

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 815**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2013 PCT/US2013/036512**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13155504**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2013 E 13776189 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2836211**

54 Título: **Tratamiento del TEPT y de trastornos del control de impulsos**

30 Prioridad:

**14.04.2012 US 201261624293 P**  
**14.04.2012 US 201261624292 P**  
**14.04.2012 US 201261624291 P**  
**14.07.2012 US 201261671713 P**  
**14.07.2012 US 201261671723 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MATES, SHARON;**  
**DAVIS, ROBERT;**  
**VANOVER, KIMBERLY y**  
**WENNOGLE, LAWRENCE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 727 815 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 del TEPT y de trastornos del control de impulsos

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de Estados Unidos con n.ºs 61/624 293, 61/624 292 y 61/624 291, presentadas todas el 14 de abril de 2012, y de las solicitudes provisionales de Estados Unidos con n.ºs 61/671 723 y 61/671 713, presentadas ambas el 14 de julio de 2012.

10

**Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas particulares tal como se describen en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas como terapia primaria o complementaria en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) y/o un trastorno de control de impulsos (TCI) tal como el trastorno explosivo intermitente (TEI). Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden usar en combinación con compuestos antidepresivos, por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

15

20

**Antecedentes de la invención**

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) resulta de la exposición a una experiencia traumática que implica muerte real o amenaza de muerte o lesiones o amenaza a la integridad física de uno mismo o de otros. El TEPT incluye síntomas característicos de reexperimentación, evitación de estímulos asociados al trauma y embotamiento de la reactividad general o hiperactivación (dificultades para dormir, ira, dificultades para concentrarse, hipervigilancia o respuesta de sobresalto exagerada) con disfunción o malestar clínicamente significativo. La prevalencia a lo largo de la vida del TEPT se estima en un 6,8 % en adultos americanos, con una prevalencia en mujeres de más del doble que en hombres (Kessler, *et al.*, 2005, *Archives of General Psychiatry*, 62: 593-602). Entre los veteranos de combate, con un riesgo particular de desarrollar TEPT, las tasas de prevalencia son mayores, estimadas por encima del 25 % en los veteranos del Vietnam (Kulka *et al.*, 1990, "Trauma and the Vietnam War generation: Report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study". Nueva York: Brunner/Mazel), en aproximadamente un 10 % entre los veteranos de la Guerra del Golfo (Kang *et al.*, 2003, *American Journal of Epidemiology*, 157: 141-148) y en aproximadamente un 14 % en los veteranos de la Operación Libertad Duradera/Operación Libertad para Irak (OEF/OIF, por sus siglas en inglés) (Tanielian y Jaycox, 2008, "Invisible Wounds of War: Psychological and Cognitive Injuries, Their Consequences, and Services to Assist Recovery". Santa Monica, CA: RAND Corporation). Además del conjunto de síntomas de reexperimentación, evitación e hiperactivación, el TEPT se asocia frecuentemente a distimia, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, toxicomanía, trastorno bipolar y esquizofrenia (Mohamed y Rosenbeck, 2008, *J Clin Psychiatry* 69:959-965). El TEPT es una enfermedad crónica costosa, asociada a una incapacidad significativa a largo plazo.

25

30

35

40

Además, no se ha descubierto ningún tratamiento satisfactorio espectacular para los casos graves y crónicos de este trastorno incapacitante. Una serie de artículos que describen desarrollos en el TEPT aparecen en el documento *Psychiatric Annals* 28: 424-468, (1998).

45

El trastorno de control de impulsos (TCI) se caracteriza por un fracaso patológico en resistir un impulso, deseo o tentación de realizar un acto que es perjudicial para la persona o para los otros. Un tipo de TCI es el trastorno explosivo intermitente (TEI) que implica violencia o rabia. Hay una pérdida de control extremadamente desproporcionada ante cualquier estrés psicosocial desencadenante. El comportamiento violento y los arrebatos de rabia incapacitantes pueden estar relacionados con el síndrome cerebral crónico asociado a lesiones irreversibles del SNC (sistema nervioso central). Yudofsky *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 138: 218-220, 1981. Trastornos caracterizados por un descontrol episódico grave pueden provenir de una disfunción cerebral, por ejemplo, resultante de un fallo en la modulación de alteraciones eléctricas en el sistema límbico (amígdala, hipocampo, hipotálamo), epilepsia del lóbulo temporal (ELT), lesiones o heridas cerebrales que pueden tener efectos secundarios neurológicos. Otros trastornos de disfunción cerebral incluyen patrones motores, de personalidad o de comportamiento procedentes, por ejemplo, de una disfunción neurológica en el cerebro, TLE, infecciones víricas, trastornos de los neurotransmisores, desequilibrio de aminoácidos, tumores cerebrales, anomalías cromosómicas, trastornos metabólicos que incluyen trastornos endocrinos, diabetes y trastornos genéticos tales como enfermedades que incumben a varios genes y trastornos cromosómicos. Además de los TCI convencionales presentes en el DSM-IV - juego patológico, tricotilomanía, cleptománia, piromanía y trastorno explosivo intermitente - los TCI pueden incluir el trastorno de uso de Internet compulsivo-impulsivo, comportamientos sexuales compulsivo-impulsivos, dermatilomanía compulsivo-impulsiva y compras compulsivo-impulsivas.

50

55

60

El control de impulsos deficiente, la agitación y comportamientos agresivos adicionalmente pueden estar relacionados o coexistir con el aislamiento, la depresión, y la ansiedad. Se puede observar en pacientes que padecen demencia o disfunción cognitiva, que incluyen trastornos asociados a disfunción cognitiva leve y

65

enfermedades de demencia incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis parasupruncular, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular, así como en algunos pacientes que padecen autismo o síndrome de Asperger.

- 5 Actualmente, los pacientes con agitación, TEPT y/o TCI tales como TEI se tratan normalmente con antidepresivos que tiene una eficacia limitada y que producen tasas de remisión extremadamente bajas. Son muy necesarios tratamientos novedosos y mejorados, especialmente a la luz de la evidencia inadecuada para apoyar la eficacia de tratamientos farmacológicos existentes para el TCI y el TEPT (véase *Institute of Medicine (IOM)*, (2008), "Treatment of posttraumatic stress disorder: an assessment of the evidence." Washington, DC: The National Academic Press).
- 10 Por tanto, existe la necesidad de agentes que sean útiles para el tratamiento del TEPT/TCI bien como terapia primaria o bien como terapia complementaria a los antidepresivos.

15 Las gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas son conocidas por ser agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, particularmente de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Estos compuestos se han divulgado en las patentes de Estados Unidos n.ºs US 6 548 493; 7 238 690; 6 552 017; 6 713 471; US RE39680 y US RE39679, como compuestos nuevos útiles para el tratamiento de trastornos asociados a la modulación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> tales como obesidad, ansiedad, depresión, psicosis, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos sexuales, migraña, autismo, afecciones asociadas a dolor cefálico, fobias sociales y trastornos gastrointestinales tales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal. El documento PCT/US08/03340 y la solicitud de patente en Estados Unidos con n.º de serie 10/786 935 divulgan también métodos para preparar gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas, y usos de estas gamma-carbolinas como agonistas y antagonistas de la serotonina útiles para el control y la prevención de trastornos del sistema nervioso central tales como el comportamiento adictivo y trastornos del sueño.

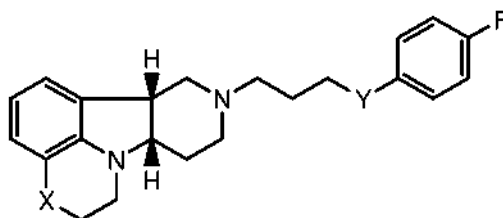
25 Asimismo, los documentos WO 2009/145900 A1 y WO 2011/133224 A1 enseñan el uso de determinados compuestos gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas para el tratamiento de uno o más trastornos que implican al 5-HT<sub>2A</sub>, al transportador de serotonina (SERT, por sus siglas en inglés) y/o a vías que implican a los sistemas de señalización del receptor de dopamina D2. El documento de Brian H. Harvey *et al.* "Serotonin and Stress: Protective or Malevolent Actions in the Biobehavioral Response to Repeated Trauma?", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1032, n.º 1, 1 de diciembre de 2004 (2004-12-01), páginas 267-272, divulga cómo los IRS son beneficiosos para tratar el TEPT y cómo su actividad aumenta la concentración sináptica de serotonina (5HT), en particular en el receptor 5HT1a, tratando así el trastorno por estrés postraumático y trastornos de agitación tales como los trastornos reivindicados actualmente. Se indica que la ansiedad aumenta por la activación de los receptores 5HT1a y 5HT2a.

35 Si bien las referencias anteriormente citadas, que son relativas a compuestos de gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas, enseñan el tratamiento de trastornos asociados a la psicosis y/o la depresión, ninguna de estas referencias divulga el tratamiento del TEPT y/o TCI.

#### 40 Sumario de la invención

Se ha descubierto que compuestos de gamma-carbolinas condensadas con heterociclos y sustituidas particulares (compuestos de Fórmula I, descritos a continuación en el presente documento) son eficaces, bien solos o bien como tratamiento complementario a antidepresivos tales como uno o varios inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) para tratar el TEPT y/o TCI. Esta es una utilidad nueva e inesperada.

