

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 780**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2014 PCT/US2014/062644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15066019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2014 E 14858402 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3062791**

54 Título: **Tratamientos novedosos para los trastornos de atención y cognitivos y para la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo**

30 Prioridad:

28.10.2013 US 201361896173 P

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

29.06.2020

73 Titular/es:

**DREXEL UNIVERSITY (100.0%)
3141 Chestnut Street
Philadelphia, PA 19104, US**

72 Inventor/es:

KORTAGERE, SANDHYA

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 769 780 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

Tratamientos novedosos para los trastornos de atención y cognitivos y para la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo

5

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) a la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Núm. 61/896.173.

10

Antecedentes de la invención

La familia de receptores acoplados a proteínas G (*G-protein Coupled Receptors*, GPCR) es una de las clases más importantes de proteínas desde el punto de vista funcional y estructural. El genoma humano contiene casi 950 genes que codifican GPCR, de los cuales cerca de 450 genes se han implicado como dianas terapéuticas. La unión de ligandos a GPCR induce múltiples conformaciones de receptores y diferentes ligandos pueden estabilizar distintas conformaciones de receptores (Kenakin y Miller, 2010, *Pharmacol. Rev.* 62(2):265-304). El concepto de selectividad funcional se basa en la hipótesis de que distintas conformaciones de receptores reclutan distintas proteínas de señalización, lo que conduce a la activación preferencial de una ruta de señalización sobre otra (Mailman, 2007, *Trends Pharmacol. Sci.* 28(8):390-396). Además de seleccionar las rutas de señalización, las conformaciones del receptor inducidas por agonistas también pueden afectar potencialmente a las propiedades de señalización del receptor.

15

20

25

30

Entre los GPCR, la subfamilia de receptores de dopamina ha atraído la atención de biólogos y farmacólogos. En el sistema nervioso central, los receptores de dopamina se expresan ampliamente y están implicados en el control de la locomoción, la cognición, la emoción y la secreción neuroendocrina. En el sistema periférico, los receptores de dopamina están presentes más prominentemente en el riñón, la vasculatura y la pituitaria, donde afectan principalmente la homeostasia del sodio, el tono vascular y la secreción hormonal. Si bien existen numerosos ejemplos de ligandos funcionalmente selectivos que activan una cascada de señalización preferentemente sobre otras, los ligandos funcionalmente selectivos que alteran las propiedades de señalización del receptor son raros y no se han descrito para los receptores de dopamina.

35

El neurotransmisor dopamina controla una amplia diversidad de funciones fisiológicas y conductuales en mamíferos a través de cinco subtipos principales de receptores de dopamina. Se clasifican en términos generales en los receptores de dopamina "similares a D₁" y "similares a D₂" basado en la farmacología y la función. Los receptores similares a D₁ consisten en los receptores D₁ y D₅, mientras que los receptores similares a D₂ consisten en los receptores D₂, D₃ y D₄.

40

45

50

55

60

El receptor D₃ se une principalmente a las proteínas G_α sensibles a la toxina pertussis (G_i/G_o) (Ahlgren-Beckendorf y Levant, 2004, *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 24(3): 117-130). Cuando se transfecta en diferentes líneas celulares, el receptor D₃ se une a la isoforma V de la adenilil ciclasa (Robinson y Caron, 1997, *Mol. Pharmacol.* 52:508-514) e inicia eventos de señalización que incluyen la fosforilación de proteína quinasas activadas por mitógeno (*Mitogen-Activated Protein*, MAP) (Cussac *et al.*, 1999, *Mol. Pharmacol.* 56(5):1025-103). Los receptores de dopamina D₂ y D₃ también modulan la función del canal de potasio y calcio (Seabrook *et al.*, 1994, *Br. J. Pharmacol.* 111:391-393; Werner *et al.*, 1996, *Mol. Pharmacol.* 49:656-661). Los receptores D₃ transfectados se acoplan de manera robusta a los canales de potasio rectificadores internos (*G-protein coupled Inward Rectifier Potassium*, GIRK) acoplados a proteína G y a los de calcio tipo P/Q dependientes de voltaje expresados de forma nativa e inhiben la activación de los potenciales de acción espontánea y la actividad secretora en la línea celular neuroendocrina AtT-20 (Kuzhikandathil y Oxford, 1999, *J. Neurosci.* 19(5): 1698-1707; Kuzhikandathil y Oxford, 2000, *J. Gen. Physiol.* 115:697-706; Kuzhikandathil *et al.*, 1998, *Mol. Cell Neurosci.* 12:390-402). El receptor D₃ se une además a la adenilil ciclasa V expresada de forma nativa (Kuzhikandathil y Bartoszyk, 2006, *Neuropharm.* 51:873-884), a MAP quinasas (Westrich y Kuzhikandathil, 2007, *Biochim. Biophys. Acta-MCR* 1773:1747-1758) y a canales iónicos (Kuzhikandathil y Oxford, 1999, *J. Neurosci.* 19(5): 1698-1707; Kuzhikandathil y Oxford, 2000, *J. Gen. Physiol.* 115:697-706; Kuzhikandathil *et al.*, 1998, *Mol. Cell Neurosci.* 12:390-402; Kuzhikandathil *et al.*, 2004, *Mol. Cell Neurosci.* 26:144-155) en células AtT-20. El documento WO 2012/021629 A2 describe composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de las presentes fórmulas I y II y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Nakajima S. *et al.* en agosto de 2013 describe los agonistas del receptor de dopamina D₃ y sus efectos para trastornos neuropsiquiátricos como esquizofrenia, Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

65

Los receptores de dopamina son dianas para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, tales como enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, drogadicción, depresión, trastorno bipolar, síndrome de déficit de atención e hiperactividad, síndrome de Tourette, Enfermedad de Huntington y migraña.

La norepinefrina, también conocida como noradrenalina o 4-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]bencen-1,2-diol, es una catecolamina que actúa como una hormona y un neurotransmisor. La norepinefrina es la hormona y el

neurotransmisor más responsable de la concentración, en contraste con la hormona químicamente similar dopamina, también conocida como 4-(2-aminoetil) bencen-1,2-diol), la cuál es la más responsable del estado de alerta. Las áreas del cuerpo que producen o se ven afectadas por la noradrenalina se describen como noradrenérgicas.

5 La norepinefrina tiene un papel importante como el neurotransmisor liberado de las neuronas simpáticas para aumentar la tasa de contracciones en el corazón. Como una hormona del estrés, la norepinefrina afecta a partes del cerebro, tales como la amígdala, donde se controlan la atención y las respuestas. Junto con la epinefrina (también conocida como adrenalina o (*R*)-4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)bencen-1,2-diol), la norepinefrina subyace a la respuesta de lucha o huida, aumentando directamente la frecuencia cardíaca, desencadenando la liberación de glucosa de las reservas de energía y aumentando el flujo sanguíneo al músculo esquelético. Aumenta el suministro de oxígeno del cerebro y también puede suprimir la neuroinflamación cuando se libera difusamente en el cerebro desde el locus cerúleo. Como un fármaco, la norepinefrina aumenta la presión arterial al aumentar el tono vascular (tensión del músculo liso vascular) a través de la activación del receptor α -adrenérgico.

15 La norepinefrina tiene efectos potencialmente beneficiosos sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, la depresión y la hipotensión, pero, como con otras catecolaminas, no puede usarse en clínica porque no cruza la barrera hematoencefálica. Sin embargo, los fármacos que inhiben el transportador de norepinefrina en la corteza prefrontal (PFC), tales como metilfenidato (MPH, también conocido como metilfenil(piperidin-2-il)acetato), aumentan las concentraciones extracelulares de noradrenalina en el tejido cerebral y aumentan el rendimiento de roedores en una tarea de atención sostenida.

Los medicamentos distintos de norepinefrina tales como las anfetaminas se usan para estimular los niveles de actividad cerebral. Para personas con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), se prescriben medicamentos psicoestimulantes tales como anfetaminas (ADDERALL® o DESOXYN®) para aumentar tanto los niveles de norepinefrina como de dopamina. El metilfenidato (RITALIN® o CONCERTA®, un inhibidor de la captación de dopamina) y atomoxetina (STRATTERA® o (3*R*)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenilpropan-1-amina; un inhibidor selectivo de la captación de norepinefrina) aumentan tanto la norepinefrina como la dopamina en la corteza prefrontal por igual, pero solo la dopamina (en el caso del metilfenidato) y la norepinefrina (en el caso de la atomoxetina) en otras partes del cerebro. Otros inhibidores de la captación de serotonina-norepinefrina (IRSN) actualmente aprobados como antidepresivos también se usan fuera de etiqueta para el tratamiento del TDAH. Los pocos medicamentos disponibles para tratar el TDAH, tales como MPH, se han usado ilegalmente por estudiantes y adolescentes como estimulantes para mejorar sus calificaciones.

