y algunas funciones cognitivas alteradas en pacientes esquizofrénicos. CYR-101 tuvo, además, algunos efectos sobre los síntomas positivos, pero existe la necesidad de un período de tratamiento más prolongado para comenzar a ver una diferenciación con respecto al placebo. Todos los efectos mencionados anteriormente se acompañan de algunas mejoras en el estado de ánimo, la ansiedad y el sueño, lo que hace de CYR-101 una base deseable para la terapia para tratar la esquizofrenia y los síntomas de la esquizofrenia con un mínimo de efectos secundarios y un efecto beneficioso, inmediato y ventajoso sobre los síntomas negativos y la cognición.

Resultados detallados

El criterio principal de eficacia es el cambio desde el inicio en la puntuación total PANSS hasta después de un mes de tratamiento (en D28). En D28, en el FAS, el puntaje total PANSS, el puntaje secundario general de psicopatología PANSS y el puntaje secundario PANSS positivo, muestran una disminución en ambos grupos sin diferencia entre los tratamientos de los grupos placebo y CYR-101.

En D28, en el PPC, el puntaje total PANSS, el puntaje secundario general de psicopatología PANSS y el puntaje secundario PANSS positivo, muestran una disminución estadísticamente significativa para ambos grupos sin diferencia entre los tratamientos de los grupos placebo y CYR-101.

Los resultados de FAS de la puntuación secundaria de PANSS negativa en D28 demuestran una tendencia de superioridad favorable de CYR-101 sobre el placebo con una disminución estadísticamente significativa de -1.7, ($p < 0.05$) y -1.9, ($p < 0.01$), para placebo y CYR-101 respectivamente. El patrón que se mostró en el análisis FAS se confirmó en los resultados de PPC. La puntuación secundaria PANSS negativa en D28 demuestra una superioridad más favorable de CYR-101 sobre el placebo con una disminución estadísticamente significativa de -4.2, ($p < 0.0010$) y -4.7, ($p < 0.0010$), para el placebo y CYR-101 respectivamente.

De manera similar a los resultados después de un mes de tratamiento, en D84 en el FAS el cambio desde el inicio en el puntaje total PANSS, el puntaje secundario general de psicopatología PANSS y el puntaje secundario PANSS positivo no mostraron una diferencia significativa de tratamiento entre los grupos placebo y CYR-101. En contraste con el resultado en el FAS, los resultados en el PPC mostraron una tendencia favorable de CYR-101 sobre placebo con un cambio obvio en D56 para el puntaje total de PANSS, en D70 para el puntaje secundario general de psicopatología PANSS y entre D56 y D70 en la puntuación secundaria PANSS positiva.

Los resultados de FAS de la puntuación secundaria PANSS negativa en D84 demuestran una tendencia favorable de CYR-101 sobre placebo, solo CYR-101 demostró una disminución estadísticamente significativa con respecto al placebo: una disminución de estimación puntual de -1.2, ($p = 0.126$) y -2.3, ($p < 0.01$), para el placebo y CYR-101 respectivamente.

Esta tendencia favorable de CYR-101 sobre el placebo se respalda fuertemente por el análisis de PPC de la puntuación secundaria de PANSS negativa en D84. La disminución es estadísticamente significativa para ambos grupos y más evidente para CYR-101 con una mejora de -3.4, ($p = 0.0077$) y -5.8, ($p < 0.001$), respectivamente para el placebo y CYR-101. Además, esta superioridad muestra una diferencia de tratamiento casi estadísticamente significativa ($p = 0.0581$) a favor de CYR-101.

El puntaje de CGI-S no mostró diferencia significativa entre CYR-101 y el placebo en el FAS en D28 y D84. En el PPC, desde D56 hasta D84, hay un cambio no significativo pero interesante a favor de CYR-101 en la diferencia del puntaje promedio de CGI-S.

El cambio de puntaje total DAI-10 desde el inicio hasta D28 y D84 no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, en el FAS y el PPC.

Los resultados del PSQI indican en el FAS que la calidad del sueño fue mejor para ambos grupos al final del estudio. Esta mejoría fue mayor en el grupo CYR-101 (-4 puntos \pm 4.9) en comparación con el grupo placebo (-1.4 puntos \pm 6.6). Al igual que con los resultados de FAS, los datos de PPC indican que la calidad del sueño fue mejor para ambos grupos al final del estudio. Esta mejoría fue mayor en el grupo CYR-101 (-4.6 puntos \pm 4.3) en comparación con el grupo placebo (-1.2 puntos \pm 6.2).

