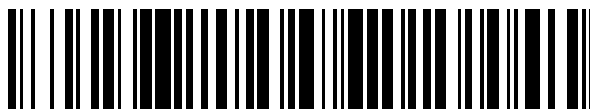


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 889**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 11/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2013 PCT/GB2013/051213**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13728235 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2846806**

54 Título: **Tratamiento de la depresión respiratoria**

30 Prioridad:

11.05.2012 GB 201208315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2018

73 Titular/es:

**NUMEDICUS LIMITED (100.0%)
5 Tenison Avenue
Cambridge, Cambridgeshire CB1 2DX, GB**

72 Inventor/es:

CAVALLA, DAVID

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

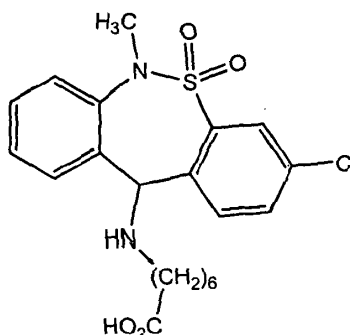
ES 2 656 889 T3

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

Tratamiento de la depresión respiratoria

La presente invención se refiere a compuestos de tipo dibenzotiazepina tricíclica, como se define en las reivindicaciones, para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria de un individuo (es decir, un mamífero tal como un animal o ser humano, especialmente un ser humano) como resultado de una afección médica o agentes farmacológicos como los opiáceos, opioides o barbitúricos. Particularmente, la presente invención se refiere al dióxido S,S del ácido 7-[(3-cloro-6,11-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-il)amino]heptanoico (tianeptina) y/o su metabolito MC5 (S,S-dióxido del ácido pentanoico 7-[(3-cloro-6,1'-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-il)amino]pentanoico) para aliviar la depresión respiratoria en un individuo como resultado de una afección médica o agentes farmacológicos tales como los opiáceos, opioides o barbitúricos. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de tipo dibenzotiazepina tricíclica, como se define en las reivindicaciones, como un medicamento, particularmente un medicamento humano para usarse como se define en las reivindicaciones. La tianeptina, como se describe más abajo, originalmente se describe en la patente Francesa núm. 2,104,728 y se ha informado que puede usarse en el tratamiento de las patologías neurodegenerativas, dolor neuropático, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable.



Los opiáceos se conocen por reducir la velocidad respiratoria y el volumen inspirador, así como por reducir la sensibilidad al CO₂; los receptores opioides μ y δ así como sus ligandos endógenos están presentes en prácticamente todas las regiones respiratorias de la protuberancia y la médula. La aplicación exógena de opioides se ha demostrado además, tanto *in vivo* como *in vitro* para reducir la actividad neuronal inspiratoria y espiratoria.

Debido a que los opiáceos deprimen la respiración, su uso está contraindicado en muchos casos, especialmente, en pacientes con función cardiovascular y pulmonar comprometida. La depresión respiratoria, de cualquier otra manera conocida como insuficiencia respiratoria o hipoventilación, frecuentemente es un factor limitante en el grado de analgesia que un paciente puede recibir. Por lo tanto, existe una gran necesidad de producir la analgesia de los opiáceos y los opioides, sin deprimir la función respiratoria del paciente. GREER J J Y OTROS, RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY, vol. 168, núm. 1-2, 31 de agosto de 2009, págs 153-157 describe el Ampakine CX717 para contrarrestar la depresión respiratoria inducida por el fentanilo sin alterar significativamente la analgesia y la sedación. Además, de la alteración del ritmo respiratorio como resultado de los fármacos, las anomalías como consecuencia de una afección médica, como la hipoventilación en asociación con la obesidad o la respiración irregular durante el sueño, se reconocen cada vez más clínicamente como consecuencias potencialmente graves para la salud. Una de las afecciones fisiológicas más comunes que implica la alteración del ritmo respiratorio es la apnea del sueño, que puede ser de una fisiopatología obstructiva, central o mixta.

La apnea del sueño obstructiva (OSA) implica principalmente la pérdida del tono en el músculo geniogloso de la lengua, que está innervado por el nervio hipogloso, lo que causa que los pacientes dejen de respirar (apnea), frecuentemente cientos de veces por noche y algunas veces durante un minuto o más. Hasta el 20% de los adultos tienen al menos OSA leve, y al menos el 2% de las mujeres y el 4% de los hombres tienen OSA de moderada a severa. La OSA se asocia con una variedad de riesgos para la salud, como la hipoxia central, que conduce a la activación del sistema nervioso simpático, lo que resulta en hipertensión aguda y taquicardia; puede conducir además, a la excitación del sueño y la mala calidad del sueño, que resulta en fatiga diurna, potencialmente con graves consecuencias, como quedarse dormido mientras se conduce. Fatalmente, la hipoxia repetida y el aumento de la presión arterial provocan una propensión aumentada del deterioro neurocognitivo, la hipertensión, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. El ronquido crónico es otro trastorno del sueño que frecuentemente predice el desarrollo de la OSA. En la apnea del sueño central, los centros del control respiratorio del cerebro se desequilibran durante el sueño, y los pacientes comúnmente con esta afección dejan de respirar repetidamente durante el sueño. Una forma de apnea del sueño central comúnmente ocurre en las personas con insuficiencia cardíaca congestiva. El síndrome de hipoventilación por obesidad (OHS), conocido además como síndrome de Pickwickian, es una afección poco reconocida que se relaciona con la OSA, pero puede ocurrir, además, de forma separada. Se ha formulado la hipótesis de que su origen implica problemas para movilizar la pared torácica y el diafragma, lo que provoca un intercambio gaseoso ineficaz y, por consiguiente, bajos niveles de saturación de oxígeno en la sangre, con niveles altos concomitantes de CO₂ en sangre.

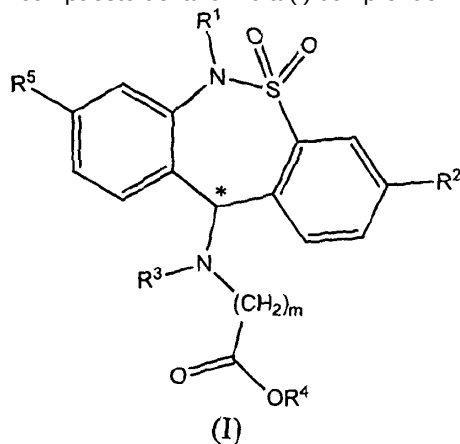
Los pacientes con apnea del sueño o ronquidos pueden recibir máquinas que proporcionan presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), dispositivos dentales intrusivos o cirugía reconstructiva para remodelar las vías respiratorias superiores del paciente para reducir las obstrucciones. Sin embargo, típicamente la CPAP y los dispositivos

tienen un bajo nivel de tolerancia en el paciente, y frecuentemente la cirugía es ineficaz a largo plazo. El tratamiento para la OHS implica además la ventilación mecánica (por ejemplo, BiPAP), pero además, esto no es satisfactorio completamente y se asocia con bajos niveles de tolerancia del paciente.

Es importante reconocer además que los pacientes que usan opiáceos corren riesgo de padecer trastornos respiratorios durante el sueño, que incluyen las apneas centrales y obstructivas, hipopneas, respiración atáxica e hipoxemia no apnéica.