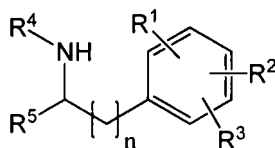
Además de su papel neurotransmisor, la norepinefrina de las células del locus cerúleo se difunde localmente desde las "varicosidades", proporcionando un agente antiinflamatorio endógeno en el microambiente alrededor de las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos en la neocorteza y el hipocampo. Hasta el 70 % de las células proyectantes de norepinefrina se pierden en la enfermedad de Alzheimer. La norepinefrina estimula la microglía de ratón para suprimir la producción de citocinas inducida por $A\beta$ y su fagocitosis de $A\beta$, sugiriendo que esta pérdida podría tener un papel en provocar esta enfermedad. Actualmente no hay medicamentos que puedan usarse para tratar la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Existe una necesidad en la técnica de métodos novedosos para tratar o prevenir un trastorno de atención y/o trastorno cognitivo en un sujeto que lo necesite. Además, existe una necesidad en la técnica de nuevos novedosos para tratar o prevenir la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo necesite. La presente invención satisface estas necesidades.

Breve resumen de la invención

50 La presente invención proporciona las siguientes realizaciones definidas en los puntos 1-11:

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



un compuesto de fórmula (I): (I), en donde en (I):

55 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C1-3), aril-alquilo (C1-3) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

60

R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C1-3) y aril-alquilo (C1-3) sustituido; y,

5 n es 2, 3, 4 o 5;

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier mezcla de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de atención, un trastorno cognitivo o demencia asociada a una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita.

10 2. El compuesto para su uso de acuerdo con el punto 1, en donde el trastorno de atención o cognitivo comprende TDAH o TDA.

15 3. El compuesto para su uso de acuerdo con el punto 1, en donde el compuesto mejora la flexibilidad cognitiva en el sujeto.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con el punto 1, en donde el compuesto mejora la atención sostenida en el sujeto.

20 5. El compuesto para su uso de acuerdo con el punto 1 en donde la enfermedad neurodegenerativa comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington, encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), encefalopatía traumática crónica (ETC) resultante de lesiones cerebrales traumáticas repetidas y esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

25 6. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 5, en donde en la fórmula (I) R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, halo, alcoxi, nitro, alquilo C1-6 y carboxi.

30 7. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 6, en donde en la fórmula (I) R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-6 y alquilo C1-6 sustituido.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde en la fórmula (I) n es 2.

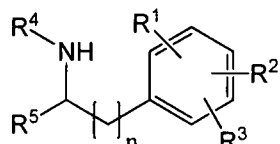
35 9. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 8, en donde el al menos un compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 2-amino-4-(2-clorofenil)butan-1-ol; 2-(3-aminohexil)fenol; 4-(2-clorofenil)-2-metilamino-butano; 4-(2-clorofenil)-butan-2-amina; 4-(2-fluorofenil)butan-2-amina; 4-(2-bromofenil)butan-2-amina; 4-(2-yodofenil)butan-2-amina; 4-(2-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(3-aminobutil)fenol; 3-(3,4-dietoxifenil)propan-1-amina; 4-(4-clorofenil)butan-2-amina; 4-(4-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanamina; 1-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 1-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 2,7-diamino-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo; (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable y mezclas de los mismos.

45 10. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 9 que comprende además al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en metilfenidato, dextroanfetamina, dextroanfetamina-anfetamina, lisdexamfetamina, medicación para el TDAH, antidepresivos, clonidina, guanfacina y una sal o solvato de los mismos.

50 11. El compuesto para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 10, en donde el sujeto es humano.

En el presente documento se desvela un método para tratar o prevenir un trastorno de atención o un trastorno cognitivo en un sujeto que lo necesita y un método para tratar o prevenir la demencia asociada a una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita.

Además se desvela en el presente documento un método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



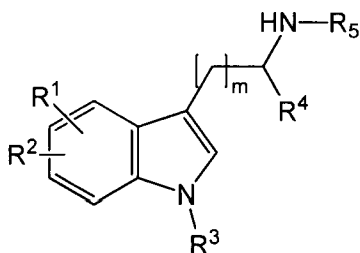
60 un compuesto de fórmula (I): (I), en donde en (I):

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃), aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

5

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃) y aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido; y,

10 n es 2, 3, 4 o 5;



un compuesto de fórmula (II):

(II), en donde en (II):

15

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃), aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

20

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃) y aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido; y,

25

m es 1, 2 o 3;

2,7-diamino-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;

30

(Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier mezcla de los mismos.

El trastorno de atención o cognitivo pueden comprender TDA o TDAH. En otras realizaciones, la administración del compuesto mejora la flexibilidad cognitiva en el sujeto. La administración del compuesto puede mejorar la atención sostenida en el sujeto.

35

La enfermedad neurodegenerativa puede comprender al menos una seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, encefalopatías espongiiformes transmisibles, encefalopatía traumática crónica (ETC) resultante de lesiones cerebrales traumáticas repetidas y esclerosis lateral amiotrófica.

40

En la fórmula (I) R¹, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆ y carboxi. En la fórmula (I) R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido. En la fórmula (I) n puede ser 2. En la fórmula (II) m puede ser 1.

45

El al menos un compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en: 2-amino-4-(2-clorofenil)butan-1-ol; 2-(3-aminohexil)fenol; 4-(2-clorofenil)-2-metilamino-butano; 4-(2-fluorofenil)butan-2-amina; 4-(2-bromofenil)butan-2-amina; 4-(2-yodofenil)butan-2-amina; 4-(2-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(3-aminobutil)fenol; 3-(3,4-dietoxifenil)propan-1-amina; 4-(4-clorofenil)butan-2-amina; 4-(4-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanamina; 1-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 1-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 2,7-diamino-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo; (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable y mezclas de los mismos.

50

La composición puede comprender además al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en metilfenidato, dextroanfetamina, dextroanfetamina-anfetamina, lisdexamfetamina, medicación para el TDAH, antidepresivos, clonidina, guanfacina y una sal o solvato de los mismos.

55

El sujeto puede ser un mamífero o un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

Para el fin de ilustrar la invención, en los dibujos se representan determinadas realizaciones de la presente invención. Sin embargo, la invención no se limita a las disposiciones e instrumentalidades precisas de las realizaciones representadas en los dibujos.

La Figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de SK609 (también conocido como 4-(2-clorofenil)-butan-2-amina o una sal de la misma) sobre el flujo de salida de los diversos neurotransmisores de monoamina medidos como un porcentaje del vehículo. El valor IC_{50} el para hSERT fue de 35,85 μ M, para hDAT fue de 8,5 μ M y para hNET fue de 290 nM.

La Figura 2 es una ilustración esquemática de la configuración experimental del estudio en animales de tareas de atención sostenida descrita en el presente documento.

La Figura 3 es un conjunto de imágenes que ilustran el aparato de tarea de atención sostenida descrito en el presente documento. Cámaras de acondicionamiento operantes representadas con luces de presentación, palancas y mecanismo de recompensa de agua. Las cámaras operantes están contenidas en un gabinete con circulación de aire y aislamiento acústico.

La Figura 4 es un gráfico que ilustra las puntuaciones del índice de vigilancia (*Vigilance Index*, VI) frente a dosis variables de SK609 (dosis de 2, 4, 8, 10 y 20 mg/kg a 1 ml/kg de peso) en una tarea de atención sostenida. Se observó un rendimiento típico en forma de U invertida con el tratamiento SK609; una dosis máxima de 8 mg/kg fue completamente abrogada por el pretratamiento con prozosina y moderadamente por similar al antagonista de racloprida D_2 . El rendimiento de la dosis máxima de SK609 fue similar al rendimiento de MPH.

La Figura 5 es un gráfico de barras que ilustra el % de omisión en función de la dosis de SK609. La administración IP de SK609 a dosis altas aumentó el % de omisiones para la cohorte.

La Figura 6 es un gráfico de barras que ilustra el descubrimiento de que la administración de prazosina (IP, 0,25 mg/kg) bloqueó los efectos de la administración de SK609 (IP, 4,0 mg/kg) en ratas ($n = 6$, $*p=0,07$). La prazosina tuvo un efecto de bloqueo similar con la administración de MPH.