Las funciones cognitivas evaluadas por medio del BACS en el FAS, no mostraron diferencias entre el grupo placebo y el grupo CYR-101, a excepción de la prueba del Token. En el PPC en D84, los datos descriptivos muestran una ligera diferencia a favor del grupo CYR-101 en comparación con el grupo placebo para la prueba del Token, la tarea de aprendizaje de la lista y para la fluidez verbal. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se observó una reducción del puntaje de cambio total de MADRS en el FAS y PPC en D28 y D84 en ambos grupos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En D28 y D84 en el FAS, los resultados muestran una ligera reducción del puntaje total de HAMA en ambos grupos con un cambio no significativo estadísticamente desde el inicio. El patrón del curso de tiempo en PPC es diferente en D28, a pesar de que no hay diferencia estadísticamente significativa de los tratamientos entre ambos grupos, los datos muestran una reducción significativa de -1.6, ($p = 0.1000$) y -1.0, ($p = 0.2920$), para el placebo y CYR-101, respectivamente. En D84, hay un cambio a favor de CYR-101. Ambos grupos mostraron una reducción numérica, mayor en el grupo CYR-101 en comparación con el grupo placebo: -2.2, ($p = 0.1523$) y -2.9, ($p = 0.0642$).

Los datos de registro polisomnográficos (PSG) muestran que los parámetros de mantenimiento del sueño no indican un efecto de tratamiento significativo. Los contrastes revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 disminuyó el tiempo total de sueño (TST) en 13.7 min y el índice de eficiencia de sueño (SEI) en 2.4 % y aumentó la duración de la vigilia después del inicio del sueño (WASO) en 26.6 min. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

El análisis de los parámetros de distribución de etapas indica que no hay un efecto significativo del tratamiento. Los contrastes revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 aumentó el tiempo total de vigilia (TTA), el sueño de onda lenta (SWS) y el sueño no REM (NREM) mientras que disminuyó la Etapa 1 (ST1), la Etapa 2 (ST2 en min) y el

sueño REM (REM). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística excepto para REMTST ($p < 0.05$). Dos efectos significativos del tratamiento ($p < 0.05$) aparecen en la distribución del sueño de onda lenta durante el primer y el último tercio del tiempo del período de sueño (SPT). Los contrastes significativos ($p < 0.05$) revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 aumentó SWS en el primer tercio de SPT (SWS-SPT1) en un 23.6 % mientras que lo disminuyó durante el último tercio (SWS-SPT3) en un 22.1 %. Se encontró que el sueño REM aumentó ligeramente en un 1.4 % en el primer tercio de SPT (REM_SPT1) y disminuyó ligeramente después (en 3.03 % en SPT2 y en SPT3). Estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Los resultados de los contrastes de ambas latencias no significativas mostraron que SWS apareció antes y el sueño REM apareció más tarde con CYR-101.

10 Ejemplo 2: Propiedades de CYR-101

La patente de los Estados Unidos 7,166,617 ilustra la unión preferencial de CYR-101 al sitio del receptor sigma 2. El compuesto de prueba del Ejemplo 1 de la patente de los Estados Unidos 7,166,617 es CYR-101. Como se ilustra en la Tabla 3 en la patente de los Estados Unidos 7,166,617, CYR-101 tiene una afinidad de 13 nM para el receptor sigma 2. Estos datos ilustran que CYR-101 demuestra una unión selectiva al receptor sigma 2. Además, se conoce que CYR-101 es un antagonista dual 5-HT_{2A}/sigma 2 y está desprovisto de propiedades de unión a la dopamina.

Ejemplo 3: Efecto de CYR-101 en el sueño

20 Un estudio del efecto de CYR-101 sobre el sueño sugiere que CYR-101 mejora el sueño en pacientes esquizofrénicos, y puede ser más útil en general para el tratamiento de los trastornos del sueño.

Los registros polisomnográficos se realizaron en un subgrupo de pacientes. El sueño se registró desde las 11:00 p.m. hasta las 7:00 a.m. en D-1 después de una noche de habituación (condición inicial) y en D14. Los análisis con respecto a la continuidad del sueño, la distribución de las etapas y los parámetros del perfil de las etapas fueron exploratorios. Las diferencias de tratamiento en cada uno de estos parámetros del sueño se analizaron mediante el uso de los valores de D14 con ANOVA y ANCOVA con el país y el tratamiento como efectos principales y los valores iniciales como covariable.