En consecuencia, existe la necesidad de reducir, inhibir o prevenir la depresión respiratoria en un individuo que puede derivarse como resultado de la administración del fármaco o debido a anomalías como consecuencia de una afección médica.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica o veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un individuo (es decir, mamífero tal como un animal o humano, especialmente un humano), en donde un compuesto de la fórmula (I) comprende:



en donde:

R^1 y R^3 representan cada uno independientemente, en cada aparición que se usa en la presente descripción, en donde, H o C_1 a C_6 alquilo;

R^2 y R^5 representan cada uno independientemente, en cada aparición que se usa en la presente descripción, H o halo;

R^4 representa H o C_1 a C_6 alquilo;

m es un entero de 2 a 12 inclusivo; y,

en donde el asterisco (*) indica un átomo de carbono asimétrico.

Por el término "tratamiento" o "tratar" como se usa en la presente descripción, se incluye tanto el tratamiento terapéutico (curativo), paliativo y profiláctico. Adecuadamente, el tratamiento de la depresión respiratoria se logra mediante la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o un metabolito farmacológicamente activo de este, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica o veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores. El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente descripción, se refiere a la cantidad o dosificación de un agente suficiente para efectuar un efecto terapéutico deseado. Tal cantidad puede variar en dependencia del efecto que se logre, el agente que se usa y el peso corporal del individuo. Típicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o un metabolito farmacológicamente activo de este, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de cualquiera de las entidades a administrar, es de 2 a aproximadamente 600 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg/día, y con mayor preferencia de aproximadamente 10 a 300 mg/día.

Preferentemente, R^1 en un compuesto de la fórmula (I) representa C_1 a C_6 alquilo, con mayor preferencia, R^1 representa C_1 a C_4 alquilo, aún con mayor preferencia C linear₁ a C_4 alquilo. Con preferencia superlativa, R^1 representa un grupo metilo.

Preferentemente, R^2 en un compuesto de la fórmula (I) es H, fluoro o cloro, con mayor preferencia H o cloro. Con preferencia superlativa, R^2 es cloro.

Preferentemente, R^3 en un compuesto de fórmula (I) representa al H o C_1 a C_4 alquilo. Con mayor preferencia, R^3 representa al H o C_1 a C_4 alquilo lineal. Con preferencia superlativa, R^3 representa a H.

5 Preferentemente, R^4 en un compuesto de fórmula (I) representa al H o C_1 a C_4 alquilo. Con preferencia superlativa, R^4 en un compuesto de la fórmula (I) representa a H.

Preferentemente, R^5 en un compuesto de la fórmula (I) es H, fluoro o cloro, con mayor preferencia H o cloro. Con preferencia superlativa, R^5 representa a H.

10 Preferentemente, m en un compuesto de la fórmula (I) es un entero de 2 a 8 inclusivo, con mayor preferencia de 2 a 6 inclusivo, especialmente de 4 a 6. Con preferencia superlativa, m es 4 o 6, especialmente 6.

15 Así, los compuesto con preferencia superlativa de la fórmula (I) son: tianeptina (dióxido S,S del ácido 7-[(3-cloro-6,1'-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepina-11-il)amino]heptanoico) en donde, R^1 es metil, R^2 es cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno, y m es 6 en un compuesto de la fórmula (I); o el metabolito farmacológicamente activo de la tianeptina, que se refiere como "metabolito MC5" (dióxido S,S del ácido 7-[(3-cloro-6,1'-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepina-11-il)amino]pentanoico) en donde, R^1 es metil, R^2 es cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno, y m es 4 en un compuesto de la fórmula (I).

20 La tianeptina, que tiene el nombre sistemático dióxido S,S del ácido 7-[(3-cloro-6,1'-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepina-11-il)amino]heptanoico, es un antidepresivo tricíclico de tipo dibenzotiazepina. Una sal sódica de tianeptina se comercializa actualmente en Europa con la marca comercial Stablon®. Se conoce que la tianeptina tiene propiedades psicoestimulantes, antidepresivas, analgésicas, antitúxicas, antihistamínicas y antisecretoras gástricas. La dosis diaria recomendada de la tianeptina es de 37,5 mg, que se administrará en dosis divididas tres veces
25 al día, debido a su duración de acción corta. La tianeptina tiene una vida media plasmática de 2,5 +/- 1,1 horas en seres humanos.

30 Como se define en la presente descripción, el término " C_1 a C_6 alquilo", a menos que se especifique de cualquier otra manera, R^1 , R^3 y R^4 pueden representarse independientemente cada una, cuando hay un número suficiente de átomos de carbono, sea lineal o ramificado, sea cíclico, acíclico o parte cíclico/acíclico. Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo acíclico, con mayor preferencia un grupo alquilo lineal. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo y hexilo.

35 El término "halo", cuando se usa en la presente descripción, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Para evitar dudas, cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 al que se hace referencia en la presente es independiente de otros grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , respectivamente. Por ejemplo, si R^1 y R^3 representan C_1 a C_6 alquilo, entonces los dos sustituyentes alquilo individuales son independientes entre sí, y no necesariamente idénticos (aunque esta posibilidad
40 no se excluye).

Los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, existen en dos o más formas estereoisoméricas. En un compuesto de la fórmula (I), el carbono alifático marcado con un asterisco (*) indica un átomo de carbono asimétrico y la configuración absoluta de ese carbono puede ser (R)- o (S)- según lo
45 designado de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog. La presente invención incluye las formas enantioméricas (R)- y (S)- individuales de los compuestos de la fórmula (I), con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*) y sus mezclas (por ejemplo, los racematos). De acuerdo con una modalidad preferida, la presente invención incluye las formas enantioméricas individuales (R)- y (S)- de los compuestos de la fórmula (I), con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*). En consecuencia, dichas formas enantioméricas (R) y (S) individuales poseen actividad
50 óptica.

Como se usa en la presente descripción, las formas enantioméricas individuales de los racematos se refieren a las composiciones que consisten esencialmente en un solo estereoisómero, es decir, esencialmente libre del otro estereoisómero, es decir, que contiene al menos el 80 %, preferentemente al menos el 90 %, con mayor preferencia al
55 menos el 95 % e incluso con mayor preferencia al menos el 98 % en peso de dicho estereoisómero individual. Por lo tanto, el término "enantiómero (R) esencialmente libre de la forma enantiomérica (S)" significa un compuesto que comprende al menos el 80% o más en peso del enantiómero (R) (preferentemente al menos el 90%, con mayor preferencia al menos el 95 %, e incluso con mayor preferencia al menos el 98 % en peso del enantiómero (R)), y del mismo modo contiene el 20% o menos en peso del enantiómero (S) (preferentemente menos del 10 %, con mayor
60 preferencia menos del 5 %, e incluso con mayor preferencia menos del 2 % en peso del enantiómero (S)) como un contaminante. Por "forma enantiomérica (S) esencialmente libre de la forma enantiomérica (R)" se entiende un compuesto que comprende al menos 80% o más en peso del enantiómero (S) (preferentemente al menos 90%, con mayor preferencia al menos 95 %, e incluso con mayor preferencia al menos 98 % en peso del enantiómero (S), y contiene además 20% o menos en peso del enantiómero (R) (preferentemente menos del 10 %, con mayor preferencia
65 menos del 5 %, e incluso con mayor preferencia menos del 2 % en peso del enantiómero (R)) como un contaminante.