Así, la presente invención se refiere a una composición para su uso en un método (Método A) para el tratamiento del TEPT y/o TCI, que comprende administrar a un paciente que necesite el mismo una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I:



50

Fórmula I

55 en la que X es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>-); e Y es -O-, -C(H)(OH)- o -C(O)-, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

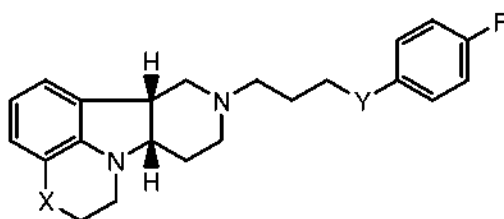
En una realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 140 mg por dosis al día, en otra realización de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 100 mg, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg por dosis al día, en otra realización de aproximadamente 10 mg a

aproximadamente 60 mg por dosis al día, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg al día, en otra realización de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg al día, en otra realización de aproximadamente 40-60 mg al día, en otra realización de aproximadamente 1-10 mg al día.

- 5 En determinadas realizaciones, los pacientes pueden padecer otras afecciones, que incluyen psicosis, depresión y/o demencia, por ejemplo trastornos asociados a disfunción cognitiva leve y enfermedades de demencia incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis parasupruncular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, depresión en ancianos, síndrome de Wernicke-Korsakoff, degeneraciones corticobasales y enfermedad de priones o, por ejemplo, trastornos del espectro autista, por ejemplo, autismo o síndrome de Asperger.

Por tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos tal como sigue:

- 15 Un método (método I) para el tratamiento del TEPT que comprende administrar a un paciente que necesite el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

- 20 en la que X es O, -NH o -N(CH<sub>3</sub>); e Y es -O-, -C(H)(OH)- o -C(O)-, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

- 1.1 Método I que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH<sub>3</sub>);  
 25 1.2 Método I que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es -NH;  
 1.3 Método I que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es O;  
 1.4 Método I o cualquiera de los métodos 1.1-1.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(O)-;  
 1.5 Método I o cualquiera de los métodos 1.1-1.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -O-;  
 30 1.6 Método I o cualquiera de los métodos 1.1-1.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH)-;  
 1.7. Cualquiera de los métodos anteriores en los que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre un grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I en la que:

- 35 X es -O- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -NH- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -O- e Y es -C(O)-,  
 X es -O- e Y es -O-,  
 40 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-,  
 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -O-,  
 X es -NH- e Y es -C(O)-, y  
 X es -NH- e Y es -O-;

- 45 1.8 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.9 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -NH- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1,10 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.11 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;  
 50 1.12 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -O- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.13 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.14 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.15 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -NH- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;  
 55 1.16 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;  
 1.17 Método I o cualquiera de los métodos 1.1-1.16, en el que dicho paciente padece depresión;  
 1.18 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que la cantidad eficaz es de 1 mg a 100 mg al día o de 10 mg a 100 mg al día, o de 10 mg a 50 mg al día, o de 10 mg a 40 mg al día, o de 1 mg a 10 mg al día, o de 10 mg al

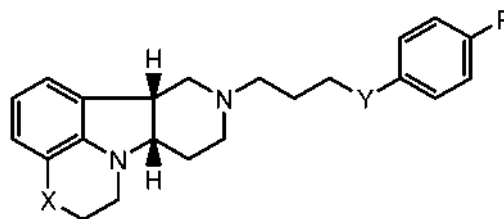
día; o de 20 mg al día; o de 40 mg al día;

1.19 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que se administra un compuesto de Fórmula I como complemento a uno o más antidepresivos diferentes, por ejemplo, uno o más antidepresivos seleccionados entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, seleccionados entre citalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) (por ejemplo, seleccionados entre venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, levomilnaciprán, sibutramina) y antidepresivos tricíclicos; inhibidores de triple recaptación, ansiolíticos, buspirona y trazadona.

1.20 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que se administra un compuesto de Fórmula I como complemento a uno o más antidepresivos diferentes tales como ISRS o se administra un antidepresivo como complemento al compuesto de Fórmula I;

1.21 El método de 1.19 en el que dicho uno o más antidepresivos se seleccionan entre ISRS tales como citalopram (Celexa, Cipramil, Emocal, Sepram, Seropram), oxalato de escitalopram (Lexapro, Ciprallex, Esertia), fluoxetina (Prozac, Fontex, Seromex, Seronil, Sarafem, Fluctin (EUR)), maleato de fluvoxamina (Luvox, Faverin), paroxetina (Paxil, Seroxat, Aropax, Deroxat, Paroxat), sertralina (Zoloft, Lustral, Serlain), dapoxetina.

Una composición para su uso en un método (método II) para el tratamiento del TCI que comprende administrar a un paciente que necesite el mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

en la que X es -O-, -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-; e Y es -O-, -C(H)(OH)- o -C(O)-, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente el método II tal como sigue:

2.1 Método II que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH<sub>3</sub>);

2.2 Método II que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es -NH;

2.3 Método II que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que X es O;

2.4 Método II o cualquiera de los métodos 2.1-2.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(O)-;

2.5 Método II o cualquiera de los métodos 2.1-2.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -O-;

2.6 Método II o cualquiera de los métodos 2.1-2.3 que comprende un compuesto de Fórmula I, en la que Y es -C(H)(OH)-;

2.7. Cualquiera de los métodos anteriores en los que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre un grupo que consiste en un compuesto de Fórmula I en la que:

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

X es -NH- e Y es -C(H)(OH)-,

X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)-,

X es -O- e Y es -C(O)-,

X es -O- e Y es -O-,

X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-,

X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -O-,

X es -NH- e Y es -C(O)-, y

X es -NH- e Y es -O-;

2.8 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;

2.9 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -NH- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;

2.10 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;

2.11 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;

2.12 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -O- en el compuesto de Fórmula I;

2.13 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)- en el compuesto de Fórmula I;

2.14 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -O- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;

2.15 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es -NH- e Y es -C(H)(OH)- en el compuesto de Fórmula I;

I;

2.16 Cualquiera de los métodos anteriores en los que X es  $-N(CH_3)-$  e Y es  $-C(H)(OH)-$  en el compuesto de Fórmula I;

2.17 Método II o cualquiera de los métodos 1.1-2.16, en el que dicho paciente padece depresión;

5 2.18 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que la cantidad eficaz es de 1 mg a 100 mg al día o de 10 mg a 100 mg al día, o de 10 mg a 50 mg al día, o de 10 mg a 40 mg al día, o de 1 mg a 40 mg al día, o de 10 mg al día; o de 20 mg al día; o de 40 mg al día;

10 2.19 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que se administra un compuesto de Fórmula I como complemento a uno o más antidepresivos diferentes, por ejemplo, uno o más antidepresivos seleccionados entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, seleccionados entre citalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) (por ejemplo, seleccionados entre venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, levomilnaciprán, sibutramina) y antidepresivos tricíclicos;

15 2.20 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que se administra un compuesto de Fórmula I como complemento a uno o más antidepresivos diferentes tales como ISRS o se administran antidepresivos tales como los ISRS como complemento a un compuesto de Fórmula I;

20 2.21 El método de 2.19 en el que dicho uno o más antidepresivos se seleccionan entre ISRS tales como citalopram (Celexa, Cipramil, Emocal, Sepram, Seropram), oxalato de escitalopram (Lexapro, Ciprallex, Esertia), fluoxetina (Prozac, Fontex, Seromex, Seronil, Sarafem, Fluctin (EUR)), maleato de fluvoxamina (Luvox, Faverin), paroxetina (Paxil, Seroxat, Aropax, Deroxat, Paroxat), sertralina (Zoloft, Lustral, Serlain), dapoxetina;

2.22 Cualquiera de los métodos anteriores, en los que el TCI es el TEI.

25 En una realización particular del método A, por ejemplo, el método I y siguientes o el método 2 y siguientes, el paciente es un paciente que no ha respondido o no ha respondido adecuadamente al tratamiento con otro antidepresivo o combinación de antidepresivos, por ejemplo, que no ha respondido adecuadamente al tratamiento con uno o más antidepresivos seleccionados entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, seleccionados entre citalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) (por ejemplo, seleccionados entre venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, levomilnaciprán, sibutramina) y antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, en el que el paciente no ha respondido a los ISRS.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, en forma de sales de adición de ácido. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, las expresiones y términos tales como "compuestos de la invención", "compuestos de Fórmula I", "antidepresivos", "otros agentes terapéuticos" y similares se entienden que abarcan los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o en forma de sal de adición de ácidos, o en los que los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sales de adición de bases. Los compuestos de la invención están previstos para su uso como productos farmacéuticos, por tanto son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables. Sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de la invención o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, por tanto, se incluyen también. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales clorhidrato, mesilato y tosilato. Cuando las cantidades de dosificación se dan en peso, por ejemplo, miligramos al día o miligramos por dosis unitaria, la cantidad de dosificación de la sal se da como peso de la correspondiente base libre, a menos que se indique lo contrario.

45 La invención también proporciona las composiciones anteriores para su uso en métodos, por ejemplo, el método A, por ejemplo, el método I, por ejemplo, cualquiera de los métodos 1.1-1.21, o el método II, por ejemplo, cualquiera de los métodos 2.1-2.22, en los que el compuesto de Fórmula I, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, se administra en una composición, en el que dicho compuesto de Fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable se mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La invención enseña adicionalmente una composición farmacéutica (composición I) que comprende un compuesto de Fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, tal como se describe en cualquiera de los métodos I o 1.1-1.21, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquiera de los métodos I o 1.1-1.21.