La Figura 7 es una ilustración de un laberinto cruzado utilizado para probar compuestos de la presente invención.

La Figura 8 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la racloprida en SK609 y MPH en un experimento de puntuación del índice de vigilancia (VI).

La Figura 9 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de SK609 y la racloprida en una tarea de cambio de conjunto.

La Figura 10, que comprende las Figuras 10A-10B, ilustra el efecto de SK609 en una tarea de laberinto cruzado. La Figura 10A ilustra el número de ensayos para alcanzar el criterio y la Figura 10B ilustra el rendimiento general tras la administración de solución salina o SK609.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a la identificación inesperada de compuestos que son útiles para tratar o prevenir un trastorno de la atención y/o un trastorno cognitivo, tales como pero no limitado a trastorno por déficit de atención (TDA) o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). La presente divulgación se refiere además a la identificación inesperada de compuestos que son útiles para tratar o prevenir la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo.

El trastorno neurodegenerativo puede comprender al menos uno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El compuesto útil dentro de la invención es un agonista del receptor D_3 selectivo y un inhibidor selectivo del transportador de norepinefrina (*Norepinephrine Transporter*, NET). Los compuestos útiles dentro de la invención no son activadores selectivos del transportador de dopamina o del transportador de serotonina. En aún otras realizaciones, los compuestos útiles dentro de la invención no son inhibidores selectivos del transportador de dopamina o del transportador de serotonina. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, un compuesto que es un agonista del receptor D_3 selectivo y un inhibidor selectivo del transportador de norepinefrina bloquea NET, aumenta la norepinefrina extracelular y mejora el rendimiento en una tarea de atención sostenida.

Los compuestos de la presente invención mejoran la flexibilidad cognitiva en un sujeto. Los compuestos de la presente invención mejoran la atención sostenida en un sujeto. Los compuestos de la presente invención mejoran la

flexibilidad cognitiva y la atención sostenida en un sujeto. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, Estas mejoras están mediadas específicamente a través de los objetivos del receptor de dopamina D₃ y NET. La mejora en la atención sostenida puede bloquearse mediante el uso de un antagonista del receptor D₃ y antagonista del receptor adrenérgico α₁, sugiriendo el compromiso diana por los compuestos de la presente invención.

5 Como se demuestra en el presente documento, SK609, un agonista selectivo atípico del receptor D₃, se caracterizó contra un panel de transportadores de neurotransmisores de monoamina y otros receptores acoplados a proteínas G, y estos estudios revelaron nuevos efectos polifarmacológicos que contribuyen significativamente a su perfil atípico. Además de su actividad agonista D₃ altamente selectiva, SK609 exhibió antagonismo NET selectivo.
10 Además, SK609 no tuvo ningún efecto sobre los transportadores de dopamina (DAT) o los transportadores de serotonina (SERT) y probablemente no produce los efectos estimulantes como se observa con los compuestos de anfetamina.

15 Los resultados descritos en el presente documento demuestran que SK609 aumentó el rendimiento de la rata Sprague-Dawley macho en la tarea de atención sostenida de una manera dependiente de la dosis con un efecto máximo a 8 mg/kg. Los cambios en el rendimiento inducidos por SK609 siguieron una curva de U invertida, que es la misma relación dosis-respuesta observada anteriormente para MPH. Además, el pretratamiento con el antagonista del receptor adrenérgico α₁ prazosina revirtió por completo los efectos de SK609 y MPH para mejorar la atención, mientras que el antagonista del receptor de dopamina similar a D₂ racloprida tuvo una inhibición completa,
20 sugiriendo un papel para la norepinefrina y la modulación dopaminérgica en la acción de estos compuestos y las tareas cognitivas relacionadas con PFC.

Definiciones

25 Como se usa en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado al mismo en esta sección.

A no ser que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia a la cual pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en fisiología animal, farmacología, química orgánica y la química de péptidos son aquellas bien conocidas y comúnmente empleadas en la técnica.

30 Como se usa en el presente documento, los artículos "un" y "uno/a" se refieren a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se entenderá por personas expertas en la materia y variará en cierta medida en el contexto en el que se usa.

40 Como se usa en el presente documento, el término "atomoxetina" se refiere a (3*R*)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenilpropan-1-amina o una sal o solvato de los mismos.

45 El término "recipiente" incluye cualquier receptáculo para contener la composición farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el recipiente es el embalaje que contiene la composición farmacéutica. En otras realizaciones, el recipiente no es el embalaje que contiene la composición farmacéutica, es decir, el recipiente es un receptáculo, tales como una caja o vial que contiene la composición farmacéutica empaquetada o la composición farmacéutica no empaquetada y las instrucciones para el uso de la composición farmacéutica. Además, las técnicas de envasado son bien conocidas en la técnica. Debe entenderse que las instrucciones para el uso de la composición farmacéutica pueden estar contenidas en el envase que contiene la composición farmacéutica y, como tal, las instrucciones forman una relación funcional aumentada con el producto envasado. Sin embargo, debe entenderse que las instrucciones pueden contener información relacionada con la capacidad del compuesto para realizar su función prevista, por ejemplo, tratar, prevenir o reducir una enfermedad o trastorno en un paciente.

55 Como se usa en el presente documento, el término "DAT" se refiere al transportador de dopamina.

Como se usa en el presente documento, el término "L-DOPA" se refiere a levodopa, también conocida como L-3,4-dihidroxifenilalanina, o una sal o solvato de la misma.

60 Como se usa en el presente documento, las frases "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Un experto en la materia puede determinar una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual usando experimentación de rutina.

65 Como se usa en el presente documento, el término "ES609" o "ES0609" se refiere a 4-(2-clorofenil)-butan-2-amina, o

una sal o solvato de los mismos.

El "material instructivo" como se usa ese término en el presente documento incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que pueda usarse para comunicar la utilidad de los compuestos de la presente invención. En algunos casos, el material instructivo puede ser parte de un kit útil para efectuar el alivio o el tratamiento de las diversas enfermedades o trastornos mencionados en el presente documento. Opcional o

5
10

alternativamente, el material instructivo puede describir uno o más métodos de aliviar las enfermedades o trastornos en una célula o un tejido de un mamífero. El material instructivo del kit puede, por ejemplo, fijarse a un recipiente que contenga los compuestos de la presente invención o enviarse junto con un recipiente que contenga los compuestos. Como alternativa, el material instructivo puede enviarse por separado del contenedor con la intención de que el destinatario utilice el material de instrucción y el compuesto de forma cooperativa. Por ejemplo, el material instructivo es para el uso de un kit; instrucciones de uso del compuesto; o instrucciones para el uso de una formulación del compuesto.

15 Como se usa en el presente documento, el término "MPH" se refiere a metilfenidato o metilfenil(piperidin-2-il)acetato o una sal o solvato del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "NET" se refiere al transportador de norepinefrina.

20 Como se usa en el presente documento, el término "paciente", "individuo" o "sujeto" se refiere a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, cánidos, felinos y murinos. En determinadas realizaciones, el paciente, individuo o sujeto es humano.

25 Como se usa en el presente documento, el término "PFC" se refiere a la corteza prefrontal.

Como se usa en el presente documento, el término "polipéptido" se refiere a un polímero compuesto por restos de aminoácidos, variantes estructurales relacionadas de origen natural y sus análogos sintéticos de origen no natural enlazados a través de enlaces peptídicos. Los polipéptidos sintéticos pueden sintetizarse, por ejemplo, usando un

30

sintetizador de polipéptidos automatizado. Como se usa en el presente documento, el término "proteína" típicamente se refiere a polipéptidos grandes. Como se usa en el presente documento, el término "péptido" se refiere típicamente a polipéptidos cortos. La notación convencional se usa en el presente documento para representar secuencias polipeptídicas: el extremo izquierdo de una secuencia polipeptídica es el extremo amino y el extremo derecho de una secuencia polipeptídica es el extremo carboxilo.

35 Como se usa en el presente documento, los aminoácidos se representan por su nombre completo, por el código de tres letras correspondiente, o por el código de una letra correspondiente a los mismos, como se indica a continuación: Ácido aspártico, Asp, D; Ácido glutámico, Glu, E; Lisina, Lys, K; Arginina, Arg, R; Histidina, His, H; Tirosina, Tyr, Y; Cisteína, Cys, C; Asparagina, Asn, N; Glutamina, Gln, Q; Serina, Ser, S; Treonina, Thr, T; Glicina, Gly, G; Alanina, Ala, A; Valina, Val, V; Leucina, Leu, L; Isoleucina, Ile, I; Metionina, Met, M; Prolina, Pro, P; Fenilalanina, Phe, F; Triptófano, Trp, W.