Como se usa en la presente descripción, "ópticamente activo" se refiere a una propiedad en la cual un material rota el plano cuando la luz polarizada incide en el plano. Un compuesto que es ópticamente activo no se superpone en su reflejo. Como se usa en la presente descripción, la propiedad de no superposición de un objeto en su reflejo se denomina "quiralidad." La característica estructural más común que produce quiralidad es un átomo de carbono asimétrico; es decir, un átomo de carbono que tiene cuatro grupos no equivalentes unidos a él.

Como se usa en la presente descripción, "enantiómero" se refiere a cada uno de los dos isómeros no superpuestos de un compuesto puro que es ópticamente activo. Los enantiómeros individuales se designan de acuerdo con el sistema de Cahn Ingold Prelog, que es un conjunto de reglas de prioridad bien conocidas para clasificar los cuatro grupos unidos a un carbono asimétrico. Ver, por ejemplo, March, *Adv Org Chem* 4ta Ed., (1992), pág. 109.

Como se usa en la presente descripción, "racemato" o "compuesto racémico" se refiere a una mezcla 50-50 de dos enantiómeros de manera que la mezcla no rota la luz polarizada que incide en el plano.

Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I), particularmente un compuesto de la fórmula (I) con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*), puede prepararse a partir del intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, ya sea por HPLC del racemato mediante el uso de un soporte quiral adecuado o, cuando sea apropiado, por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas que se forman por la reacción del racemato con un ácido o base adecuado ópticamente activo.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden incluir uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales, además del carbono alifático marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I), en dependencia de la identidad de cada uno de los grupos sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 . Sin lugar a dudas, todos los estereoisómeros y diastereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de la invención.

De este modo, de acuerdo con una modalidad preferida, el compuesto de la fórmula (I) representa la tianeptina como se definió anteriormente, particularmente la tianeptina (R), esencialmente libre de la forma enantiomérica (S) correspondiente, con respecto al carbono marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I) o la tianeptina (S), esencialmente libre de la forma enantiomérica (R) correspondiente, con respecto al carbono marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I).

De este modo, de acuerdo con una modalidad preferida adicional, el compuesto de la fórmula (I) representa el metabolito MC5 de la tianeptina como se definió anteriormente, particularmente la forma enantiomérica (R), libre sustancialmente de la forma enantiomérica (S) correspondiente, con respecto al carbono marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I) o la forma enantiomérica (S), libre sustancialmente de la forma enantiomérica (R) correspondiente, con respecto al carbono marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I).

Para aislar los enantiómeros (R) y (S) individuales de la tianeptina del racemato, el racemato debe resolverse. Esta resolución puede lograrse convirtiendo la tianeptina racémica en un par de diastereómeros, por ejemplo, uniéndose covalentemente a una porción ópticamente activa o mediante la formación de la sal con una base o ácido ópticamente activos. Cualquier método proporciona una molécula con un segundo centro quiral, generando de este modo, un par de diastereómeros. El par diastereomérico puede separarse por métodos convencionales, tales como la cristalización o la cromatografía.

La tianeptina racémica puede separarse además en enantiómeros sin la formación de diastereómeros, por ejemplo, por absorción diferencial en una fase estacionaria quiral de una columna de cromatografía (por ejemplo, HPLC). Las columnas de HPLC preparativas adecuadas para la separación de diastereómeros están disponibles en el comercio con una variedad de materiales de empaque para adaptarse a un intervalo amplio de aplicaciones de separación. Las fases estacionarias adecuadas para resolver la tianeptina incluyen: (i) glicopéptidos macrocíclicos, tales como la vancomicina unida a sílice que contiene 18 centros quirales que rodean tres bolsillos o cavidades; (ii) glicoproteína ácida α_1 quiral; (iii) albúmina sérica humana; y (iv) celobiohidrolasa (CBH).

Los compuestos de la fórmula (I) como se definen en la presente descripción, tales como la tianeptina y el metabolito MC5, pueden prepararse mediante procedimientos sintéticos conocidos, por ejemplo como se describe en: La patente francesa núm. 2,104,728; la solicitud de la patente de Gran Bretaña núm. 1,269,551; las patentes de los Estados Unidos núms. 4,766,114, 3,758,528 y 3,821,249, todas de Malen y otros; y la patente de los Estados Unidos núm. 6,441,165 de Blanchard y otros.

Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son, por ejemplo, las sales de adición ácida no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos o sales de adición básica. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, clases de ácidos orgánicos sulfónicos y carboxílicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico,

etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, beta hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

5 Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales metálicas elaboradas de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas elaboradas de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), arginina y procaina. Los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo la tianeptina, pueden formar además una sal de adición básica con un compuesto opiáceo básico tal como la morfina, oxicodona, dihidrocodeína, hidrocodona o fentanilo.

10 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de base libre se trata con el ácido apropiado, ya sea puro o en un solvente adecuado, y la sal resultante se aísla, ya sea por filtración o por evaporación al vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de una manera análoga mediante el tratamiento de una solución de un compuesto de la fórmula (I) con la base adecuada. Ambos tipos de sales
15 pueden formarse o interconvertirse mediante el uso de técnicas de resina de intercambio iónico. Para una revisión sobre sales farmacéuticas adecuadas ver Berge y otros, J. Pharm., Sci., 66, 1-19, 1977. Una sal muy preferida es la sal de sodio.

20 Los solvatos farmacológica o veterinariamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen los hidratos de estos.

Se incluyen además en la invención derivados isotópicamente marcados y radiomarcados de los compuestos de la fórmula (I) que son adecuados para los estudios biológicos. Ejemplos de tales derivados incluyen, pero no se limitan a,
25 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S y ^{36}Cl .

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Todas las formas físicas y polimorfas se incluyen dentro del alcance de la invención.

30 Aquellos con experiencia en la materia apreciarán que ciertos derivados de los compuestos de la fórmula (I) pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pero pueden, en ciertos casos, administrarse por vía oral o parenteral y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la fórmula (I) que son farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Además, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I). Todos los profármacos, de los compuestos de la fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de esta invención.

35 Además, el compuesto de la fórmula (I) puede metabolizarse en el cuerpo del individuo para formar un metabolito activo. La administración de tales metabolitos para tratar la depresión respiratoria se contempla, además, dentro del alcance de la invención. La tianeptina se metaboliza en el dióxido S,S del ácido 7-[(3-cloro-6,1'-dihidro-6-metil-dibenzo[c,f][1,2]tiazepina-11-il)amino]pentanoico, un metabolito activo conocido como el "metabolito MC5". De este modo, de acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención se extiende al uso de tianeptina y el metabolito MC5,
40 o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica o veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores para el tratamiento de la depresión respiratoria en mamíferos, tales como un animal o ser humano, especialmente un ser humano.

45 Uso Médico

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles porque poseen actividad farmacológica para el tratamiento de la depresión respiratoria o la hipoventilación en un individuo (es decir, mamíferos, especialmente seres humanos). Por lo tanto, están indicados como productos farmacéuticos, así como, para usarse como medicamentos de animales para reducir o inhibir
50 la depresión respiratoria en animales y seres humanos.

La frase "depresión respiratoria" o "hipoventilación" como se usa en la presente descripción, se refiere a una variedad de afecciones caracterizadas por la frecuencia respiratoria reducida e impulso inspiratorio en las neuronas motoras craneales y espinales. Específicamente, la depresión respiratoria se refiere a afecciones donde la red neuronal medular asociada a la actividad generadora del ritmo respiratorio no responde a niveles acumulados de pCO_2 (es decir, presión parcial de CO_2), o niveles decrecientes de pO_2 , en la sangre y posteriormente subestimula las neuronas motoras que controlan la musculatura pulmonar.