55 La invención enseña adicionalmente una composición farmacéutica (composición II) que comprende un compuesto de Fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, tal como se describe en cualquiera de los métodos II, por ejemplo, cualquiera de los métodos 2.1-2.22, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquiera de los métodos II, por ejemplo, cualquiera de los métodos 2.1-2.22.

60 En un aspecto, la invención enseña el uso de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable tal como se describe en los métodos I o 1.1-1.21, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del TEPT tal como se describe en cualquiera de los métodos I o 1.1-1.21.

En otro aspecto, la invención enseña el uso de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable tal como se describe en los métodos II o 2.1-2.22, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del TCI tal como se describe en cualquiera de los métodos II o 2.1-2.22.

5

**Descripción detallada de la invención**

Las tasas de respuesta y remisión al tratamiento con ISRS de primera línea del TEPT y el TEI son bajas en veteranos; así pues, es necesario un tratamiento incrementado o diferente para mejorar los resultados. En una realización, los métodos de la presente invención que usan una combinación de antidepresivo y compuesto de Fórmula I, o un compuesto de Fórmula I solo, dan como resultado un efecto sinérgico sobre el TEPT y/o TCI. Esto es, la combinación de un antidepresivo tal como un ISRS y un compuesto de Fórmula I da como resultado un mecanismo de acción complementario que es mejor que el de cualquiera de las dos clases de fármacos por separado. El TEPT se enumera como diagnóstico 309.81 en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR, por sus siglas en inglés), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría en el año 2000. Ejemplos de TCI incluyen juego compulsivo, compras compulsivas, piromanía, cleptomanía, tricotilomanía, y TEI. La mayoría de los casos de TEI se producen cuando el individuo se encuentra entre la adolescencia tardía y casi los treinta años de edad. El TEI se caracteriza por episodios frecuentes y muchas veces impredecibles de ira extrema o estallidos físicos; entre episodios normalmente no hay evidencia de violencia o amenaza física. El TEI se enumera en el DSM-IV-TR como diagnóstico 312.34. Criterios diagnósticos específicos se enumeran en el DSM-IV-TR tanto para el TEPT como para el TEI.

10

15

20

*Métodos para preparar los compuestos de la invención*

Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar usando los métodos descritos e ilustrados en cualquiera de las siguientes patentes o solicitudes de patente: patentes de Estados Unidos n.ºs 6 548 493; 7 238 690; 6 552 017; 6 713 471; US RE39680; US RE39679; PCT/US08/03340; solicitud de patente en Estados Unidos con n.º de serie 10/786 935; WO 2011/133224 A1 y solicitud provisional de Estados Unidos con n.º 61/036 069. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procedimientos se pueden preparar mediante procedimientos que se seleccionan de la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

30

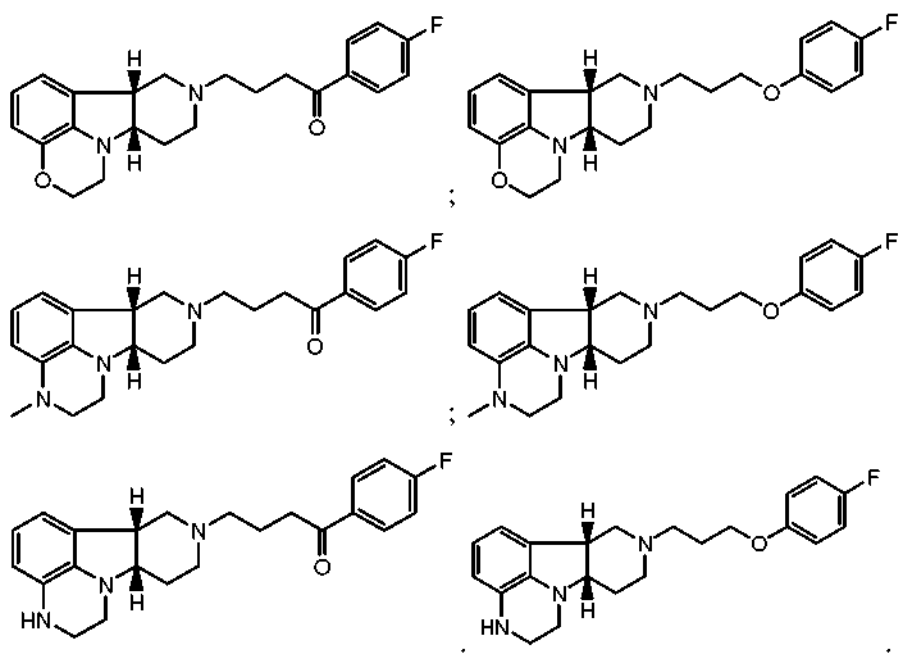
Los términos "tratamiento" y "tratar" se ha de entender, por tanto, que engloban la prevención y el tratamiento o la mejora de los síntomas de la enfermedad así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

35

El término "paciente" puede incluir un paciente humano o no humano.

Los compuestos de la invención se refieren a los compuestos de Fórmula I, que incluyen:

40



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Asimismo, otros compuestos específicos de la invención son

aquellos en los que Y es -C(H)(OH)- y X es -O-, -N(H)-, o -N(CH<sub>3</sub>)-. Un compuesto específico de la invención es el compuesto A que es un compuesto de Fórmula I en la que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-. Las expresiones "compuestos de Fórmula I" y "compuestos de la invención" se pueden usar indistintamente y se pueden usar como único agente terapéutico, o se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros principios activos. Además, en los métodos de la presente invención la expresión "un compuesto de Fórmula I" incluye más de uno de los compuestos de Fórmula I.

A diferencia de los antagonistas de los receptores de dopamina, los compuestos de Fórmula I normalizan la actividad de la dopamina del cerebro, particularmente en la corteza prefrontal. Los compuestos de Fórmula I se unen a los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y a los 5-HT<sub>2</sub>. Los compuestos de Fórmula I exhiben también una afinidad de unión nanomolar por el SERT en comparación con los antidepresivos conocidos. Por tanto, además de tratar el TEPT y/o el TCI, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de la depresión y, en determinadas realizaciones, el tratamiento de la depresión en pacientes que padecen psicosis y para el tratamiento de la psicosis en pacientes que padecen depresión.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento del TEPT mediante la administración de un antidepresivo y un compuesto de Fórmula I. (Método I-A). En otra realización, la invención proporciona un método de tratamiento del TCI mediante la administración de un antidepresivo y un compuesto de Fórmula I. (Método II-A). En tales métodos el antidepresivo puede ser un complemento para el compuesto de Fórmula I o el compuesto de Fórmula I puede ser un complemento para el antidepresivo. Tal como se usa en el presente documento, el término "complemento" se refiere a cualquier tratamiento que se usa conjuntamente con otro para incrementar la probabilidad de curación, o para aumentar la eficacia del primer tratamiento. En otros términos: la terapia complementaria actúa como una ayuda para el tratamiento primario.

En realizaciones adicionales, la invención comprende:

3.1 Método I-A o II-A, en el que el antidepresivo se selecciona entre amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina y venlafaxina;

3.2 Método I-A o II-A, en el que el antidepresivo o antidepresivos es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS);

3.3 Método I-A o II-A o 3.1, en el que el compuesto ISRS se selecciona entre el grupo que consiste en citalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina y dapoxetina.

Las composiciones de combinación de la invención pueden incluir mezclas de los fármacos combinados, así como dos o más composiciones separadas de los fármacos, en las que las composiciones individuales, por ejemplo, pueden ser administradas conjuntamente a un paciente al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Las posologías empleadas en la práctica de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se va de tratar, del compuesto de la invención particular usado, del modo de administración y de la terapia deseada. A menos que se indique lo contrario, una cantidad del compuesto de la invención para su administración (independientemente de si se administra como base libre o en forma de sal) se refiere a o se basa en la cantidad del compuesto de la invención en forma de base libre (es decir, el cálculo de la cantidad se basa en la cantidad de base libre). Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo la vía oral, parenteral o transdérmica, aunque se administran preferentemente por vía oral.

Las posologías de un compuesto de Fórmula I y/o el antidepresivo del método I-A y II-A puede ser iguales o inferiores a la posología aprobada para el fármaco, la posología de ensayos clínicos o bibliográficos o la posología usada para el fármaco como monoterapia. Por ejemplo, la posología diaria de un compuesto de Fórmula I que se va a administrar en combinación con un antidepresivo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 140 mg, en otra realización de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, en otra realización de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg y en otra realización de aproximadamente 1 mg a 10 mg. La cantidad de antidepresivo que se va a administrar en combinación con un compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg, en otra realización de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, en otra realización de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg. En realizaciones particulares, el segundo agente terapéutico, que es el antidepresivo ISRS del método I-A y II-A, es sertralina y la posología diaria de sertralina es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg.