40

Como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tales como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

45

Como se usa en el presente documento, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados preparados a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la práctica de la presente invención, tales como, por ejemplo, utilidad en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos útiles dentro de los métodos de la presente invención. Las sales pueden estar compuestas por una fracción de uno, uno o más de un equivalente molar de ácido o base con respecto a cualquier

50

55

compuesto de la presente invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen sulfato, hidrógeno sulfato, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico (incluyendo hidrógeno fosfato y dihidrógeno fosfato). Los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y clases sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxi benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxi etanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, estearico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico, ácido galacturónico, glicerofosfónico y sacarina (por ejemplo,

60

65

sacarinato, sacarato).

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos y de metales de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sales de sodio y zinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas fabricadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N'-dibenciletilen-diamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil glucamina) y procaína. Todas estas sales pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto.

Como se usa en el presente documento, la frase "composición farmacéutica" o "composición" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, pero no limitadas a, administración intravenosa, oral, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Como se usa en el presente documento, la frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida o sólida, estabilizante, agente de dispersión, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la invención dentro de o al paciente de modo que pueda realizar su función prevista. Típicamente, tales construcciones se llevan o se transportan desde un órgano o porción del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil dentro de la invención y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, y agentes de retardo de la absorción y similares que son compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la invención, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. Los compuestos activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la invención. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas usadas en la práctica de la presente invención se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA).

Como se usa en el presente documento, el término "prazosina" se refiere a 2-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina o una sal o solvato de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" significa que no se haya producido ningún trastorno o desarrollo de la enfermedad si no se había producido ninguno, o ningún otro trastorno o desarrollo de la enfermedad si ya se había producido el trastorno o la enfermedad. También se considera la capacidad de uno para prevenir algunos o todos los síntomas asociados al trastorno o la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "racloprida" se refiere a 3,5-dicloro-N-[(2S)-1-etilpírolidin-2-il]metil-2-hidroxi-6-metoxibenzamida, o una sal o solvato de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "SERT" se refiere al transportador de serotonina.

Como se usa en el presente documento, la frase "propiedad SRT" o "terminación de respuesta lenta" que se aplica al receptor D₃ se refiere al aumento en el tiempo necesario para terminar la función de señalización del receptor D₃, Después de la retirada del agonista.

Como se usa en el presente documento, la frase "propiedad de tolerancia" según se aplica al receptor D₃ se refiere a la disminución progresiva de la función de señalización del receptor tras la estimulación repetida por agonistas clásicos, incluyendo dopamina.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto útil dentro de la invención (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o

línea celular aislados de un paciente (por ejemplo, para diagnóstico o aplicaciones ex vivo), quien tiene una enfermedad o trastorno, un síntoma de una enfermedad o trastorno o el potencial de desarrollar una enfermedad o trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperar, mejorar o afectar la enfermedad o trastorno, los síntomas de la enfermedad o trastorno o el potencial de desarrollar la enfermedad o trastorno. Tales tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, basándose en el conocimiento obtenido del campo de la farmacogenómica.

Como se usa en el presente documento, el término "VI" se refiere al índice de vigilante.

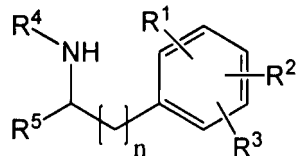
A lo largo de esta divulgación, pueden presentarse diversos aspectos de la presente invención en un formato de intervalo. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha desvelado específicamente todos los sub-intervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 que tiene desvelados específicamente sub-intervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,1, 5,3, 5,5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Compuestos

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica de la síntesis orgánica.

En un aspecto, los compuestos útiles dentro de la invención son agonistas de selectivos de los receptores D₃ y antagonistas selectivos del transportador de norepinefrina (NET). En otro aspecto, los compuestos útiles dentro de la invención no son agonistas del transportador de dopamina o del transportador de serotonina. En aún otro aspecto, los compuestos útiles dentro de la invención no son antagonistas del transportador de dopamina o del transportador de serotonina.

En otro aspecto, el compuesto desvelado en el presente documento tiene la fórmula (I):



(I), en donde en (I):

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃), aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃) y aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido; y,

n es 2, 3, 4 o 5; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

R¹, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo. En otras realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, carboxi, alquilcarboxi, formilo y alquil-carbonilo. En aún otras realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo y carboxi. R¹, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆ y carboxi. R¹, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆ y carboxi. En aún otras realizaciones, R¹ y R² son H y R³ es cloro. R¹, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente o bien en combinación seleccionados del grupo que consiste en H, fluoro, cloro, bromo, yodo, metoxi, etoxi, hidroxilo, metilo, etilo u otros grupos alquilo o arilo inferior.

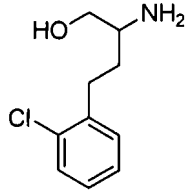
n puede ser 2, 3 o 4, preferentemente 2 o 3, más preferentemente 2.

R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo y arilo sustituido. R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo y

heterociclilo sustituido. R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido y heteroalquilo. R⁴ y R⁵ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido. R⁴ y R⁵ pueden ser metilo. R⁵ puede ser H, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo o 2-hidroxi-prop-2-ilo.

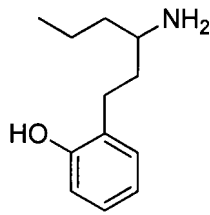
5

El compuesto desvelado en el presente documento puede seleccionarse del grupo que consiste en:



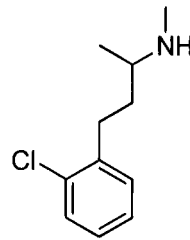
2-amino-4-(2-clorofenil)butan-1-ol ;

10



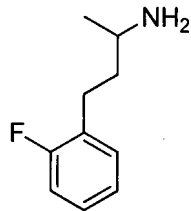
2-(3-aminohexil)fenol ;

15



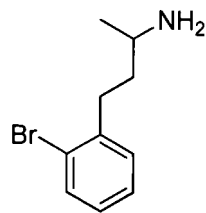
4-(2-clorofenil)-2-metilamino-butano
(también conocido como 4-(2-clorofenil)-N-metilbutan-2-amina) ;

20

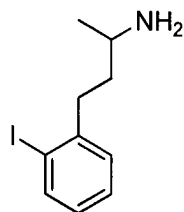


4-(2-fluorofenil)butan-2-amina ;

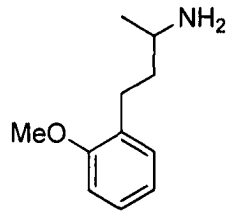
25



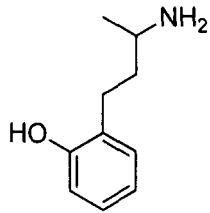
4-(2-bromofenil)butan-2-amina ;



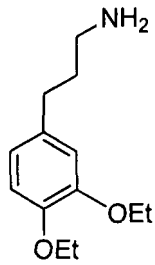
4-(2-yodofenil)butan-2-amina ;



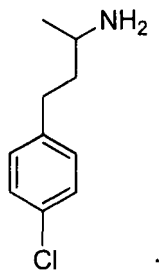
4-(2-metoxifenil)butan-2-amina ;



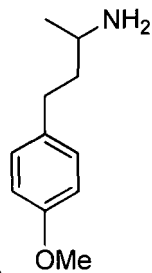
2-(3-aminobutil)fenol ;



5 3-(3,4-dietoxifenil)propan-1-amina ;

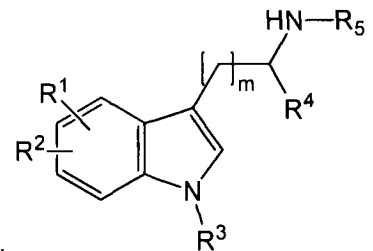


4-(4-clorofenil)butan-2-amina ;



4-(4-metoxifenil)butan-2-amina ;

10 mezclas de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Algunos compuestos desvelados en el presente documento tienen la fórmula II:

en donde en (II):

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃), aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

5 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido o arilo o heteroarilo;

10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃) y aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido; y,

m es 1, 2 o 3; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

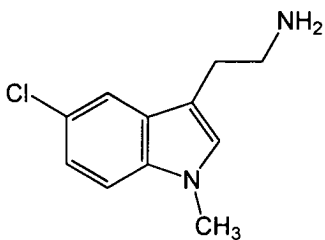
15 R¹ y R² pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo. Como alternativa, R¹ y R² pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, halo y alcoxi, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido.