Los términos "reducir" o "inhibir", como como se usa en la presente descripción, se refieren a una reducción en la depresión respiratoria en un individuo en presencia de un compuesto de la fórmula (I), preferentemente la tianeptina, en comparación con el nivel de depresión respiratoria en ausencia de tal compuesto.

Por el término "individuo" como se refiere en la presente descripción, se refiere a "un mamífero" que incluye animales y seres humanos, especialmente seres humanos. Por lo tanto, el término "mamífero", puede incluir además, mamíferos domésticos y comunes de laboratorio tales como primates no humanos, caballos, cerdos, cabras, ovejas, perros, gatos,
65 conejos, ratones, ratas y similares. El mamífero de preferencia superlativa es un individuo humano.

Los métodos descritos y las composiciones de la presente invención están dirigidos a individuos que tienen depresión respiratoria. Las causas de la depresión respiratoria que pueden tratarse con los métodos y las composiciones descritas en la presente son variadas, e incluyen sobredosis de fármacos, uso farmacéutico de depresores respiratorios centrales y afecciones médicas, que incluyen trauma.

Cuando la depresión respiratoria resulta de una sobredosis de fármacos, tales fármacos tomados en exceso incluyen opiáceos, opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, moduladores de GABA A no benzodiazepínicos (como zaleplon, zopiclone y zolpidem), delirantes (tales como atropina, clorhidrato de difenhidramina, dimenhidrinato y escopolamina), anestésicos disociativos (tales como: fluoratano y anestésicos volátiles relacionados, dextrometorfano, ketamina, óxido nitroso, fenciclidina y salvinorina A).

Dichos fármacos pueden referirse como "depresores respiratorios centrales". El término "depresor respiratorio central" como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier compuesto que actúa sobre el sistema nervioso central que resulta en la depresión respiratoria o la hipoventilación. Los depresores respiratorios centrales típicos pueden incluir fármacos tales como alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, GHB (ácido gamma hidroxibutírico), opioides y opiáceos, los cuales pueden producir depresión respiratoria cuando se toman en dosis suficientes.

El término "sistema nervioso central" o "CNS" como se usa en la presente descripción, comprende el cerebro y la médula espinal. El término "sistema nervioso periférico" o "PNS" comprende todas las partes del sistema nervioso que no forman parte del CNS, que incluyen los nervios craneales y espinales, y el sistema nervioso autónomo.

El término "opiáceos" y "opioides", como se usa en la presente descripción, se refiere genéricamente a una clase de compuestos narcóticos que se caracterizan por tener propiedades de formación de adicciones o sustento de adicciones similares a la morfina o ser capaces de convertirse en un fármaco que tenga tales propiedades de formación de adicciones o sustento de adicciones. Específicamente, el término "opiáceo" indica los compuestos que contienen la estructura fundamental de la morfina o la tebaína y que poseen cierta afinidad con cualquiera, o todos, los subtipos de receptores de los opioides. Los ejemplos de opiáceos son la heroína, la buprenorfina y la naltrexona. Un "opioides" es cualquier compuesto, péptido u otro, que, aunque no contiene la estructura fundamental de la morfina o la tebaína, posee cierta afinidad por cualquiera, o todos, los subtipos de receptores opioides. Los opioides comunes son la endorfina, el fentanilo y la metadona. Una lista no exclusiva de opiáceos y opioides incluye: alfentanilo, buprenorfina, carfentanilo, codeína, dihidrocodeína, diprenorfina, ecgonina, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, levo-alfa-acetilmetadol (LAAM), levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, naltrexona, beta-hidrox-3-metilfentanilo, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tebaína, tilidina y tramadol. La definición incluye todos los opiáceos y opioides, de cualquier origen, que incluyen los compuestos de origen natural, compuestos sintéticos y compuestos semisintéticos. La definición incluye además, todos los isómeros, estereoisómeros, ésteres, éteres, sales y sales de tales isómeros, estereoisómeros, ésteres y éteres, siempre que la existencia de tales isómeros, estereoisómeros, ésteres y éteres sea posible dentro de la designación química específica.

El término "barbiturato" como se usa en la presente descripción, se refiere genéricamente a una sal o éster del ácido barbitúrico e incluye cualquiera de un grupo de derivados del ácido barbitúrico que actúan como depresores del sistema nervioso central y se usan como sedantes o hipnóticos. Los barbitúricos ejemplares no limitantes incluyen: alobarbital, amilbarbital, butabarbital, hexabarbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, fenetilbarbital, secobarbital, talbutal y tiopental. La definición incluye además todos los isómeros, estereoisómeros, ésteres, éteres, sales y sales de tales isómeros, estereoisómeros, ésteres y éteres, siempre que la existencia de tales isómeros, estereoisómeros, ésteres y éteres sea posible dentro de la designación química específica.

El término "benzodiazepina", como se usa en la presente descripción, se refiere genéricamente a una clase de fármacos que actúan como depresores del sistema nervioso central con acción sedante, hipnótica, ansiolítica, anticonvulsiva, relajante muscular y amnésica a través de la modulación positiva del complejo receptor GABA A. Las benzodiazepinas ilustrativas no limitantes incluyen alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, nitraxepam y temazepam.

Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad preferida, la depresión respiratoria en el individuo (es decir, mamífero) resulta de la administración de un depresor respiratorio central al individuo. Preferentemente, el depresor respiratorio central es un opioide u opiáceo, especialmente un opiáceo, tal como morfina.

Cuando la depresión respiratoria ocurre en un individuo (es decir, mamífero, tal como un ser humano) que tiene una afección médica, tales afecciones médicas ilustrativas incluyen, por ejemplo, apnea del sueño central, apnea del sueño inducida por un accidente cerebrovascular, apnea del sueño obstructiva, apnea del sueño resultante de la enfermedad de Parkinson, síndrome de hipoventilación congénita, síndrome de hipoventilación por obesidad, síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome de Rett, respiración de Cheyne-Stokes, respiración de Biot, maldición de Ondina y síndrome de Prader Willi. En algunas modalidades, el individuo tiene depresión respiratoria como resultado de una lesión traumática o enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, la lesión de la médula espinal o lesión cerebral traumática. Las enfermedades neurodegenerativas ejemplares no limitantes incluyen la enfermedad de Parkinson, la

parálisis supranuclear progresiva, la atrofia muscular espinal, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington y el accidente cerebrovascular.

De este modo, de acuerdo con una modalidad alternativa, la depresión respiratoria resulta del individuo que tiene una afección médica, tal como las afecciones médicas que se definen en la presente descripción, especialmente el síndrome de Rett.

Ciertos individuos corren el riesgo particular de la depresión respiratoria inducida por fármacos, que incluyen los obesos mórbidos, los pacientes con apnea del sueño, los pacientes con enfermedades neuromusculares específicas, los muy pequeños (bebés prematuros, niños con problemas respiratorios durante el sueño), el anciano y el muy enfermo. Además, los pacientes con un genotipo Cyp2D6 extenso pueden metabolizar rápidamente ciertos opiáceos, dando lugar a un nivel anormalmente alto de un metabolito activo y, como resultado pueden sufrir una mayor depresión respiratoria. Determinados grupos de pacientes corren un alto riesgo de apnea del sueño, que incluyen el sobrepeso y la obesidad, pacientes con conductos nasales pequeños y bocas o gargantas, o amígdalas agrandadas. La apnea del sueño es más común además en pacientes con congestión nasal, así como en pacientes mayores o fumadores.