En una realización específica, las posologías de un compuesto de Fórmula I y/o los segundos agentes terapéuticos del método I-A y II-A son más bajas que cuando se usan en una monoterapia. Por tanto, en una realización particular, la posología diaria de un compuesto de Fórmula I es inferior a 100 mg una vez al día, o inferior a 50 mg, o inferior a 40 mg, o inferior a 30 mg, o inferior a 20 mg, o inferior a 10 mg. En otra realización preferente, las



- posologías del compuesto de Fórmula I y del agente antidepresivo del método I-A y II-A son más bajas que las posologías usadas para los fármacos individuales como monoterapia. Por tanto, en una realización particular, por ejemplo, el método I-A o II-A comprende administrar (1) un compuesto de Fórmula I a una posología inferior a 100 mg una vez al día, preferentemente inferior a 50 mg, más preferentemente inferior a 40 mg, aún más preferentemente inferior a 30 mg, aún más preferentemente inferior a 20 mg, aún más preferentemente inferior a 10 mg; y (2) un antidepresivo, por ejemplo un ISRS tal como sertralina, a una posología diaria inferior a 50 mg, más preferentemente inferior a 20 mg, aún más preferentemente inferior a 10 mg, siendo lo más preferente inferior a 6 mg, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 10 En algunas realizaciones, las composiciones para su uso en los métodos de la invención incluyen también su uso en métodos adicionales para tratar otros trastornos. Tales trastornos adicionales incluyen, si bien no se limitan a los mismos, trastornos del sueño asociados a la psicosis, por ejemplo, trastornos del sueño asociados a la esquizofrenia o a la enfermedad de Parkinson.
- 15 Trastornos más específicos que pueden coexistir con la agitación, el TCI y/o el TEPT y que se pueden tratar usando los métodos de la invención incluyen (a) psicosis con un trastorno comórbido de depresión y/o trastornos del sueño; (b) depresión con un trastorno comórbido de psicosis; (c) trastornos del sueño en pacientes que padecen psicosis, enfermedad de Parkinson y/o depresión; (d) trastornos asociados a disfunción cognitiva, que incluyen disfunción cognitiva leve, y enfermedades de demencia que incluyen demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, parálisis parasupruncular, demencia de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, depresión en ancianos, síndrome de Wernicke-Korsakoff, degeneraciones corticobasales y enfermedad de priones; o (e) cualquier combinación de los mismos. Opcionalmente, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o contemporáneamente con otro antidepresivo (métodos I-A y II-A), o se pueden administrar también agentes terapéuticos adicionales en los métodos I, II, I-A, o II-A, por ejemplo, agentes antipsicóticos, agentes hipnóticos y/o agentes usados para tratar la enfermedad de Parkinson o trastornos anímicos. En otro ejemplo, los efectos secundarios se pueden reducir o minimizar administrando un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos en forma libre o en forma de sal, siendo las posologías del segundo o segundos agentes terapéuticos o del compuesto de Fórmula I y el segundo agente terapéutico más bajas que si los agentes/compuestos se administran como monoterapia.
- 20 Tal como se ha mencionado anteriormente, las posologías del compuesto de la invención variarán dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se va a tratar, del compuesto de la invención particular usado, del modo de administración y de la terapia deseada, así como de las necesidades específicas del paciente, otros agentes terapéuticos administrados, trastornos que se van a tratar y similares. Otras dosis diarias contempladas dentro del alcance de la invención son dosis de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg. Si se usan agentes terapéuticos adicionales en los métodos I, II, I-A, o II-A, las dosis diarias de tales agentes varían considerablemente dependiendo del agente específico seleccionado así como de otros factores mencionados previamente, por ejemplo, dosis diarias de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg, de 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, de 1 mg a aproximadamente 100 mg, de 10 mg a aproximadamente 100 mg, de 10 mg a aproximadamente 50 mg, de 20 mg a aproximadamente 50 mg y similares.
- 40 Otros agentes terapéuticos que se pueden administrar opcionalmente a un paciente que necesite los mismos incluyen compuestos que modulan la actividad GABA (por ejemplo, que mejoran la actividad y facilitan la transmisión del GABA) un agonista de GABA-B, un modulador de 5-HT (por ejemplo, un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>, un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub>, un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub>, etc.), un agonista de melatonina, un modulador de los canales de iones (por ejemplo, un bloqueante), un antagonista/inhibidor de la recaptación de serotonina-2 (AIRS), un antagonista del receptor de la orexina, un agonista de H3, un antagonista noradrenérgico, un agonista de galanina, un antagonista de CRH, una hormona del crecimiento humano, un agonista de la hormona del crecimiento, un estrógeno, un agonista de estrógeno, un fármaco de neuroquinina-1 y un agente antipsicótico (por ejemplo, un agente antipsicótico atípico), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 45 El término "GABA" se refiere al ácido gamma-aminobutírico. Los compuestos de GABA son compuestos que se unen al receptor de GABA e incluyen, si bien no se limitan a los mismos, uno o más de doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplón, zopiclona, eszopiclona, zaleplón, Zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) o estazolam.
- 55 Otros agentes terapéuticos opcionales son antagonistas de 5-HT<sub>2</sub> tales como ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, Francia), pruvanserina, pimavanserina (ACP-103), MDL 100907 (Sanofi-Aventis, Francia), HY10275 (Eli Lilly), APD125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), o AVE8488 (Sanofi-Aventis, Francia).
- 60 Otros agentes terapéuticos opcionales adicionales incluyen el pizotifeno.
- 65

Otros agentes terapéuticos opcionales son agonistas de 5HT<sub>1A</sub> tales como repinotán, sarizotán, eptapirona, buspirona o MN-305 (MediciNova, San Diego, CA).

5 Otros compuestos opcionales son agonistas de melatonina tales como melatonina, ramelteón (ROZEREM®, Takeda Pharmaceuticals, Japón), VEC- 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery) o agomelatina).

Otros agentes terapéuticos opcionales son bloqueadores de los canales de iones tales como lamotrigina, gabapentina o pregabalina.

10 Otros agentes terapéuticos opcionales son antagonistas del receptor de la orexina tales como orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, GB), GW649868 (GlaxoSmithKline) o un derivado de benzamida, por ejemplo.

15 Otros agentes terapéuticos opcionales son antagonistas/inhibidores de la recaptación de serotonina-2 (AIRS) tales como Org 50081 (Organon - Holanda), ritanserina, nefazodona, serzona o trazodona.

Otros agentes terapéuticos opcionales son fármacos de neuroquinina-1 tales como Casopitant (GlaxoSmithKline).

20 Ejemplos específicos de agentes terapéuticos adicionales incluyen modafinilo, armodafinilo, doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplón, zopiclona, eszopiclona, zaleplón, Zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam, ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, Francia), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, Francia), HY 10275 (Eli Lilly),  
 25 APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), AVE8488 (Sanofi-Aventis, Francia), repinotán, sarizotán, eptapirona, buspirona, MN-305 (MediciNova, San Diego, CA), melatonina, ramelteón (ROZEREM®, Takeda Pharmaceuticals, Japón), VEC- 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery), agomelatina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, GB), GW649868 (GlaxoSmithKline), un derivado de benzamida, Org 50081 (Organon - Holanda), ritanserina, nefazodona,  
 30 serzona, trazodona, Casopitant (GlaxoSmithKline), amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina,  
 35 aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona, asenapina, lurasidona, iloperidona y cariprazina, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos que se van a administrar en los métodos de la presente invención pueden estar en forma de ácido libre o base libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente  
 40 aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados anteriormente en los que el precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, si bien no se limitan a las mismas, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente  
 45 aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo tales sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico,  
 50 metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se van a usar en los métodos de la invención se pueden sintetizar a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base libre de estos  
 55 compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente son preferentes medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetónitrilo. Detalles adicionales para la preparación de estas sales, por ejemplo, una sal de ácido toluenosulfónico en forma cristalina o amorfa, se pueden encontrar en el documento PCT/US08/03340;/03340 y/o en la solicitud provisional de Estados Unidos con n.º 61/036 069 y el documento WO 2009/114181.

60 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en una amplia variedad de diferentes formas farmacéuticas, es decir, se pueden combinar con varios vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar,  
 65 trociscos, caramelos, polvos, pulverizaciones, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar en forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico).

15 Para administración bucal la composición puede estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de forma convencional.

Los compuestos activos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, que incluye el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en ampollas o en envases con múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden estar en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

25 Los compuestos activos se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o edemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

30 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos se pueden administrar convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un envase atomizador que es apretado o bombeado por el paciente o en forma de presentación de pulverización en aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El envase presurizado o el nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto activo y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Cuando se deseen suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el principio o principios activos esenciales incluidos en los mismos se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, pigmentos o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y combinaciones similares de los mismos.

El ejemplo siguiente es para ilustrar la invención.

## 45 Ejemplos

### Ejemplo 1: Estudio sin ocultación del compuesto A para el tratamiento del TEPT

50 Se efectúa un estudio piloto sin ocultación, prospectivo y en un solo centro del compuesto A (Fórmula I en la que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-; sal tosilato) como tratamiento complementario al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) en veteranos con trastorno por estrés postraumático no remitente.

#### 55 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se centra en sujetos que fracasaron en responder a la sertralina, el medicamento de primera línea indicado por la FAD (Administración de Medicamentos y Alimentos, por sus siglas en inglés) para el TEPT.

60 **Visión de conjunto del diseño del estudio piloto del tratamiento complementario:** Sujetos varones y hembras (n = 20) del Servicio activo, las Reservas, la Guardia Nacional, y/o Veteranos con edades entre 19 y 65 años, inclusive, con un diagnóstico de TEPT no remitente definido por fracasar en un ensayo adecuado de un ISRS se trataron prospectivamente con el compuesto A complementario durante 12 semanas.