20 R³ y R⁴ puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₆.

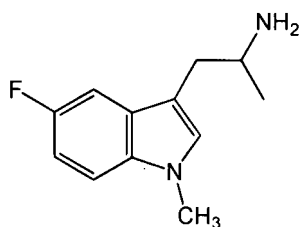
R⁵ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido.

m puede ser 1 o 2.

25 El compuesto desvelado en el presente documento puede seleccionarse del grupo que consiste en

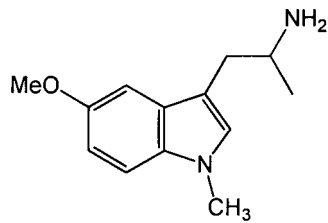


2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanamina ;



1-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina ;

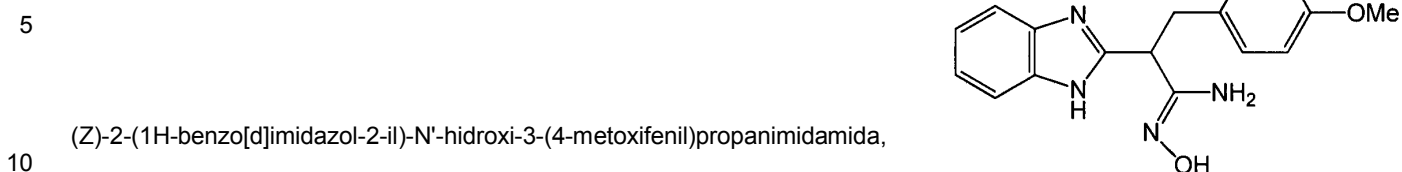
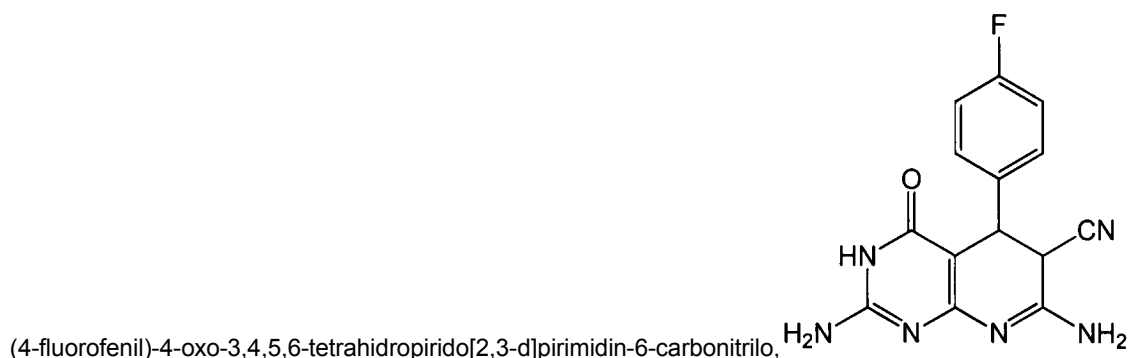
30



1-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina ;

mezclas de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto desvelado en el presente documento puede seleccionarse del grupo que consiste en: 2,7-diamino-5-



mezclas de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Métodos

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir un trastorno de atención o un trastorno cognitivo en un sujeto que lo necesite. En determinadas realizaciones, el trastorno de atención o trastorno cognitivo comprende TDA o TDAH.

20 Además se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la demencia asociada a un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, el trastorno neurodegenerativo comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), encefalopatía traumática crónica (ETC) resultante de lesiones cerebrales traumáticas repetidas y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

30 El método puede comprender administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención.

Los compuestos desvelados en el presente documento mejoran la flexibilidad cognitiva en un sujeto. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden no mejorar la flexibilidad cognitiva en un sujeto. Los compuestos desvelados en el presente documento mejoran la atención sostenida en un sujeto. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden no mejorar la atención sostenida en un sujeto.

35 El compuesto desvelado en el presente documento puede seleccionarse del grupo que consiste en: 2-amino-4-(2-clorofenil)butan-1-ol; 2-(3-aminohexil)fenol; 4-(2-clorofenil)-2-metilamino-butano (también conocido como 4-(2-clorofenil)-N-metilbutan-2-amina); 4-(2-fluorofenil)butan-2-amina; 4-(2-bromofenil)butan-2-amina; 4-(2-yodofenil)butan-2-amina; 4-(2-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(3-aminobutil)fenol; 3-(3,4-dietoxifenil)propan-1-amina; 4-(4-clorofenil)butan-2-amina; 4-(4-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanamina; 1-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 1-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 2,7-diamino-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo; (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida; mezclas de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 El sujeto puede ser humano.

Terapias de combinación

50 Se pretende que los compuestos de la presente invención sean útiles en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para tratar las enfermedades o trastornos contemplados dentro de la invención. Estos compuestos adicionales pueden comprender compuestos de la presente invención o compuestos, por ejemplo, compuestos disponibles en el mercado, que se sabe que tratan, previenen o reducen los síntomas de las enfermedades o trastornos contemplados en la invención.

En ejemplos no limitantes, Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de los siguientes fármacos: metilfenidato (CONCERTA®, METADATE® y RITALIN®), dextroanfetamina (DEXEDRINE®), dextroanfetamina-anfetamina (ADDERALL XR®), lisdexamfetamina (VYVANSE®), Medicamentos para el TDAH tales como la atomoxetina (STRATTERA®), antidepresivos tales como bupropión (WELLBUTRIN®) y desipramina (NORPRAMIN®), clonidina (CATAPRES®), guanfacina (INTUNIV®, TENEX®), una sal o solvato de los mismos y mezclas de los mismos.

Puede calcularse un efecto sinérgico, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como, por ejemplo, la ecuación sigmoidea- $E_{máx}$ (Holford y Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe y Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) y la ecuación de efecto de mediana (Chou y Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Cada ecuación mencionada anteriormente puede aplicarse a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados a las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de efecto de la concentración, la curva del isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

Administración/Dosificación/Formulaciones

El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. Las formulaciones terapéuticas pueden administrarse al paciente antes o después del inicio de una enfermedad o trastorno. Además, varias dosificaciones divididas, así como las dosificaciones escalonadas pueden administrarse diaria o secuencialmente, o la dosis puede infundirse continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosis de las formulaciones terapéuticas pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

La administración de las composiciones útiles dentro de la presente invención a un paciente, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos, a dosificaciones y durante períodos de tiempo eficaces para tratar una enfermedad o trastorno en el paciente. Una cantidad eficaz del compuesto terapéutico necesaria para lograr un efecto terapéutico puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad o trastorno en el paciente; la edad, el sexo y el peso del individuo; y la capacidad del compuesto terapéutico para tratar una enfermedad o trastorno en el paciente. Pueden ajustarse los regímenes de dosificación para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por las exigencias de situación terapéutica. Un ejemplo no limitante de un intervalo de dosis eficaz para un compuesto terapéutico de la presente invención es de aproximadamente 1 y 5.000 mg/kg de peso corporal/por día. Un experto habitual en la materia será capaz de estudiar los factores relevantes y determinar la cantidad eficaz del compuesto terapéutico sin experimentación indebida.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, la composición y el modo de administración concretos, sin ser tóxicos para el paciente.

En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del agente concreto empleado, la hora de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales usados en combinación con el compuesto, la edad, sexo, peso, dolencia, salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando, y factores bien conocidos en las artes médicas.

Un doctor médico, por ejemplo, médico o veterinario, que tenga una habilidad ordinaria en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la presente invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

Es especialmente ventajoso formular la composición en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria que se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente independientes adecuadas como dosificaciones unitarias para los pacientes que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las formas de dosificación unitarias de la presente invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a lograr y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de componer/formular tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente.

Las composiciones útiles dentro de la divulgación se formulan usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento

comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto útil dentro de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tales como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede facilitarse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

15 Las composiciones desveladas en el presente documento se administran al paciente en dosificaciones que varían de una a cinco veces por día o más. Las composiciones desveladas en el presente documento se administran al paciente en un intervalo de dosificaciones que incluyen, pero no se limitan a, una vez al día, cada dos días, cada tres días a una vez por semana, y una vez cada dos semanas. Será evidente para un experto en la materia que la frecuencia de administración de las diversas composiciones de combinación útiles dentro de la invención variará de un individuo a otro dependiendo de muchos factores que incluyen, pero no limitados a, edad, enfermedad o trastorno a tratar, género, salud general y otros factores. Así, la invención no debe interpretarse limitada a ningún régimen de dosificación particular y la dosificación precisa y la composición que se administrará a cualquier paciente serán determinadas por el médico que atiende teniendo en cuenta todos los demás factores sobre el paciente.