30 Entre los 33 pacientes que se realizaron un registro PSG en la visita inicial el día 1, 19 recibieron placebo y 14 recibieron el tratamiento del estudio. Entre estos, 7 pacientes experimentaron problemas técnicos y/o insomnio durante el inicio y/o la noche de tratamiento y, por lo tanto, se excluyeron del análisis. Finalmente, se incluyeron 20 pacientes en el conjunto de análisis de ANOVA y se incluyeron 19 pacientes en el conjunto de análisis de ANCOVA, y de acuerdo con el SAP, solo se tuvieron en cuenta los resultados de ANCOVA y se discuten adicionalmente en las siguientes secciones.

35 Los resultados del ANCOVA realizado en los parámetros de inicio del sueño indican que no hay un efecto significativo del tratamiento. Sin embargo, puede observarse una tendencia de mejoría en la latencia de inicio del sueño, así como también en la latencia del sueño persistente. Los resultados del ANCOVA realizado en los parámetros de mantenimiento del sueño indican que no hay un efecto significativo del tratamiento. Los contrastes revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 disminuyó el tiempo total de sueño (TST) en 13.7 min y el índice de eficiencia de sueño (SEI) en 2.4 % y aumentó la duración de la vigilia después del inicio del sueño (WASO) en 26.6 min. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

45 Los resultados del ANCOVA realizado en los parámetros de distribución de etapas indican que no hay un efecto significativo del tratamiento. Los contrastes revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 aumentó el tiempo total de vigilia (TTA), el sueño de onda lenta (SWS) y el sueño no REM (NREM) mientras que disminuyó la Etapa 1 (ST1), la Etapa 2 (ST2 en min) y el sueño REM (REM). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística excepto para REM-TST ($p < 0.05$).

50 Los resultados del modelo mixto realizado en los parámetros del perfil del sueño indican dos efectos significativos del tratamiento ($p < 0.05$) en la distribución del sueño de onda lenta durante el primer y el último tercio del tiempo del período de sueño (SPT). Los contrastes significativos ($p < 0.05$) revelaron que, en comparación con el placebo, CYR-101 aumentó SWS en el primer tercio de SPT (SWS-SPT1) en un 23.6 % mientras que lo disminuyó durante el último tercio (SWS-SPT3) en un 22.1 %. Se encontró que el sueño REM aumentó ligeramente en un 1.4 % en el primer tercio de SPT (REM_SPT1) y disminuyó ligeramente después (en 3.03 % en SPT2 y en SPT3), pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Los resultados de los contrastes de ambas latencias no significativas mostraron que SWS apareció antes y el sueño REM apareció más tarde con CYR-101.

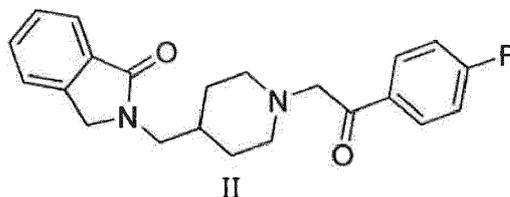
60 Los resultados del presente estudio indican que CYR-101 no tuvo un efecto significativo en los parámetros del EEG del sueño, excepto en la distribución del sueño de onda lenta. CYR-101 cambió la distribución de sueño de onda lenta desde el final hasta el comienzo de la noche: aumentó significativamente el sueño de onda lenta en el primer tercio de la noche y lo disminuyó en el último tercio de la noche. Los resultados sugieren, además, que CYR-101 podría tener efectos de promoción del sueño ya que mejoró (pero no significativamente) los parámetros de iniciación del sueño. Es importante señalar que estos resultados se obtuvieron en un diseño de grupo paralelo en una muestra muy pequeña de pacientes (N = 19) de los cuales solo 7 recibieron CYR-101. Además, los parámetros de EEG del sueño en pacientes con esquizofrenia tienen un alto grado de variabilidad (debido a la heterogeneidad de la enfermedad y/o medicación

concomitante). En este contexto, algunas de las diferencias observadas en el presente estudio podrían haber alcanzado significación estadística con un tamaño de muestra más grande.