65 **Métodos para obtener una muestra de voluntarios:** Se reclutan los participantes en consultas externas, programas de tratamiento con internamiento y unidades activas y en la reserva de las fuerzas armadas de los Estados Unidos de los alrededores, como sujetos potenciales presentes para su evaluación médica/psiquiátrica. Del

total de 16 000 pacientes de la red estudiada, aproximadamente un 18 % (n = 2880) presentan un diagnóstico de TEPT; el 88 % son varones, el ~59 % caucásicos y el 41 % minorías. De los 1200 o más veteranos de la OEF/OIF tratados en el TVAMC, un 63 % presentan un diagnóstico de enfermedad mental y un 42 % presentan TEPT.

5 **Criterios de inclusión:**

- (1) Consentimiento informado firmado (es decir, el sujeto sabe leer y entender los procedimientos, alternativas, riesgos y beneficios y está de acuerdo con la frecuencia de las visitas).
- (2) Cualquier sexo; cualquier raza u origen étnico.
- 10 (3) Edad de 19 a 65 años.
- (4) Servicio en las fuerzas armadas de los Estados Unidos.
- (5) Diagnóstico de TEPT mediante la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) y la Escala para el TEPT administrada por el clínico (CAPS, por sus siglas en inglés) usando la regla de los cuatro y una puntuación total en la CAPS igual o superior a 45.
- 15 (6) Respuesta inadecuada a la terapia con ISRS convencional (> 6 semanas de duración; citalopram 40 mg/d, sertralina 150 mg/d, fluoxetina 40 mg/d, paroxetina 40 mg/d o equivalente).
- (7) Puntuación en la CAPS  $\geq$  45 durante la última semana antes de la aleatorización (define una respuesta inadecuada).
- (8) Al menos una gravedad moderada en la escala ICG-Gravedad (define una respuesta inadecuada).
- 20 (9) Ningún trastorno de uso de sustancias (excepto nicotina y cafeína) en el mes anterior.
- (10) Sin otras medicaciones psicotrópicas (estabilizadores del ánimo, neurolépticos, benzodiazepinas, medicaciones distintas a los ISRS, prazosina) durante las 2 semanas previas a la aleatorización. Los sujetos pueden ir disminuyendo lentamente la medicación excluida si no responden a la medicación o presentan efectos secundarios intolerables a la misma.

25

**Criterios de exclusión:**

- (1) Antecedentes personales de trastorno bipolar I, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos (evaluados mediante la MINI).
- 30 (2) Consideración activa de planes de suicidio u homicidio (determinada mediante entrevista clínica).
- (3) Síntomas psicóticos que en opinión del investigador impiden al sujeto tener capacidad para dar consentimiento informado o que hacen que sea peligroso mantener al sujeto sin un neuroléptico.
- (4) Trastorno cognitivo grave (demencia, LCT grave).
- (5) No respuesta a > 3 ensayos adecuados de una o varias medicaciones psicotrópicas, es decir, resistente al tratamiento.
- 35 (6) Una contraindicación al uso del compuesto A o un ISRS.
- (7) Mujeres embarazadas o mujeres que planean quedar embarazadas o en periodo de lactancia durante el estudio.
- (8) Afecciones médicas inestables o graves clínicamente significativas que podrían contraindicar la participación en el estudio o que podrían exponer al sujeto a un riesgo innecesario de acontecimientos adversos significativos, que incluyen, si bien no se limitan a las mismas: enfermedad hepática, renal, respiratoria, cardiovascular, endocrina, neurológica, o hematológica inestable o grave; hipo- o hipertiroidismo, a menos que la afección se haya estabilizado durante 3 meses; o antecedentes de convulsiones (excepto convulsiones febriles en niños, postraumáticas o por abstinencia de alcohol). Son excluyentes los siguientes: plaquetas < 75 000/mm; hemoglobina < 9 g/dl; neutrófilos, absolutos < 1000 /mm; SGOT > 3 x límite superior; SGOT > 3 x límite superior; creatina > 2 mg/dl; PA diastólica < 60 o > 100 mm Hg; ECG: QTc > 475 ms
- 45 (9) Con respecto a las poblaciones de pacientes vulnerables, se excluyen las personas con demencia, menores de edad (< 19 años), personas mayores (> 65 años), presos y enfermos terminales.

50 **Procedimientos de cribado:** Después de proporcionar el consentimiento informado firmado, la evaluación basal y de cribado durante 1-14 días incluye la evaluación médica general y psiquiátrica, antecedentes psiquiátricos, antecedentes psiquiátricos familiares, antecedentes de medicación psicotrópica, datos demográficos, estado de discapacidad, una evaluación diagnóstica (la MINI y la CAPS), un inventario de las condiciones generales de medicación, un examen físico, un ECG y pruebas de laboratorio (recuento sanguíneo completo, estudios de las funciones hepática y tiroidea, química sanguínea, análisis de orina, detección de drogas de abuso en orina, glucosa en ayunas y perfil lipídico). Las mujeres en edad fértil tienen que tener una prueba de embarazo en orina negativa.

60 **Medicación de estudio:** Después de determinar la elegibilidad, el sujeto recibe el compuesto A. La administración del compuesto A se inicia a 20 mg/día durante los primeros 7 días y después se aumenta hasta 40 mg/día. La dosis deseada es 40 mg/d, pero se reduce la dosis a 20 mg/día según sea necesario por los efectos secundarios. La medicación de estudio se almacena y se dispensa en la farmacia del TVAMC. La medicación de ISRS basal se continúa a lo largo del estudio de 12 semanas.

65 **Medicación concomitante y psicoterapia:** A excepción del ISRS y la medicación de estudio, no se permiten ningún otra medicación psicotrópica durante el estudio (incluyendo estabilizadores del ánimo, otros antidepresivos, neurolépticos, benzodiazepinas, prazosina). Los analgésicos (narcóticos, gabapentina, acetaminofeno, agentes

antiinflamatorios no esteroideos) para afecciones de dolor se permiten siempre que las dosis sean estables durante las 4 semanas previas a la aleatorización. Debido a la potencial confusión de los efectos terapéuticos de algunos tipos de psicoterapias, no se permiten durante el estudio la terapia cognitiva conductual, la terapia cognitiva procesal o la terapia de exposición.

5 **Procedimientos basales y evaluaciones de seguimiento:** Los sujetos son evaluados por los investigadores o los coordinadores de la investigación clínica entrenados mediante contactos por teléfono cada dos semanas y las evaluaciones (indicadas en la tabla siguiente) cada cuatro semanas.

10 **Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI):** Una entrevista estructurada administrada por el clínico que evalúa los trastornos actuales y durante la vida del Eje I del DSM-IV. La MINI tiene buena fiabilidad y validez. Seleccionada por su carga reducida para el participante en la investigación, la MINI se administra en ~30 min en comparación con los 45-60 min de la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV.

15 **Escala del TEPT administrada por el clínico (CAPS; resultado primario):** Se usa una entrevista clínica estructurada administrada por el clínico para evaluar la frecuencia e intensidad de 17 síntomas del TEPT. La CAPS se subdivide adicionalmente en tres grupos para permitir puntuar según el criterio B (reexperimentación), el criterio C (comportamientos de evitación) y el criterio D (hiperactivación). La CAPS es ventajosa en cuanto que: 1) es una escala de puntuación convencional en estudios del TEPT; 2) permite la comparación de los resultados de este estudio con otros estudios de otras medicaciones (es decir, ISRS) para el TEPT que usaron la CAPS, y 3) asigna puntuaciones fiables para los 3 grupos de síntomas del TEPT para un análisis más detallado de los grupos B, C, y D del TEPT.

20 **Inventario rápido de sintomatología depresiva - Autoinforme (QIDS-C, por sus siglas en inglés):** Una escala de puntuación del autoinforme con 16 apartados para la depresión usada extensamente en ensayos clínicos; tiene buena consistencia interna, fiabilidad y es sensible a los cambios. Se selecciona una evaluación de la depresión ya que la depresión se da con frecuencia en pacientes con TEPT.

25 **Escala de síndrome positivo y negativo (ESPN):** Una escala de 30 apartados administrada por el clínico para evaluar los síndromes positivos y negativos en trastornos psicóticos; buena fiabilidad y validez; sensible a los cambios del tratamiento.

30 **Impresión clínica global-Gravedad & Impresión clínica global-Mejoría (ICG-G/ICG-M):** Escalas clínicas de 7 puntos que se usan en los ECA para medir la gravedad de una enfermedad y su mejoría.

35 **Escalas de autoinforme: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (ICSP):** Un cuestionario sobre el sueño autoevaluado usado frecuentemente que se ha validado en pacientes sanos y psiquiátricos con un anexo que se ha desarrollado para evaluar trastornos del sueño más específicos para el TEPT. Escala de discapacidad de Sheehan (EDS): una de 3 apartados sobre el grado en el que los síntomas psiquiátricos son perjudiciales para la función ocupacional, familiar/doméstica y social; tiene alta consistencia interna (0,89), buena validez, y es sensible a los cambios. Intención de asistir: Escala de 2 apartados que pregunta al sujeto en el momento basal "¿Qué probabilidades hay de que complete usted el estudio?", y que pregunta a los sujetos en el seguimiento "¿Qué probabilidades hay de que asista usted a la próxima sesión de evaluación? y puntúa del cero al 10. Estos datos podrían cambiar el abandono no ignorable a ignorable o se pueden usar clínicamente para discutir barreras identificables y animar al seguimiento. Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos (TSQM, por sus siglas en inglés): Un autoinforme de tipo Likert de 14 apartados; válido psicométricamente; mide las dimensiones principales de la satisfacción de los pacientes con la medicación.