25 Los compuestos para la administración pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10.000 mg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 9.500 mg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 9.000 mg, aproximadamente 75 µg a aproximadamente 8.500 mg, aproximadamente 150 µg a aproximadamente 7.500 mg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 7.000 mg, aproximadamente 3050 µg a aproximadamente 6.000 mg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 5.000 mg, aproximadamente 750 µg a aproximadamente 4.000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3.000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg y cualquiera y todos los aumentos completos o parciales entre ellos.

La dosis de un compuesto puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg. Una dosis de un compuesto usado en las composiciones descritas en el presente documento es menor que aproximadamente 10.000 mg, o menor que aproximadamente 8.000 mg, o menor que aproximadamente 6.000 mg, o menor que aproximadamente 5.000 mg, o menor que aproximadamente 3.000 mg, o menor que aproximadamente 2.000 mg, o menos de aproximadamente 1.000 mg, o menos de aproximadamente 500 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 50 mg. De forma similar, una dosis de un segundo compuesto (es decir, un fármaco usado para tratar una enfermedad o trastorno) como se describe en el presente documento es menor que aproximadamente 1.000 mg, o menor que aproximadamente 800 mg, o menor que aproximadamente 600 mg, o menor que aproximadamente 500 mg, o menor que aproximadamente 400 mg, o inferior menos de aproximadamente 300 mg, o menos de aproximadamente 200 mg, o menos de aproximadamente 100 mg, o menos de aproximadamente 50 mg, o menos de aproximadamente 40 mg, o menos de aproximadamente 30 mg, o menos de aproximadamente 25 mg, o menos de aproximadamente 20 mg, o menos de aproximadamente 15 mg, o menos de aproximadamente 10 mg, o menos de aproximadamente 5 mg, o menos de aproximadamente 2 mg, o menos de aproximadamente 1 mg, o menos de aproximadamente 0,5 mg, y cualquier aumento total o parcial de los mismos.

Se describe además en el presente documento una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico; e instrucciones para el uso del compuesto para tratar, prevenir o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un paciente.

60 Las formulaciones pueden emplearse en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral o cualquier otro modo de administración adecuado, conocido en la técnica. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en los tampones de presión osmótica, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas y similares. También pueden combinarse donde se desee con otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes analgésicos.

65 Las rutas de administración de cualquiera de las composiciones de la presente invención incluyen oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. Los compuestos para su uso en la invención pueden formularse

para su administración por cualquier ruta adecuada, tales como para oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (por ejemplo, trans- y perivaginalmente), (intra)nasal y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, inhalación y administración tópica.

5 Las composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, parches transdérmicos, geles, polvos, aglomerados, magmas, pastillas para chupar, cremas, pastas, escayolas, lociones, discos, supositorios, aerosoles líquidos para administración nasal u oral, polvo seco o
10 formulaciones en aerosol para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical y similares. Debe entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no están limitadas a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en el presente documento.

Administración oral

15 Para aplicación oral, son particularmente adecuados comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, comprimidos encapsulados y cápsulas de gel. Las composiciones destinadas a su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes inertes farmacéuticamente no tóxicos que son adecuados para
20 la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo un diluyente inerte tales como lactosa; agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz; agentes de unión tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas por elegancia o para retrasar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el principio
25 activo se mezcla con un diluyente inerte.

Para la administración oral, los compuestos pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice);
30 disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse usando métodos y materiales de recubrimiento adecuados tales como los sistemas de recubrimiento de película OPADRY™ disponibles de Colorcon, West Point, Pa. (por ejemplo, OPADRY™ Tipo OY, Tipo OYC, Tipo OY-P entérico orgánico, Tipo OY-A entérico acuoso, Tipo OY-PM y OPADRY™ Blanco, 32K18400). La preparación líquida para administración oral puede estar en forma de soluciones,
35 jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleaginosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).
40

Las técnicas de granulación son bien conocidas en la técnica farmacéutica para modificar polvos de partida u otros materiales en partículas de un principio activo. Los polvos se mezclan típicamente con un material aglutinante en aglomerados o gránulos permanentes de flujo libre más grandes, denominados "granulación". Por ejemplo, los
45 procesos de granulación "húmedos" que usan disolventes generalmente se caracterizan por que los polvos se combinan con un material aglutinante y se humedecen con agua o un solvente orgánico en condiciones que dan como resultado la formación de una masa granulada húmeda de la cual el disolvente debe evaporarse.

La granulación por fusión generalmente consiste en el uso de materiales que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente (es decir, con un intervalo de punto de fusión o punto de reblandecimiento relativamente
50 bajos) para promover la granulación de polvo u otros materiales, esencialmente en ausencia de agua añadida u otros disolventes líquidos. Los sólidos de bajo punto de fusión, cuando se calienta a una temperatura en el intervalo del punto de fusión, se licúan para actuar como aglutinante o medio de granulación. El sólido licuado se extiende sobre la superficie de los materiales en polvo con los que entra en contacto, y al enfriarse, forma una masa granulada sólida en la cual los materiales iniciales están unidos entre sí. La granulación por fusión resultante puede proporcionarse a una prensa de comprimidos o puede encapsularse para preparar la forma de dosificación oral. La granulación por fusión mejora la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un principio activo (es decir, fármaco) formando una dispersión sólida o solución sólida.
55

60 La Patente de EE.UU. N.º 5.169.645 desvela gránulos que contienen cera directamente compresibles que tienen propiedades de flujo mejoradas. Los gránulos se obtienen cuando las ceras se mezclan en la masa fundida con ciertos aditivos que mejoran el flujo, seguido de enfriamiento y granulación de la mezcla. En determinadas realizaciones, solo la propia cera se funde en la combinación fundida de la cera o ceras y aditivos y en otros casos tanto la cera o ceras como el aditivo o aditivos se fundirán.
65

La presente descripción también incluye un comprimido multicapa que comprende una capa que proporciona la

liberación retardada de uno o más compuestos de la presente invención, y una capa adicional que proporciona la liberación inmediata de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Usando una mezcla de cera/polímero sensible al pH, puede obtenerse una composición insoluble gástrica en la que el ingrediente activo está atrapado, asegurando su liberación retardada.

5

Administración parenteral

Para su administración parenteral, los compuestos pueden formularse para inyección o infusión, por ejemplo, intravenosa, inyección o infusión intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo y/o infusión continua. Pueden usarse suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleaginoso o acuoso, opcionalmente contienen otros agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

10

Formas de administración adicionales

Las formas de dosificación adicionales de esta invención incluyen formas de dosificación como se describe en las patentes de EE.UU. N.º 6.340.475, 6.488.962, 6.451.808, 5.972.389, 5.582.837 y 5.007.790. Las formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como se describe en las Solicitudes de Patente de EE.UU. N.º 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 y 20020051820. Las formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como se describe en las solicitudes PCT N.º WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 y WO 90/11757.

15

20

Formulaciones de liberación controlada y sistemas de administración de medicamentos

Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden ser, pero no se limitan a, corto plazo, desplazamiento rápido, así como controladas, por ejemplo, de liberación sostenida, formulaciones de liberación retardada y liberación pulsátil.

30

La frase liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un período prolongado de tiempo, y que puede, aunque no necesariamente, dar como resultado niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un medicamento durante un período de tiempo prolongado. El período de tiempo puede ser de hasta un mes o más y debe ser una liberación que sea más larga que la misma cantidad de agente administrado en forma de bolo.

35

Para liberación sostenida, los compuestos pueden formularse con un polímero adecuado o material hidrófobo que proporcione propiedades de liberación sostenida a los compuestos. Por lo tanto, los compuestos para el uso del método de la presente invención pueden administrarse en forma de micropartículas, por ejemplo, por inyección o en forma de obleas o discos por implantación.

40

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse a un paciente, solos o en combinación con otro agente farmacéutico, usando una formulación de liberación sostenida.

45

El término liberación retardada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación inicial del fármaco después de algún retraso después de la administración del fármaco y ese material, aunque no necesariamente, incluye un retraso de aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas.

50

El término liberación pulsátil se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación del fármaco de tal manera que produce perfiles de plasma pulsado del fármaco después de la administración del fármaco.

55

El término liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación del medicamento inmediatamente después de la administración del fármaco.

60

Como se usa en el presente documento, a corto plazo se refiere a cualquier período de tiempo de hasta e incluyendo 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 10 minutos y cualquiera o todos los aumentos completos o parciales de los mismos después de la administración del fármaco después de la administración del fármaco.