Se describen con anterioridad, las causas ilustrativas de la depresión respiratoria que pueden tratarse mediante el uso de los métodos y composiciones que se describen en la presente. La depresión respiratoria en un individuo puede, en algunas circunstancias, reconocerse por un experto en la materia mediante la observación directa. Uno de los síntomas de la depresión respiratoria es la hipopnea, que se caracteriza por una frecuencia respiratoria lenta o superficial; esto se convierte en hipopnea clínicamente significativa cuando alcanza una reducción del 50% o más en el flujo de aire y una desaturación del 3% o superior de los niveles de O_2 en sangre durante 10 segundos o más. Un individuo con depresión respiratoria puede mostrar además signos de cianosis, que es una coloración azulada de la piel debido a la presencia de la hemoglobina desoxigenada en los vasos sanguíneos cerca de la superficie de la piel, que surge cuando la saturación de oxígeno de la sangre arterial cae por debajo del 85%.

Un polisomnograma puede usarse además, para diagnosticar la depresión respiratoria, típicamente con individuos sospechosos de tener algún tipo de apnea del sueño o ritmo respiratorio alterado por el sueño. La acidosis respiratoria (una $PaCO_2 > 6,3$ kPa o 47 mm de Hg y un pH de 7,35) es otro síntoma de la depresión respiratoria. La depresión respiratoria puede controlarse además mediante el uso de la oximetría de pulso. El flujo de aire respiratorio puede controlarse con una cánula nasal conectada a un transductor de presión, y los movimientos respiratorios torácicos y abdominales se controlan rutinariamente con medidores de tensión piezoeléctricos, particularmente en niños recién nacidos.

Una persona con conocimientos ordinarios en la materia podrá reconocer la depresión respiratoria en un individuo mediante el uso de los métodos descritos anteriormente, y de este modo administrar un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, tianeptina, en una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir o inhibir la depresión respiratoria a un individuo que necesita el tratamiento.

De este modo, se describe un método para tratar, tal como reducir o inhibir, la depresión respiratoria en un individuo (es decir, un mamífero) que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéutico o veterinariamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica o veterinaria que contiene cualquiera de las anteriores. Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es la tianeptina o el metabolito MC5.

De este modo, se describe además, el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica o veterinaria que contenga cualquiera de los anteriores para el tratamiento de la depresión respiratoria en un individuo (es decir, mamífero). Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es la tianeptina o el metabolito MC5.

Preparaciones Farmacéuticas y Veterinarias

Los compuestos de la fórmula (I) se administrarán normalmente por vía oral o por cualquier vía parenteral en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, opcionalmente en forma de un compuesto orgánico no tóxico, o inorgánico, ácido, o básico, sal de adición, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. En dependencia del trastorno y del paciente a tratar, así como de la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Una persona con conocimientos en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) que se administrará, teniendo en cuenta factores tales como el tamaño, el peso, la edad y el sexo del individuo, el grado de penetración de la enfermedad o la persistencia y gravedad de los síntomas, y la vía de administración. Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), tal como tianeptina, que se administra a un individuo es de aproximadamente 2 a aproximadamente 600 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg/día, y con mayor preferencia aproximadamente 10 a 300 mg/día. Se contemplan además, dosis superiores o inferiores.

- El compuesto de la fórmula (I) puede administrarse a un individuo por cualquier vía, por ejemplo mediante la administración enteral (por ejemplo, oral, rectal, intranasal, etc.) y parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal (ip), intravaginal, intravesical (por ejemplo, en la vejiga), intradérmica, tópica o subcutánea. Se contempla además, dentro del alcance de la invención la instilación del compuesto de la fórmula (I) en el cuerpo del individuo, por ejemplo en una formulación de liberación controlada, con la liberación sistémica o local del compuesto que se produce en tiempo extra o en un tiempo posterior. Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, se localiza en un depósito para su liberación controlada a la circulación o a un sitio local como el tracto gastrointestinal.
- Un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, puede administrarse junto con un portador farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas y veterinarias pueden comprender de 0,1 a 99,99, preferentemente de 2 a 50, con mayor preferencia de 5 a 30, por ciento en peso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con las prácticas estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Ver Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences. 18va Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. Las formas de dosificación adecuadas pueden comprender, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, trociscos, supositorios o suspensiones.
- Por "portador, adyuvante o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable" se entiende cualquier diluyente o excipiente que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y que no sea nocivo para el receptor. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse en base a la vía de administración deseada, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas estándar.
- Las composiciones farmacéuticas y veterinarias para la administración parenteral pueden tomar la forma de una solución acuosa o no acuosa, dispersión, suspensión o emulsión. En la preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias para la administración parenteral, un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, puede mezclarse con un vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable adecuado tal como agua, aceite (particularmente un aceite vegetal), etanol, soluciones salinas (por ejemplo, solución salina normal), dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, glicerol o glicoles como el propilenglicol o polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas y veterinarias para la administración parenteral preferentemente contienen una sal soluble en agua del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina. Los agentes estabilizadores, agentes antioxidantes y conservantes a las composiciones farmacéuticas y veterinarias para la administración parenteral pueden añadirse además. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorbutanol.
- En la preparación de las composiciones farmacéuticas para la administración oral, el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, puede combinarse con uno o más ingredientes inactivos sólidos o líquidos para formar tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral adecuadas. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, puede combinarse con al menos un portador farmacéuticamente aceptable tal como un disolvente, relleno, aglutinante, humectante, agente disgregante, retardador de solución, acelerador de absorción, agente humectante, agente absorbente o lubricante. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, se combina con carboximetilcelulosa cálcica, estearato de magnesio, manitol y almidón, y se forma en tabletas por métodos convencionales para fabricación de tabletas.
- En una modalidad, las composiciones farmacéuticas de liberación controlada comprenden el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina y un componente de liberación controlada. Preferentemente, una composición farmacéutica de liberación controlada es capaz de liberar el compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, en un individuo a una velocidad deseada, para mantener una actividad farmacológica esencialmente constante durante un período de tiempo dado. Como se usa en la presente descripción, un "componente de liberación controlada" es un compuesto tal como un polímero, matriz polimérica, gel, membrana permeable, liposoma y/o microesfera que induce la liberación controlada del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, en el individuo cuando se expone a una condición fisiológica determinada. Por ejemplo, el componente de liberación controlada puede ser biodegradable, activarse por exposición a un determinado pH o temperatura, por exposición a un medio acuoso o por exposición a enzimas. Un ejemplo de un componente de liberación controlada que se activa por exposición a una temperatura determinada es un gel protector solar. En esta modalidad, la tianeptina se incorpora en una matriz del gel protector solar que es un sólido a temperatura ambiente. Esta matriz del gel protector solar se implanta en un individuo que tiene una temperatura corporal suficientemente alta para inducir la formación de la matriz de gel protector solar, liberando, de ese modo, el ingrediente activo en el individuo. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos Núm. 5,674,533 (formas de dosificación líquidas), la patente de los Estados Unidos Núm. 5,591,767 (parche transdérmico de depósito de líquido), la patente de los Estados Unidos Núm. 5,120,548 (dispositivo que comprende polímeros hinchables), la patente de los Estados Unidos Núm. 5,073,543 (vehículo liposómico gangliósido), la patente de los Estados Unidos Núm. 5,639,476 (formulación sólida estable recubierta con un polímero acrílico hidrófobo) y la patente de los Estados Unidos núm. 5,888,542 (tableta de matriz que permite la liberación prolongada de la sal sódica de la tianeptina después de la administración por vía oral).
- Las micropartículas biodegradables pueden usarse además, para formular composiciones farmacéuticas de liberación

controlada adecuadas, por ejemplo, como se describe en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,354,566 y 5,733,566.