40 **Vigilancia de los acontecimientos adversos: Valoración de la frecuencia, intensidad y carga de efectos secundarios (FIBSER, por sus siglas en inglés):** Un autoinforme que mide la frecuencia global, la intensidad y la carga global de los efectos secundarios. Escala de movimientos involuntarios anormales (EMIA): 65 escala administrada por el clínico de 12 apartados que evalúa la presencia y la gravedad de los movimientos discinéticos, usada ampliamente para la evaluación de la discinesia tardía; ha establecido una fiabilidad entre observadores. Escala Barnes de acatisia (EBA): una escala validada de 4 apartados administrada por el clínico para evaluar la presencia y la gravedad de la acatisia inducida por fármacos. Escala de Simpson-Angus (SAS, por sus siglas en inglés): Una escala de 10 apartados validada para evaluar la presencia y la gravedad de la distonía o de síntomas del Parkinson. Escala de seguimiento de propensión al suicidio de Sheehan (SSTS, por sus siglas en inglés), es una escala de autoinforme de 8 apartados; rastrea la ideación suicida surgida del tratamiento (apartados 2, 3, 4 más la puntuación del apartado 5 si es <1) y comportamientos (apartados 6, 7a, 8, más apartado 5 si es > 1); sensible a los cambios de frecuencia e intensidad de pensamientos o comportamientos suicidas a lo largo del tiempo; mapas directamente al sistema de codificación de clasificación del suicidio utilizado por la FDA. En cada visita, el sujeto completa la SSRS y uno de los investigadores la revisa. Las aprobaciones positivas son manejadas por el investigador (véase el plan de prevención de suicidios).

Actividad	Tiempo, min	Semana 0**	Semana 4	Semana 8	Semana 12
Consentimiento e HIPPA	20	X			
Entrevista diagnóstica MINI	30	X			
Inventario de las condiciones médicas	15	X			
Examen físico/ECG	15	X			X
Pruebas de laboratorio/Detección de drogas en orina	15	X			X
Prueba de embarazo*	1	X			X
SV/Peso/Estatura	5	X	X	X	X
Inventario de uso de sustancias	1	X	X	X	X
Medicaciones concomitantes	5	X	X	X	X
Cumplimiento de la medicación de estudio	5		X	X	X
CAPS-SX	30	X	X	X	X
QIDS-SR	10	X	X	X	X
ICG-G, ICG-M	1	X	X	X	X
Autoinformes ICSP/EDS	10	X	X	X	X
ESPN	20	X			X
Autoinforme Intención de asistir	1	X	X	X	X
Evaluación de acontecimientos adversos	5		X	X	X
Autoinforme FIBSER/TSQM	5		X	X	X
SAS/EBA/EMIA administrados por el clínico	10	X	X	X	X
Evaluación de propensión al suicidio (SSTS)	5	X	X	X	X
<b>Tiempo (min)</b>	<b>210</b>	<b>200</b>	<b>98</b>	<b>99</b>	<b>124</b>

**Fiabilidad y entrenamiento del observador:** Los procedimientos para el entrenamiento del personal de investigación se resumen en Tracy K., *et al.* (1997). "Inter-rater reliability issues in multicenter trials, Part I: theoretical concepts and operational procedures used in Department of VA CSP #394." *Psychopharm Bull* 33:1:53-57; que son pautas específicas para establecer y mantener la fiabilidad entre observadores. El coeficiente de fiabilidad entre observadores pasado variaba de 0,75 a 1,0 para la CAPS total y subescalas. Antes de iniciar el estudio, se realiza el entrenamiento para todas las escalas y se establecen coeficientes de fiabilidad entre observadores en el intervalo de 0,90 a 0,95 y se repetirán anualmente. En la medida de lo posible, cada sujeto es evaluado por el mismo observador durante el estudio.

**Plan de prevención de suicidios:** Los sujetos se evalúan cada 2 semanas por teléfono (o con mayor frecuencia si es necesario) y cada 4 semanas en la clínica. El sujeto completa el autoinforme SSTS en la visita clínica y el doctor o la enfermera registrada revisan el SSTS. El investigador explora todas las aprobaciones positivas con el sujeto y juzga el estado clínico y el riesgo de suicidio. En el momento basal, el investigador y el sujeto acuerdan un plan detallado de prevención del suicidio, que incluye acceso las 24 horas a uno de los investigadores (buscapersonas) en caso de pensamientos, planes o comportamientos suicidas, acceso las 24 horas a la sala de urgencias del VAMC, conocer los números de teléfono de la línea de crisis de prevención de suicidio de VA y de los coordinadores de prevención de suicidio de VA (se entregan tarjetas y folletos a los sujetos), identificación de un acompañante que pueda ayudar durante una crisis, eliminación de todas las armas letales del acceso inmediato al sujeto, y el acuerdo

del sujeto de abstenerse de tomar drogas y alcohol. Si se hacen aprobaciones positivas en el SSTS, el investigador revisa y modifica el plan de prevención del suicidio con el sujeto. Si el investigador considera que el sujeto está en riesgo incrementado de suicidio, se trata al sujeto en el entorno clínicamente más adecuado (consultas externas, internamiento u hospitalización), se puede suspender la medicación del estudio y proporcionar otros tratamientos, y se presentan los informes de EA o EAG apropiados ante el CRI.

**Vigilancia de los acontecimientos adversos:** Además de los pensamientos y comportamientos suicidas surgidos del tratamiento descritos anteriormente, los pacientes son supervisados para detectar todos los posibles efectos secundarios y acontecimientos adversos de forma regular (es decir, visitas clínicas personales cada mes con contacto telefónico en las semanas intermedias). Las pruebas de laboratorio y el ECG se repiten en la semana 12 para evaluar los resultados médicos y/o cardíacos. Los acontecimientos adversos, el peso y los signos vitales se evalúan en cada visita. Todos los acontecimientos adversos se registran en cada visita (descripción, gravedad, relación con la medicación del estudio, intervención, fecha de inicio, fecha de resolución) independientemente de la relación con la medicación del estudio. Los acontecimientos adversos graves (tal como se definen en el CRF 312.32) que no están anticipados y relacionados con la medicación del estudio se comunican inmediatamente al CRI y a todas las agencias reguladoras.

**Riesgos físicos:** Los efectos secundarios se enumeran en el consentimiento informado y se revisan cuidadosamente con el sujeto. La mayoría de los acontecimientos adversos del compuesto A son de leves a moderados e incluyen dolor de cabeza, mareos, taquicardia postural, sequedad de boca, molestias gastrointestinales y somnolencia. Es importante destacar que el compuesto A carece de potentes interacciones inespecíficas que pueden estar asociadas a efectos secundarios no deseados. En las dosis a las que los receptores diana están implicados, no es probable que el compuesto A muestre sedación asociada al antagonismo de H1 ( $H1\text{ Ki} > 1000\text{ nM}$ ), ganancia de peso o compromiso metabólico asociado al antagonismo del receptor H1 o 5-HT<sub>2C</sub> ( $5\text{-HT}_2\text{C Ki} = 173\text{ nM}$ ). El compuesto A no tiene afinidad por los receptores muscarínicos y no se espera que esté asociado a efectos secundarios anticolinérgicos. La actividad inespecífica más próxima es la adrenérgica alfa 1A ( $Ki = 73\text{ nM}$ ). Hasta la fecha, esta no se ha asociado a ningún efecto secundario cardiovascular, tal como la hipotensión postural, si bien los sujetos son vigilados estrechamente.

El compuesto A es seguro y bien tolerado en un intervalo de dosis (1-140 mg) en voluntarios sanos y en poblaciones clínicas. Un estudio aleatorizado, de ocultación doble, controlado con placebo y con incremento gradual de las dosis orales únicas para demostrar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del Compuesto A en 30 voluntarios jóvenes y sanos, demostró que las dosis orales únicas de 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg, 20,0 mg y 30,0 mg son seguras y toleradas en voluntarios varones sanos. No hay acontecimientos adversos graves en este estudio. No hay cambios clínicamente relevantes relacionados con la dosis en los signos vitales o en los datos clínicos de laboratorio. No hay un aumento significativo en el QTc ni cambios clínicamente significativos en ningún ECG de 12 derivaciones o Holter-ECG de 24 horas. La mayoría de los acontecimientos adversos son de leves a moderados, e incluían dolor de cabeza, mareos, taquicardia postural, sequedad de boca, molestias gastrointestinales y somnolencia. En otro estudio controlado con placebo en 24 voluntarios varones sanos, las dosis orales múltiples de 5, 10 y 20 mg de compuesto A una vez al día durante 5 días eran seguras y bien toleradas. La farmacocinética del compuesto A el día 5 de la dosificación es similar a la observada el día 1, lo que sugiere que no hay acumulación en plasma con la administración repetida. La administración oral de dosis crecientes del compuesto A da como resultado una farmacocinética lineal proporcional a la dosis y la T<sub>max</sub> se produce alrededor de 1 h después de la administración del Compuesto A. Las mujeres embarazadas o en período de lactancia están excluidas y los hombres y mujeres en edad fértil usan métodos anticonceptivos. El compuesto A no produce hiperprolactinemia y no hay informes de disfunción sexual.