65

Como se usa en el presente documento, desplazamiento rápido se refiere a cualquier período de tiempo de hasta e incluyendo 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos o aproximadamente 10 minutos, y cualquiera y todos

los aumentos completos o parciales de los mismos después de la administración del fármaco.

Dosificación

5 Una dosis adecuada de un compuesto de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5.000 mg por día, tales como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, tal como aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por día. La dosis puede administrarse en una dosis única o en dosis múltiples, por ejemplo de 1 a 4 o más veces por día. Cuando se usan múltiples dosificaciones, La cantidad de cada dosis puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, puede administrarse una dosis de 1 mg al día como dos dosis de 0,5 mg, con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis.

15 Se entiende que puede administrarse la cantidad de compuesto dosificado por día, en ejemplos no limitantes, todos los días, cada dos días, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días o cada 5 días. Por ejemplo, con administración cada dos días, puede iniciarse una dosis de 5 mg por día el lunes con una primera dosis posterior de 5 mg por día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg por día administrada el viernes, y así sucesivamente.

20 Los compuestos para su uso en el método de la presente divulgación pueden formularse en forma de dosificación unitaria. La frase "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para pacientes sometidos a tratamiento, con cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

25 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente invención. Sin embargo, de ninguna manera son una limitación de las enseñanzas o la divulgación de la presente invención tal como se establece en el presente documento.

30 **Ejemplos**

La invención se describe ahora en referencia a los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos, y la invención no se limita a estos ejemplos.

35 **Ejemplo 1: Pruebas de estímulo y no estímulo.**

40 El índice de vigilancia (VI) de las ratas tratadas con SK609 se evaluó usando el siguiente protocolo. Sustancialmente, ocho ratas macho Sprague-Dawley con restricción de agua fueron entrenadas en una tarea operante de atención sostenida (McGaughy & Sarter, 1995, Psychopharm. 117:340-357). En respuesta a las condiciones de señal y no señal, se dio una recompensa de agua por las respuestas correctas como un refuerzo positivo. Las ratas se entrenaron primero por aproximación sucesiva para establecer un comportamiento de presión de palanca. Después los sujetos se entrenaron para realizar un criterio de rendimiento en la tarea de atención sostenida con una duración de estímulo de luz de 1.000 ms y después se transfirieron a una duración de estímulo de 45 15 ms.

El rendimiento se determinó en base al VI calculado de una rata:

$$50 \quad VI = (h - f) / [2*(h + f) - (h + f)^2], \text{ en donde}$$

h (aciertos relativos) = n.º de aciertos/(n.º de aciertos + n.º de fallos) y

f (fallos relativos) = n.º de falsas alarmas/(n.º de falsas alarmas + n.º Rechazos correctos).

55 VI de 1 indica vigilancia completa; VI de 0,35 indica vigilancia por encima de posibilidad; y VI de -1 indica que no hay vigilancia.

60 Las pruebas se realizaron durante una sesión de 45 minutos de ensayos con y sin señal presentados aleatoriamente. El rendimiento del criterio requería que una rata lograra más del 59 % de pruebas con y sin señal, un VI mayor de 0,35 y menor que el 25 % de omisiones por día durante tres días consecutivos. Una vez que los sujetos se estabilizaron al inicio, sus respuestas ya no se consideran aleatorias.

65 SK609 se administró por vía intraperitoneal (IP) a diversas dosis 15 minutos antes de comenzar la tarea. Se administró prazosina IP 30 minutos antes y SK609 15 minutos antes de comenzar la tarea. Los datos se presentan como puntuaciones de diferencia para VI de una línea de referencia promedio (Figuras 4-6).

Como se ilustra en las Figuras 4-5, SK609 mejoró la atención sostenida a una dosis de 8 mg/kg, sin aumentar las omisiones. Sin embargo, dosis más altas aumentaron las omisiones. Como se ilustra en la Figura 6, el antagonista del receptor adrenérgico α_1 prazosina revirtió la mejora de la atención sostenida, similar a su reversión de MPH.

5 Tomados en conjunto, estos resultados indican que el sistema de noradrenalina es importante para una atención sostenida. En determinadas realizaciones, los efectos de SK609 pueden evaluarse mediante la repetición de dosis, así como el uso de antagonistas adicionales de dopamina y noradrenalina.

10 Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en modelos de roedores para EA y EP. Los compuestos de la presente invención también pueden analizarse para autoadministración en roedores y pruebas de preferencia de lugar condicional, que se encuentran entre el paradigma más probado para las drogas de abuso. También pueden emplearse modelos cognitivos adicionales, tales como el cambio de disposición, tarea de tiempo de reacción en serie de cinco opciones, laberinto radial y laberinto de agua en animales sanos y con trastornos neuronales.

15 **Ejemplo 2: Tareas mediadas por corteza prefrontal (PFC).**

20 Las catecolaminas, particularmente noradrenalina y dopamina, modifican fuertemente las funciones cognitivas. Como se demuestra en el presente documento, en modelos de roedores de flexibilidad cognitiva, SK609 no mostró efecto de fármacos en la tarea de cambio de disposición, pero mejor rendimiento en laberinto cruzado. El uso del antagonista del receptor similar a D_2/D_3 racloprida aún demostró capacidad para inhibir el rendimiento cognitivo. Cuando estos resultados se compararon con estudios previos sobre metilfenidato (Berridge, *et al.*, 2012, *Biol. Psych.* 71(5):567-73), SK609 se comparó con MPH en el laberinto cruzado pero no en el cambio de disposición.

25 Tomados en conjunto, los presentes resultados indican que las tareas mediadas por PFC de atención sostenida y memoria de trabajo pueden estar mediadas por diferentes mecanismos. La atención sostenida parece estar mediada tanto por la noradrenalina como por la dopamina.

30 **Métodos**

(a) Atención sostenida:

35 Las cámaras de acondicionamiento operantes contenían luz de casa (2,8 W), una luz de estímulo (2,8 W), un par de palancas retráctiles y un aparato de recompensa de agua. Ocho ratas macho Sprague-Dawley con restricción de agua fueron entrenadas en una tarea operante de atención sostenida. En respuesta a las condiciones de señal y no señal, se dio una recompensa de agua por las respuestas correctas como un refuerzo positivo.

40 Las ratas se entrenaron primero por aproximación sucesiva para establecer un comportamiento de presión de palanca. Posteriormente, las ratas fueron entrenadas para el rendimiento del criterio. El rendimiento del criterio requería que una rata lograra más del 59 % de pruebas con y sin señal, un VI mayor de 0,35 y menor que el 25 % de omisiones por día durante tres días consecutivos.

45 MPH (2,0 mg/kg) o SK609 (4,0 mg/kg; se descubrió que esta dosis para una cohorte más joven era comparable a la dosis de 8,0 mg/kg en animales mayores) se administró (IP) en varias dosis 15 minutos antes de comenzar la tarea. La prazosina (0,25 mg/kg) y la racloprida (0,05 mg/kg) se administraron (IP) 30 min antes del experimento seguido de SK609 (4,0 mg/kg) o MPH (2,0 mg/kg) 15 min antes de comenzar la tarea. El rendimiento se determinó en base al Índice de Vigilancia (VI) calculado por una rata. Los datos se presentan como puntuaciones de diferencia para VI de una línea de referencia promedio.

50 **(b) Cambio de disposición:**

55 Dieciséis ratas macho Sprague-Dawley con restricción de alimentos fueron entrenadas para discriminar entre un par de pequeñas ollas de cerámica con el fin de recuperar una recompensa de comida enterrada dentro de una de las ollas. Un par de macetas diferían entre sí en tres dimensiones posibles: olor, medio de excavación, o material que cubre la superficie exterior de la maceta.

60 Se hicieron discriminaciones simples (SD) entre macetas que diferían entre sí a lo largo de una dimensión. Se realizaron discriminaciones compuestas (CD) entre macetas que diferían en dos dimensiones. Los cambios intradimensionales (IDS) fueron cambios realizados dentro de una dimensión previamente probada. Los cambios extradimensionales (EDS) fueron cambios realizados en una dimensión no probada previamente.

65 Los animales fueron probados en su capacidad de formar un conjunto atencional atendiendo a la dimensión que predice la recompensa alimentaria. Los animales fueron probados en su capacidad para hacer un IDS, EDS, o reversión al responder solo a la nueva dimensión saliente mientras se suprime la necesidad de responder al estímulo previamente saliente.