Generalmente, en los seres humanos la administración oral o intravenosa de los compuestos de la fórmula (I) en forma de una formulación farmacéutica es la vía preferida, especialmente la administración oral.

De este modo, la invención proporciona además, una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un ser humano, la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, en conjunto con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, la descripción se extiende además, a un método para tratar, tal como inhibir o reducir, la depresión respiratoria en un ser humano administrando dicha composición farmacéutica a un ser humano. Adecuadamente, la descripción se extiende al uso de dicha composición farmacéutica para tratar la depresión respiratoria en un ser humano.

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional, se describe el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, en la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición veterinaria para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un animal que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente descripción, o una sal veterinariamente aceptable de este, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de las entidades, en conjunto con un adyuvante, diluyente o portador veterinariamente aceptable. Adecuadamente, la descripción se extiende además, a un método para tratar, tal como inhibir o reducir, la depresión respiratoria en un animal mediante la administración a un animal de dicha composición veterinaria. Adecuadamente, la descripción se extiende al uso de dicha composición veterinaria para tratar o prevenir la depresión respiratoria en un animal.

De acuerdo con un aspecto adicional, se describe un método para reducir o inhibir un efecto secundario no deseado de la depresión respiratoria en un individuo concomitante con la inducción del efecto deseado de analgesia, anestesia o sedación, sin afectar, de una manera clínicamente significativa, el efecto deseado de analgesia, anestesia o sedación, el método que comprende la administración concomitante de una cantidad terapéuticamente eficaz de un depresor respiratorio central suficiente para inducir analgesia, anestesia o sedación, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, la tianeptina, como se define en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, suficiente para reducir o inhibir la depresión respiratoria.

Adecuadamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un depresor respiratorio central dependerá de la identidad del depresor respiratorio central y del modo de administración del fármaco. Típicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho fármaco puede estar en el intervalo de 50 µg/día (por ejemplo, fentanilo) a 720 mg/día (por ejemplo, morfina).

Por el término "concomitante" o "administrado concomitantemente" como se usa en la presente descripción, significa la administración de un primer agente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) la tianeptina) antes, durante o después de la administración de un segundo agente (por ejemplo, un depresor respiratorio central). El orden de la administración de los agentes no es crítico, y la administración de los dos agentes puede superponerse por completo, superponerse parcialmente o no superponerse. En modalidades en las que los periodos de administración de los dos agentes no se superponen, la administración todavía es concomitante si el segundo agente se administra durante el período bioactivo del primer agente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden combinarse además, con otros fármacos, tales como un depresor respiratorio central como se define en la presente. Adecuadamente, tales composiciones son útiles para reducir o inhibir un efecto secundario no deseado de la depresión respiratoria asociada con tales fármacos en un individuo (es decir, un animal) mientras que simultáneamente inducen el efecto deseado de analgesia, anestesia o sedación.

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional, se describe una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria y para la producción simultánea de analgesia, anestesia o sedación en un ser humano, la composición farmacéutica que comprende la combinación de: (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un depresor respiratorio central, preferentemente un opioide u opiáceo; y, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, cuando el depresor respiratorio central es un opioide u opiáceo, entonces la composición farmacéutica puede incluir adicionalmente (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opiáceo, tal como naloxona o naltrexona, que se inactiva por el metabolismo de primer paso, de manera que se inhibe el efecto de estreñimiento directo del opiáceo u opioide en el músculo intestinal. Típicamente, la

relación entre la dosis del antagonista opiáceo y el agonista opiáceo (es decir, cuando el depresor respiratorio central es un opiáceo u opiáceo) está en el intervalo de 0,02 a 3,00. Típicamente, el depresor respiratorio central, preferentemente el opiáceo u opiáceo, está presente en una cantidad de 0,1 a 30, preferentemente de 1 a 20, con mayor preferencia de 2 a 20, por ciento en peso de la composición. Adecuadamente, la composición farmacéutica puede comprender entre 50 µg a 720 mg, preferentemente 75 µg a 500 mg del depresor respiratorio central para administrarse individualmente o dos o más veces al día. Típicamente, el compuesto de la fórmula (I) está presente en la cantidad de la composición como se define en la presente. Preferentemente, dicha composición farmacéutica es para la administración oral.

De acuerdo con una modalidad preferida de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, el depresor respiratorio central (a), preferentemente un opiáceo u opiáceo, está presente en una cantidad que si se administra solo al individuo (es decir, ser humano) puede inducir la depresión respiratoria y el compuesto de la fórmula (I) está presente en una cantidad de manera que el efecto depresor respiratorio central del depresor de la respiración central como agente único se inhibe, preferentemente se previene, en la composición de combinación.

De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional, se describe una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria y para la producción simultánea de analgesia, anestesia o sedación en un ser humano, la composición farmacéutica que comprende la combinación de: a) una cantidad de efecto terapéutico de un depresor respiratorio central, preferentemente un opiáceo u opiáceo, que si se administra solo al individuo (es decir, ser humano) puede inducir depresión respiratoria; y, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, presente en cantidad tal que el efecto del depresor respiratorio central como un agente único se inhibe, preferentemente se previene, en la composición de combinación, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, cuando el depresor respiratorio central es un opiáceo u opiáceo, entonces la composición farmacéutica puede incluir adicionalmente (c) una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opiáceo, tal como naloxona o naltrexona, que se inactiva por el metabolismo de primer paso, de manera que se inhibe el efecto de estreñimiento directo del opiáceo u opiáceo en el músculo intestinal. Típicamente, la relación entre la dosis del antagonista opiáceo y el agonista opiáceo (es decir, cuando el depresor respiratorio central es un opiáceo u opiáceo) está en el intervalo de 0,02 a 3,00. Preferentemente, dicha composición farmacéutica es para la administración oral.

Adecuadamente, la descripción se extiende además, a un método para producir analgesia, anestesia o sedación en un ser humano y para tratar simultáneamente (por ejemplo, reducir o inhibir) la depresión respiratoria, el método que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende la combinación de: (a) una cantidad de efecto terapéutico de un depresor respiratorio central, preferentemente un opiáceo u opiáceo, que si se administra solo al individuo (es decir, ser humano) puede inducir depresión respiratoria; y (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el humano. Adecuadamente, la invención se extiende al uso de dicha composición farmacéutica para la producción de analgesia, anestesia o sedación en un ser humano mientras que simultáneamente reduce o inhibe la inducción de la depresión respiratoria. Preferentemente, dicha composición farmacéutica es para la administración oral.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de la fórmula (I) o sales o solvatos de este será usualmente de 2 a aproximadamente 600 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg/día, y con mayor preferencia de aproximadamente 10 a 300 mg/día.