**Consideraciones sobre la prescripción del fármaco/Interacciones entre fármacos:** el compuesto A es metabolizado predominantemente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). No es un potente inhibidor de ninguna enzima CYP. Se informa a los sujetos de que eviten el uso de inhibidores potentes del CYP450 (por ejemplo, antibióticos macrólidos, verapamilo, aprepitant, zumo de pomelo) e inductores potentes del CYP450 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, modafinilo, rifampicina, hierba de San Juan) durante el estudio. Los ISRS pueden elevar la concentración del compuesto A administrado concomitantemente debido a la vía metabólica común del CYP450 (paroxetina > fluoxetina > sertralina > citalopram); por tanto, se realiza una introducción conservadora del compuesto A y una cuidadosa vigilancia de seguridad.

Los efectos secundarios comunes de los antidepresivos ISRS están bien descritos en otra parte y se incluyen en el consentimiento informado. Un acontecimiento adverso potencialmente grave poco común es un síndrome de serotonina. Este síndrome generalmente ocurre en las 24 horas de la iniciación, sobredosis o cambio de la dosis. Los síntomas incluyen: náuseas, diarrea, inestabilidad autonómica, temperatura elevada, cambios en la presión arterial, espasmos y aumento del tono muscular, temblor, hiperreflexia y confusión. Para minimizar el riesgo del síndrome de serotonina, los investigadores proporcionan educación a los participantes y al personal del estudio para ayudar en el reconocimiento temprano y el tratamiento de este síndrome. Otros medicamentos serotoninérgicamente activos (es decir, triptanos) no se utilizan durante el estudio. Médicos experimentados del estudio, familiarizados con el síndrome de serotonina, están disponibles las 24 horas al día, 7 días a la semana, en caso de emergencia.

**Minimizar el abandono:** A fin de minimizar los abandonos, los investigadores proporcionan una educación completa previa a la inscripción para todos los sujetos potenciales y confirman el compromiso de los sujetos y la viabilidad para el seguimiento. Los investigadores también proporcionan educación continua durante el estudio para reforzar el compromiso de los sujetos. El sujeto recibe un modesto pago por la participación en cada visita para compensar el inconveniente de las citas de seguimiento y el coste del transporte. En cada visita del estudio se administra una escala de un apartado denominada "Intención de asistir". Si un sujeto expresa una baja intención (es decir, < 5), el asesor consulta las razones de la baja intención y trata de satisfacer las necesidades de ese sujeto (por ejemplo, la hora del día más conveniente para la cita) a fin de disminuir la posibilidad de perder al sujeto durante el seguimiento. Además, el coordinador de investigación clínica realiza la visita de estudio en la comunidad del sujeto si es necesario.

**Fin del estudio:** Al final del estudio (semana 12 o salida prematura), se realizan todos los procedimientos y evaluaciones de la semana 12 y el sujeto comienza el tratamiento más adecuado en el entorno más adecuado y es remitido a su proveedor anterior o al recién asignado a largo plazo para el seguimiento. Se programa una visita posterior al estudio con el equipo de investigación como una visita de rutina a la clínica para asegurar que el sujeto haya concertado o programado las citas de seguimiento apropiadas y para abordar cualquier problema clínico que pueda haber ocurrido en relación con los procedimientos del estudio previos, la medicación del estudio, o cualquier nueva medicación que se haya iniciado al salir del estudio.

#### D. GESTIÓN DE DATOS Y PLAN ESTADÍSTICO

**Tamaño de la muestra:** El tamaño de la muestra se basa en la práctica del reclutamiento en función de la experiencia de la capacidad para examinar 2-3 sujetos/mes por centro. Durante un período de inscripción de 8 meses, se inscriben aproximadamente 3 sujetos por mes a fin de que comiencen al menos 20 sujetos con la mediación del estudio. A menos que se indique lo contrario más adelante, los análisis se adhieren al principio de la intención de tratar (ITT) al incluir a todos los sujetos que toman al menos una dosis de la medicación del estudio y que vuelven para al menos una visita de evaluación post-basal.

**Análisis descriptivos preliminares:** Se examinan las características clínicas y demográficas de la muestra en el momento basal del estudio. Las distribuciones de frecuencia se calculan para todas las variables. Se calculan la media, la mediana, la desviación típica, el mínimo y el máximo en cada medición continua. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y proporciones. Se producen visualizaciones gráficas que incluyen histogramas y diagramas de cajas. Estos análisis examinan la puntuación basal de la CAPS, el sexo, la edad, la presencia/ausencia de TDM, el estado de discapacidad, la duración de la enfermedad y el número de tratamientos con medicación adecuada fallidos en el pasado y todas las evaluaciones post-basales.

**Evaluación de los efectos del compuesto A en una muestra de TEPT:** Se determinan las medianas y la media  $\pm$  y la desviación típica (dt) de la CAPS (resultado primario), QIDS-SR, ICG-M, ESPN y EDS por grupo de tratamiento a lo largo del tiempo. Hay una disminución significativa en las puntuaciones de la escala de calificación desde el momento basal hasta el final del período de tratamiento de 12 semanas con el Compuesto A. Además de las puntuaciones del cambio, se determinan las tasas de respuesta ( $\geq 30\%$  de disminución en la CAPS) y remisión ( $\geq 45$  en la CAPS). Se determinan los tamaños del efecto dentro del grupo utilizando la  $d$  de Cohen para los resultados continuos. Se determina el número necesario que es necesario tratar (NNT) para las tasas de respuesta y remisión. El tamaño del efecto es una medida del cambio descriptiva no inferencial; es decir, no hay pruebas de significación que estén directamente asociadas a la misma. El tamaño del efecto transmite una descripción de la magnitud del cambio que es independiente del tamaño de la muestra. Un intervalo de confianza del 95 % acompaña a cada tamaño del efecto para guiar su interpretación. Además, los análisis para cada variable del resultado consisten en pruebas  $t$  pareadas.

**Evaluación de la tolerabilidad, seguridad y efectos secundarios del compuesto A en una muestra de TEPT:** El análisis de seguridad incluye todos los sujetos que han tomado al menos una dosis de la medicación del estudio y que tienen al menos una evaluación de seguridad post-basal. Estos análisis incluyen aquellos sujetos que comunicaron un acontecimiento adverso, así como aquellos que no comunicaron un acontecimiento adverso. Se resumen la incidencia de los acontecimientos adversos surgidos del tratamiento, el tipo de acontecimientos adversos y la frecuencia de retiradas debidas a un acontecimiento adverso. Se evalúa la tolerabilidad por la tasa de interrupción de la medicación del estudio debida a los efectos secundarios de la medicación. Los cambios pre y post- en el FIBSER, EMIA, SAS, EBA y SSTS también se evalúan y se presentan de forma descriptiva la media, medianas, dt, IC del 95 %.

**Viabilidad del reclutamiento y permanencia:** Los motivos por los que los participantes potenciales rechazan el estudio se mantienen en la base de datos con un enlace a un número asignado (es decir, sin identificadores personales). Además, las razones por las que los sujetos potenciales aceptan participar en el estudio, se les pide que proporcionen una o más razones de su decisión y estas razones también se mantienen en la base de datos con un enlace al número asignado, así como vinculado al número de estudio asignado al sujeto que se le da después de que este firme el consentimiento informado. También se mantienen todas las razones del fracaso del cribado y las razones del abandono antes de comenzar la medicación del estudio. Se recopilan todas las razones de la salida



anticipada del estudio del tratamiento, incluidos los efectos secundarios, la pérdida de contacto durante el seguimiento, el incumplimiento del protocolo de estudio, etc. Se calculan las tasas (y los IC del 95 %) para el inicio de la medicación y la finalización del estudio: 1) el número de sujetos abordados se divide por el número de sujetos inscritos en el estudio y 2) el número de sujetos total se divide por el número de sujetos que comenzaron con la medicación.

**Viabilidad del proceso de evaluación y recopilación de datos:** Las tasas de finalización de las escalas se calculan para cada una de las evaluaciones a lo largo del estudio. La base de datos se prueba y se examina para determinar la frecuencia de los datos ausentes.

**Aceptación del sujeto y satisfacción con la medicación del estudio:** El cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos (TSQM) lo completa cada sujeto en las visitas del estudio. Se calculan las medias (e IC del 95 %), medianas y dt.

**Datos ausentes:** Se hace todo lo posible para evitar el abandono, por ejemplo, recordatorios telefónicos antes de las visitas, pagos por la participación, reuniones con el sujeto en la comunidad si es necesario, refuerzo del cumplimiento en cada visita, disponibilidad para el sujeto si necesita un cambio del horario de la cita. Sin embargo, es inevitable algún abandono. Los análisis incluirán todas las observaciones disponibles (es decir, de los distintos tiempos de evaluación) de cada sujeto. No se utilizan procesos de imputación para reemplazar los datos ausentes. Los análisis examinan la variable de intención de asistir por grupo de tratamiento a lo largo del tiempo. En el momento basal los sujetos califican su intención de completar el ensayo. Las calificaciones se utilizan de dos maneras. En primer lugar, las estimaciones del tamaño del efecto del efecto del tratamiento (descrito anteriormente) también se calculan por separado para aquellos que proporcionan una calificación más alta frente a una más baja de la intención de asistir basal (5+ vs. < 5). En segundo lugar, en un esfuerzo por reducir el riesgo de abandono, el coordinador de la investigación clínica intenta satisfacer las necesidades del sujeto que comunica una intención autoevaluada baja (por ejemplo, cambiando la hora del día para la próxima evaluación).

Mes 1: Estudiar el entrenamiento inicial, adquirir la medicación del estudio y suministros, y realizar los servicios para iniciar la inscripción. Inscribir al primer sujeto. Iniciar la entrada de datos.