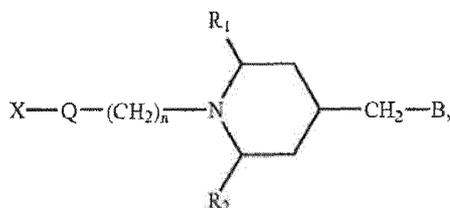
- 5 En base a la descripción en la presente descripción, un experto en la técnica entenderá cómo tratar un trastorno del sueño o cómo mejorar un parámetro del sueño. Además, en base a la descripción en la presente descripción, un experto en la técnica entenderá cómo medir y/o evaluar el tratamiento eficaz de un trastorno del sueño o la mejoría de un parámetro del sueño. En un sentido general, cualquier mejora o mejoría en la calidad del sueño, o en el efecto beneficioso obtenido del sueño, puede considerarse un tratamiento o una mejora.
- 10 La invención se ha descrito en la presente descripción con referencia a ciertas modalidades preferidas. Sin embargo, como las variaciones particulares de estas resultarán evidentes para los expertos en la técnica, en base a la descripción expuesta en la presente descripción, la invención no debe considerarse como limitada de esta manera.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (II) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este para usar en el tratamiento o mejora de al menos un trastorno del sueño en un sujeto que padece de esquizofrenia:



2. El compuesto o sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto sufre de al menos un síntoma de la esquizofrenia seleccionado del grupo que consiste en un síntoma positivo de la esquizofrenia, un síntoma negativo de la esquizofrenia y un síntoma general de la esquizofrenia.
3. El compuesto o sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el síntoma negativo se selecciona del grupo que consiste en un síntoma negativo primario y un síntoma negativo secundario.
4. El compuesto o sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto es un metabolizador eficiente del citocromo P450 2D6.
5. Una composición para usar en el tratamiento o mejora de al menos un trastorno del sueño en un sujeto que padece de esquizofrenia, la composición comprende:
 (a) una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto antipsicótico que no es un compuesto de la fórmula (I); y
 (b) una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la fórmula (II) como se define en la reivindicación 1, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este,
 en donde la cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto antipsicótico que no es un compuesto de la fórmula (I) es menor de lo que sería de cualquier otra manera en ausencia del compuesto de la fórmula (II), en donde el compuesto de la fórmula (I) es



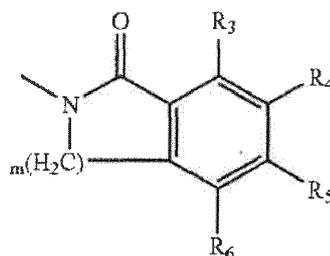
en donde:

X representa un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido con arilo, un grupo alquenilo sustituido con arilo, un grupo alquinilo sustituido con arilo, un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico que puede sustituirse con un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, o un grupo amino sustituido o no sustituido;

Q representa un grupo representado por --CO--, --O--, --S--, --CH(OR7)--, --C(=CH2)-- o --C(=NR8)-- en donde R7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo acilo, y R8 representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo aralquilo, un grupo aciloxi, un grupo acilamino o un grupo alcóxicarbonil amino;

n representa un número entero de 0 a 5;

R1 y R2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; B representa los siguientes grupos:



en donde R3, R4, R5 y R6 representan cada uno independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo alcoxilo halogenado, y un grupo ciano; m representa 1 o 2.

- 5
6. El compuesto o la sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el al menos un trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en latencia de inicio del sueño, latencia para sueño persistente y la distribución del sueño de ondas lentas durante el período de tiempo de sueño o uno o más segmentos de tiempo del período de sueño.
- 10
7. El compuesto o la sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde la mejoría comprende la mejora de la latencia de inicio del sueño o latencia para el sueño persistente.
- 15
8. El compuesto o la sal, hidrato o solvato de este para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde la mejoría comprende un aumento del sueño de onda lenta en el primer tercio del tiempo del período de sueño.
- 20
9. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el al menos un trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en latencia de inicio del sueño, latencia para el sueño persistente y la distribución del sueño de onda lenta durante el tiempo del período de sueño o uno o más segmentos del tiempo del período de sueño.
- 25
10. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la mejoría comprende la mejora de la latencia de inicio del sueño o latencia para el sueño persistente.
11. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la mejoría comprende un aumento del sueño de onda lenta en el primer tercio del tiempo del período de sueño.