De este modo, por ejemplo, las tabletas o cápsulas de los compuestos de la fórmula (I) o sales o solvatos de estos pueden contener de 2,5 mg a 250 mg del compuesto activo para la administración individual o dos o más a la vez, según sea apropiado. El médico en cualquier caso determinará la dosis real que será más adecuada para cada paciente y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

La invención se ejemplificará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Formulación de Tablet

Generalmente, una formulación de tableta puede contener típicamente entre aproximadamente 2,5 mg y 250 mg de un compuesto de la fórmula (I) (o una sal de este) mientras que los pesos de relleno de la tableta pueden estar en el intervalo de 50 mg a 1000 mg. Se ilustra más abajo una formulación de ejemplo para una tableta de 250 mg:

Ingrediente	% p/p
Sal de Na de Tianeptina	10
Lactosa	65
Almidón	21

Ingrediente	% p/p
Croscarmelosa de sodio	3
Estearato magnésico	2

Ejemplo 2. Depresión respiratoria inducida por opiáceos

5 (a) Evaluación de la actividad respiratoria

La pletismografía de todo el cuerpo se usa para evaluar la frecuencia respiratoria (f_R , en respiraciones por minuto) y el volumen corriente (VT , en microlitros por gramo) en ratas conscientes. Los animales se colocan en una cámara de registro (~700 mL) enjuagados continuamente con una mezcla humidificada de 79% de nitrógeno y 21% de oxígeno (temperatura 22-24°C). El nivel de dióxido de carbono (CO_2) en la cámara se controla en línea mediante el uso de un analizador de CO_2 de respuesta rápida. Se permite a los animales ~40 min para aclimatare al ambiente de la cámara con normoxia normocapnia (21% de oxígeno, 79% de nitrógeno y <0,3 % de CO_2) antes de medir la ventilación inicial.

15 (b) Modelo de la depresión respiratoria inducida por opioides

La depresión respiratoria se induce en ratas conscientes mediante la administración intramuscular (10 mg/kg) de morfina.

20 (c) Adquisición y análisis de los datos

Los datos se adquieren mediante el uso de la interfaz Power 1401, se guardan y analizan fuera de línea mediante el uso del soporte Spike2 (CED Limited, Cambridge, RU).

Los parámetros medidos que incluyeron f_R - frecuencia respiratoria (en respiraciones por minuto); VT - volumen corriente (en microlitros por gramo de peso corporal); VE - ventilación minuto $f_R \times VT$ (en microlitros por gramo de peso corporal por minuto).

Los datos se analizaron mediante ANOVA seguido de la prueba post hoc de Tukey-Kramer, la prueba t de Student o la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney U, según corresponda. Los datos se presentan como medias $\pm$ SEM. Las diferencias entre los grupos experimentales con $p < 0,05$ (es decir, la probabilidad de que este resultado surgiera por casualidad) se consideraron significativas.

(d) Resultados

35 El resumen de los resultados se muestra en las Figuras 1 a 3, en donde:

La Figura 1 representa el cambio en la frecuencia respiratoria para (a) animales inyectados con morfina (10 mg/kg intramuscular) y solución salina solamente; (b) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos de morfina (10 mg/kg intramuscular); y (c) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos por morfina (10 mg/kg intramuscular);

40 La Figura 2 representa el cambio en el volumen corriente para (a) animales inyectados con morfina (10 mg/kg intramuscular) y solución salina solamente; (b) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos de morfina (10 mg/kg intramuscular); y (c) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos de morfina (10 mg/kg intramuscular); y,

45 La figura 3 representa el cambio en la ventilación minuto para (a) animales inyectados con morfina (10 mg/kg intramuscular) y solución salina solamente; (b) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos de morfina (10 mg/kg intramuscular); y (c) animales inyectados con tianeptina (2 mg/kg ip) y seguidos de morfina (10 mg/kg intramuscular).

Los resultados demuestran que en animales conscientes, la tianeptina (2 mg/kg, ip) indujo un aumento significativo ($p < 0,05$) (en ~30 %) en la actividad respiratoria 5 minutos después de la administración (Figuras 1 a 3). La posterior inyección de morfina (10 mg/kg) 5 minutos después de la tianeptina redujo notablemente la actividad respiratoria en animales tratados con tianeptina, sin embargo, la ventilación no disminuyó por debajo de los valores iniciales. De este modo, la tianeptina parece prevenir la depresión respiratoria inducida por la morfina. No se observó un aumento en la actividad respiratoria en ratas inyectadas con tianeptina a 10 mg/kg, sin embargo, se evitó la depresión respiratoria inducida por la morfina (Figuras 1 a 3).

La elevación de la actividad respiratoria debido a la tianeptina a 2 mg/kg ip antes de la administración de la morfina se toma por ser indicativa de la utilidad potencial en la depresión respiratoria debido a una enfermedad, más que debido a un fármaco.

60 Ejemplo 3. Síndrome de Rett

(a) Animales

5 Ratones nulos de la proteína 2 de unión de Metil-CpG (Mecp) fueron de la cepa B6.129P2(C)-Meep2^{tml.IBird}. Los ratones se produjeron y genotiparon mediante el uso de los métodos publicados (Miralvès J, Magdeleine E, Joly E. Design of an improved set of oligonucleotide primers for genotyping MeCP2tml.IBird KO mice by PCR. Mol Neurodegener. 2007;2:16; Bissonnette JM, Knopp SJ. Separate respiratory phenotypes in methyl-CpG-binding protein 2 (Mecp2) deficient mice. Pediatr Res. 2006;59:513-518).

10 (b) Tratamiento con el fármaco

A los animales tratados con el fármaco se les administró tianeptina (10 mg/kg) en solución salina mediante inyección i.p.; las mediciones de control se basaron en el patrón de respiración del pretratamiento de los animales.

15 (c) Pletismografía

La respiración se registró durante un período de control de 60 min después del tratamiento con el fármaco de la misma manera que para los experimentos de la depresión respiratoria, con el mismo equipo y soporte. Después de las sesiones de registro, los ratones se sacrificaron con CO₂.

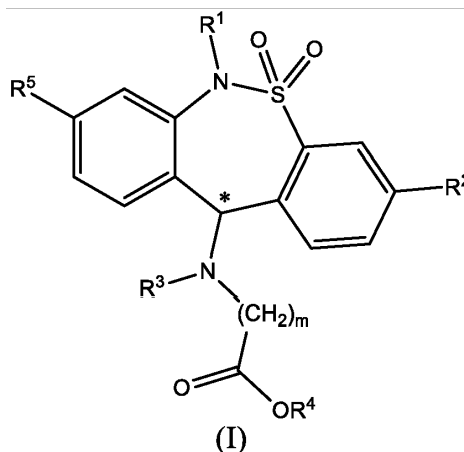
20 (d) Resultados

25 Los patrones de frecuencia respiratoria de los ratones tratados con los fármacos se analizaron antes y después del tratamiento con el fármaco. Hubo una reducción general de la frecuencia dominante máxima de 5,6 a 4,8 Hz (p=0,037, prueba t de Student emparejada) que indica, en línea con el trabajo anterior, (Ogier, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression and Respiratory Function Improve after Ampakine Treatment in a Mouse Model of Rett Syndrome. J. Neurosci. 27, 10912-10917 (2007)) un beneficio en el síndrome de Rett.

30

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de este, o un solvato farmacéutico o veterinariamente aceptable de cualquiera de las entidades para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero, en donde, un compuesto de la fórmula (I) comprende:



en donde:

R^1 y R^3 representan cada uno independientemente, en cada aparición que se usa en la presente descripción, en donde, H o C_1 a C_6 alquilo;

R^2 y R^5 representan cada uno independientemente, en cada aparición que se usa en la presente descripción, H o halo;

R^4 representa H o C_1 a C_6 alquilo;

m es un entero de 2 a 12 inclusivo; y,

en donde el asterisco (*) indica un átomo de carbono asimétrico.

2. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica en la reivindicación 1, en donde, R^1 en un compuesto de la fórmula (I) representa un grupo alquilo C_1 a C_4 .
3. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde, R^2 en un compuesto de la fórmula (I) representa un halo.
4. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, R^3 en un compuesto de la fórmula (I) representa un H.
5. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, R^4 en un compuesto de la fórmula (I) representa un H.
6. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, R^5 en un compuesto de la fórmula (I) representa un H.
7. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde, m en un compuesto de la fórmula (I) es un entero de 2 a 6 inclusivo.
8. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es la tianeptina tal que en un compuesto de la fórmula (I) R^1 es metilo, R^2 es cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno, y m es 6.
9. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es el metabolito MC5 de la tianeptina tal que en un compuesto de fórmula (I) R^1 es metilo, R^2 es cloro, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es hidrógeno, y m es 4.
10. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de la

fórmula (I) está en forma (R) enantiomérica con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*) y libre sustancialmente de la forma enantiomérica (S) con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*).

- 5 11. Un compuesto de la fórmula (I) para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero como se reivindica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto de la fórmula (I) está en la forma (S) enantiomérica con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*) y libre sustancialmente de la forma enantiomérica (R) con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*).
- 10 12. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un ser humano, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las entidades, en conjunto con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 13. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un depresor respiratorio central para producir analgesia, anestesia o sedación simultáneas en el ser humano.
- 20 14. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el depresor respiratorio central es un opiáceo u opioide.
- 25 15. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 14, que incluye además una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opiáceo, tal como naloxona o naltrexona, que se inactiva mediante el metabolismo de primer paso, de manera que se inhibe el efecto de estreñimiento directo del opiáceo u opioide en el músculo intestinal.
- 30 16. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica como se reivindica de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria, en donde la depresión respiratoria resulta de la administración de un depresor del sistema nervioso central para el mamífero o ser humano.
- 35 17. Un compuesto de la fórmula (I) o una composición farmacéutica como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 16 para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria, en donde el depresor del sistema nervioso central es un opiáceo u opioide.
- 40 18. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición farmacéutica como se reivindica de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria, en donde el tratamiento de la depresión respiratoria resulta del mamífero o ser humano que tiene una afección médica seleccionada del grupo que consiste en: apnea del sueño central, apnea del sueño central inducida por accidente cerebrovascular, apnea del sueño obstructiva, apnea del sueño que resulta de la enfermedad de Parkinson, síndrome de hipoventilación congénita, síndrome de hiperventilación por obesidad, síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome de Rett, respiración Cheyne Stokes, respiración de Biot, la maldición de Ondines, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Prader Willi, lesión de la médula espinal y lesión cerebral traumática.
- 45 19. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un mamífero, en donde, el mamífero es un ser humano.
- 50 20. Una composición veterinaria para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria en un animal que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal veterinariamente aceptable de este, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de las entidades, en conjunto con un adyuvante, diluyente o portador veterinariamente aceptable.
- 55 21. Un compuesto de la fórmula I como se reivindica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una composición farmacéutica como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 o una composición veterinaria como se reivindica de acuerdo con la reivindicación 20, para usarse en el tratamiento de la depresión respiratoria, en donde el tratamiento de la depresión respiratoria en el mamífero se logra por administración oral o intravenosa del compuesto de la fórmula (I), la composición farmacéutica o la
60 composición veterinaria al mamífero.

Figura 1

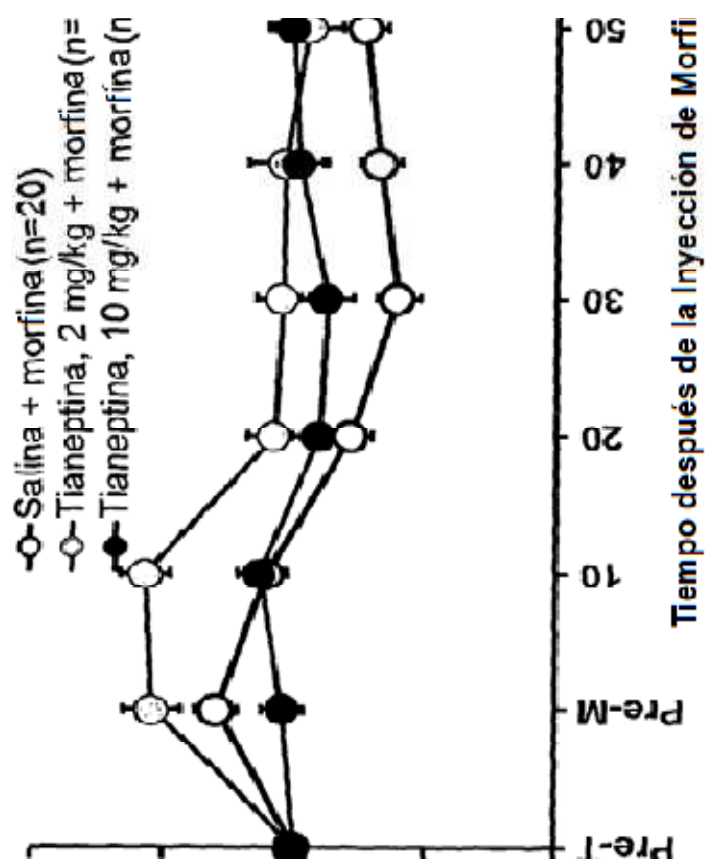


Figura 2

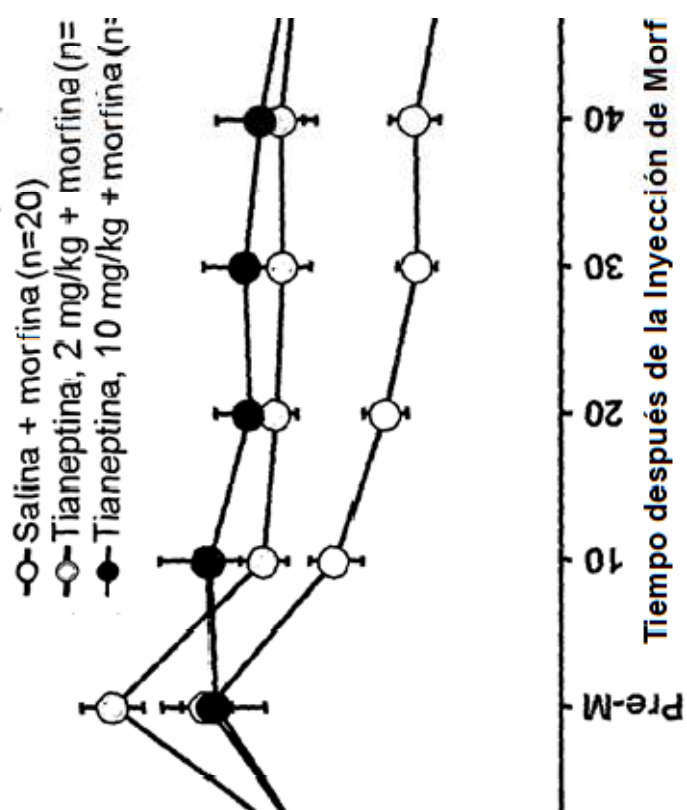


Figura 3