Meses 2-8: Continuar la inscripción de aproximadamente 3 sujetos al mes para comenzar con 20 sujetos la medicación del estudio. Alcanzar el 50 % de inscripción (n = 10) al final del mes 4 y el 100 % de inscripción (n = 20) al final del mes 8. La entrada de datos se completa en un periodo de 48 horas desde la recopilación.

Meses 9-11: Todos los sujetos inscritos definitivos completan evaluaciones de seguimiento. La inscripción se cierra el mes 9. Todos los datos son introducidos y verificados.

Mes 12: Análisis e informe final.

**RESULTADOS:** Este estudio sin ocultación, prospectivo en un solo centro del compuesto A como tratamiento complementario a una respuesta inadecuada a un ISRS muestra que el compuesto A es eficaz para el tratamiento del TEPT. La combinación de un ISRS y un compuesto A ofrece un mecanismo de acción complementario que es mejor que cualquiera de los dos fármacos por separado.

Referencia

**Ejemplo 2: El efecto del compuesto A sobre la reversión del aislamiento social resultante del estrés repetido.**

Los ratones se someten a pruebas de comportamiento de aislamiento social después de la exposición repetida (una vez al día durante 10 días) a un ratón intruso residente agresivo en el paradigma de derrota social/intruso residente según lo descrito por Berton *et al.*, *Science* (2006) 311:864-868. Después, a los ratones se les administra crónicamente una dosis, una vez al día durante 30 días, de vehículo (5 % de DMSO/5 % de Tween-20/15 % de PEG400/75 % de agua, volumen de 6,7 ml/kg) o de compuesto A (1 mg/kg, ip) en solución de vehículo. El día después del último tratamiento con fármaco o vehículo, los ratones se colocan en campo abierto en presencia de un ratón intruso residente y se registra el comportamiento de los animales en cinta de vídeo durante 10 minutos. A continuación, las cintas de video se califican para determinar el tiempo total que cada ratón pasó durante un periodo de 10 minutos en cuadrantes especificados del campo abierto. El tiempo total (segundos) empleado por los ratones que representan cada grupo de tratamiento farmacológico en la zona de interacción en las proximidades del ratón intruso residente o en las zonas de esquina, a una distancia del ratón intruso, se expresa como una media ( $\pm$  ETM).

**Resultados:** La disminución de la función social es una característica fundamental de los síntomas "negativos" de la esquizofrenia que apenas es abordada por los antipsicóticos existentes. El modelo de derrota social/intruso residente se puede usar para medir el comportamiento de aislamiento social en roedores. Se ha demostrado que el comportamiento de aislamiento se revierte usando este modelo, después de la administración crónica de antidepresivos con actividad SERT potente que incluyen la fluoxetina (Berton *et al.*, *Science* (2006) 311:864-868). Ni la administración aguda de antidepresivos ni el tratamiento crónico con ansiolíticos, como el clordiazepóxido, son eficaces del mismo modo en este paradigma (Berton *et al.*, *Science* (2006) 311: 864-868). Por tanto, el modelo se ha propuesto para la identificación de compuestos para abordar el comportamiento de aislamiento social, tal como el comportamiento de aislamiento social resultante del estrés repetido. Así pues, este ensayo se usa para demostrar la

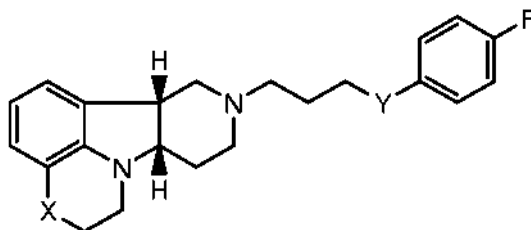
reversión del comportamiento de aislamiento social.

5 En el experimento descrito o similarmente descrito con anterioridad, los ratones se exponen a un ratón intruso  
residente agresivo en el paradigma de derrota social/intruso residente tal como se describe en Berton *et al.*, *Science*  
(2006) 311:864-868. Después, a los ratones se les administra crónicamente una dosis, una vez al día durante 30  
días, de vehículo o de compuesto A (1 mg/kg, ip) en vehículo. El día después del último tratamiento con fármaco o  
10 vehículo, los ratones se colocan en campo abierto en presencia de un ratón intruso residente y se registra el tiempo  
total que cada ratón pasó durante un período de 10 minutos en cuadrantes definidos del campo abierto muy  
próximos al ratón intruso o aislados respecto al intruso. Tal como se anticipó, la exposición al ratón agresor redujo  
significativamente la cantidad de tiempo que los ratones residentes pasaron cerca del intruso ( $p < 0,05$  en  
15 comparación con el vehículo). Sin embargo, los ratones tratados con el compuesto A después de la exposición al  
paradigma del intruso, mostraron una reducción no significativa del tiempo empleado en las proximidades del intruso  
(NS, en comparación con el compuesto A solo). El tratamiento con compuesto A solo no dio lugar a diferencias en el  
tiempo empleado en la zona de interacción, en comparación con los ratones de control sin tratar. Los datos indican  
que el tratamiento crónico con compuesto A produce una reversión del comportamiento de derrota social comparable  
al observado después del tratamiento crónico con antidepresivos como la fluoxetina. Este experimento muestra que  
el compuesto A es eficaz para revertir el aislamiento social resultante del estrés repetido. Este experimento también  
muestra que el compuesto A tiene actividad antidepresiva funcional.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

Fórmula I

10 en la que X es -N(CH<sub>3</sub>)-, -NH u O; e Y es -C(H)(OH)-, -C(O)- o -O-, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastorno por estrés postraumático y trastorno del control de impulsos.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre un grupo que consiste en compuestos de Fórmula I en la que:

- 15 X es -O- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -NH- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)-,  
 X es -O- e Y es -C(O)-,  
 X es -O- e Y es -O-,  
 20 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-,  
 X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -O-,  
 X es -NH- e Y es -C(O)-, y  
 X es -NH- e Y es -O-.

25 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(O)-.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el trastorno es el trastorno por estrés postraumático.

30 5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el trastorno es el trastorno del control de impulsos, tal como el trastorno explosivo intermitente.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la administración del compuesto de Fórmula I es complementaria a la administración de uno o más antidepresivos adicionales o la administración de uno o más antidepresivos adicionales es complementaria a la administración del compuesto de Fórmula I.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el antidepresivo se selecciona entre uno o más de amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina y venlafaxina.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el antidepresivo es uno o más antidepresivos seleccionados entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el antidepresivo es un ISRS.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral como una composición, que comprende un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables, en forma de una dosis oral única que es un comprimido o una cápsula.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 140 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es una dosis diaria de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg.
- 5 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg.
- 10 15. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre compuestos que modulan la actividad GABA (por ejemplo, que mejoran la actividad y facilitan la transmisión del GABA) un agonista de GABA-B, un modulador de 5-HT (por ejemplo, un agonista de 5-HT1a, un antagonista de 5-HT2a, un agonista inverso de 5-HT2a, etc.), un agonista de melatonina, un modulador de los canales de iones (por ejemplo, un bloqueante), un antagonista/inhibidor de la recaptación de serotonina-2 (AIRS), un antagonista del receptor de la orexina, un agonista de H3, un antagonista noradrenérgico, un agonista de galanina, un antagonista de CRH, una hormona del crecimiento humano, un agonista de la hormona del crecimiento, un estrógeno, un agonista de estrógeno, un fármaco de neuroquinina-1 y un agente antipsicótico, por ejemplo, un agente antipsicótico atípico, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 16. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente administrar uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre un grupo que consiste en modafinilo, armodafinilo, doxepina, alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, indiplón, zopiclona, eszopiclona, zaleplón, Zolpidem, gaboxadol, vigabatrina, tiagabina, EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals), estazolam, ketanserina, risperidona, eplivanserina, volinanserina (Sanofi-Aventis, Francia), pruvanserina, MDL 100907 (Sanofi-Aventis, Francia), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), AVE8488 (Sanofi-Aventis, Francia), repinotán, sarizotán, eptapirona, buspirona, MN-305 (MediciNova, San Diego, CA), melatonina, ramelteón (ROZEREM®, Takeda Pharmaceuticals, Japón), VEC- 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735 (Phase II Discovery), agomelatina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, orexina, una 1,3-biarilurea, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, RU), GW649868 (GlaxoSmithKline), un derivado de benzamida, Org 50081 (Organon – Países Bajos), ritanserina, nefazodona, serzona, trazodona, Casopitant (GlaxoSmithKline), amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nefazodona, nortriptilina, paroxetina, sulfato de fenelzina, protiptilina, sertralina, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, velafaxina, clorpromazina, haloperidol, droperidol, flufenazina, loxapina, mesoridazina, molidona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, clozapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y paliperidona, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 25 30 35 17. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente no ha respondido adecuadamente al tratamiento con otro antidepresivo o combinación de antidepresivos, tal como cuando el paciente no ha respondido al tratamiento con uno o más antidepresivos seleccionados entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), (por ejemplo, seleccionados entre citalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) (por ejemplo, seleccionados entre venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán, levomilnaciprán, sibutramina) y antidepresivos tricíclicos.
- 40 45 18. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el paciente no ha respondido al tratamiento con un ISRS.
- 50 19. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula I, en la que X es -N(CH<sub>3</sub>)- e Y es -C(H)(OH)-.
20. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicho compuesto está en forma de una sal de adición de ácido toluenosulfónico.