Se administraron un 0,9 % de solución salina (1 mg/kg), racloprida (0,05 mg/kg) o SK609 (4 mg/kg) (IP) 30 antes del experimento, seguido de solución salina al 0,9 % (1 mg/kg) 15 minutos antes de comenzar la tarea. Los animales se probaron para el criterio de rendimiento de 5 ensayos correctos consecutivos.

5 **(c) Laberinto cruzado:**

10 El diseño experimental para la tarea de laberinto cruzado fue adaptado de Stefani et al., 2003, Behav. Neurosci. 117(4):728-37 (Figura 7). Diez ratas macho Sprague-Dawley con restricción alimentaria se aclimataron a un laberinto cruzado cuyos brazos diferían por color (rojo vs azul) o textura (liso vs rugoso). Se colocó una recompensa de comida en un pozo de comida ubicado al final del brazo.

15 Las ratas fueron entrenadas para formar un conjunto mental asociando una recompensa alimentaria con una característica de una dimensión. Posteriormente, se evaluó a las ratas en su capacidad de predecir la recompensa alimentaria en función de una característica de la dimensión alternativa.

Se administraron un 0,9 % de solución salina (1 mg/kg), se administró racloprida (0,05 mg/kg) o SK609 (4 mg/kg) (IP) 30 antes del experimento, seguido de solución salina al 0,9 % (1 mg/kg) 15 min antes de comenzar la tarea. Los animales se probaron para el criterio de rendimiento de 8 ensayos correctos consecutivos.

20 Los resultados de los experimentos se ilustran ahora.

Atención sostenida:

25 La Figura 4 ilustra la respuesta dependiente de la dosis de SK609, que mostró una relación de respuesta a la dosis de U invertida, con una dosis máxima de 8 mg/kg.

La Figura 6 ilustra el efecto de la prazosina sobre SK609 y MPH (como control positivo). La prazosina IP (0,25 mg/kg) bloqueó los efectos de la administración IP de MPH (2,0 mg/kg) en ratas (n = 8).

30 La Figura 8 ilustra el efecto de la prazosina sobre SK609 y MPH (como control positivo). La racloprida IP (0,05 mg/kg) bloqueó los efectos de la administración IP de SK609 (4,0 mg/kg) en ratas (n = 7).

Tarea de cambio de disposición:

35 SK609, un agonista de D₃ e inhibidor NET que mejora el rendimiento cognitivo en atención sostenida, se usó para evaluar los roles de las catecolaminas en la flexibilidad cognitiva utilizando la tarea de cambio de disposición. Las ratas (n = 4) que recibieron la administración IP de SK609 (4,0 mg/kg) no difirieron significativamente de la solución salina (n = 4) en los cambios extra-dimensionales (EDS), Cambios intradimensionales (IDS) o discriminaciones compuestas (CD) (Figura 9). Adicionalmente, las ratas (n = 8) que recibieron inyecciones IP del antagonista de D₂/D₃ racloprida (0,05 mg/kg) demostró alteraciones en el rendimiento en relación con los controles (valor p = 0,04).

Laberinto cruzado:

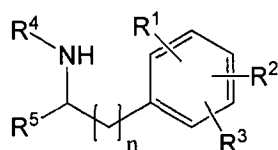
45 Los efectos observados en el cambio de disposición se probaron en el laberinto cruzado, una alternativa a la tarea que también prueba la flexibilidad cognitiva. En esta tarea, la administración IP de SK609 (4,0 mg/kg) en ratas (n = 5) mejoró el rendimiento en relación con la solución salina (n = 2) (valor p = 0,027) (Figura 10A). El rendimiento se analizó en 8 aumentos de prueba en un total de 80 pruebas. SK609 mejoró el rendimiento más rápido y mantuvo mejoras mejor que la solución salina (valor p = 0,008) (Figura 10B).

50 Tomados en conjunto, Los resultados actuales indicaron que la atención sostenida está mediada tanto por la dopamina como por la norepinefrina. El rendimiento mejorado de SK609 fue revertido por el pretratamiento con el antagonista de D₂/D₃ racloprida, sugiriendo un papel para DA en la cognición mediada por PFC. El rendimiento mejorado de SK609 se revirtió mediante el pretratamiento con el antagonista del receptor α adrenérgico prazosina, pero también se observó un aumento en las omisiones. En modelos de flexibilidad cognitiva, SK609 no mejoró el rendimiento en tareas de cambio de disposición, pero mostró una mejora significativa en el laberinto cruzado.

55 Diferentes mecanismos moleculares pueden gobernar la flexibilidad cognitiva y la atención sostenida. Los mecanismos que rigen la atención sostenida implican tanto norepinefrina como dopamina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5 un compuesto de fórmula (I): (I), en donde en (I):

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, hidroxilo, amino, acetamido, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃), aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido, carboxi, alquilcarboxi, formilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo y heteroaril-carbonilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aril-alquilo (C₁₋₃) y aril-alquilo (C₁₋₃) sustituido; y,

15 n es 2, 3, 4 o 5;

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y cualquier mezcla de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de atención, un trastorno cognitivo o demencia asociada a una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno de atención o cognitivo comprende TDAH o TDA.

25 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto mejora la flexibilidad cognitiva en el sujeto.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto mejora la atención sostenida en el sujeto.

30 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la enfermedad neurodegenerativa comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington, encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), encefalopatía traumática crónica (ETC) resultante de lesiones cerebrales traumáticas repetidas y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

35 6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en la fórmula (I) R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, ciano, halo, alcoxi, nitro, alquilo C₁₋₆ y carboxi.

40 7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en la fórmula (I) R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde en la fórmula (I) n es 2.

45 9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el al menos un compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 2-amino-4-(2-clorofenil)butan-1-ol; 2-(3-aminohexil)fenol; 4-(2-clorofenil)-2-metilamino-butano; 4-(2-clorofenil)-butan-2-amina; 4-(2-fluorofenil)butan-2-amina; 4-(2-bromofenil)butan-2-amina; 4-(2-yodofenil)butan-2-amina; 4-(2-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(3-aminobutil)fenol; 3-(3,4-dietoxifenil)propan-1-amina; 4-(4-clorofenil)butan-2-amina; 4-(4-metoxifenil)butan-2-amina; 2-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanamina; 1-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 1-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)propan-2-amina; 2,7-diamino-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo; (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable y mezclas de los mismos.

55 10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende además al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en metilfenidato, dextroanfetamina, dextroanfetamina-anfetamina, lisdexamfetamina, medicación para el TDAH, antidepresivos, clonidina, guanfacina y una sal o solvato de los mismos.

60

11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sujeto es humano.

Fig. 1

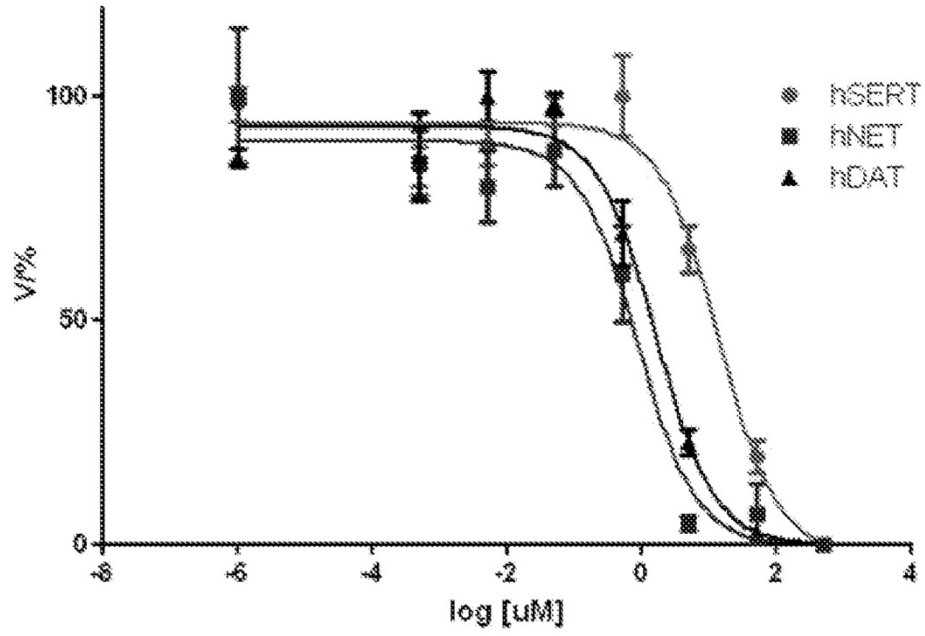


Fig. 2

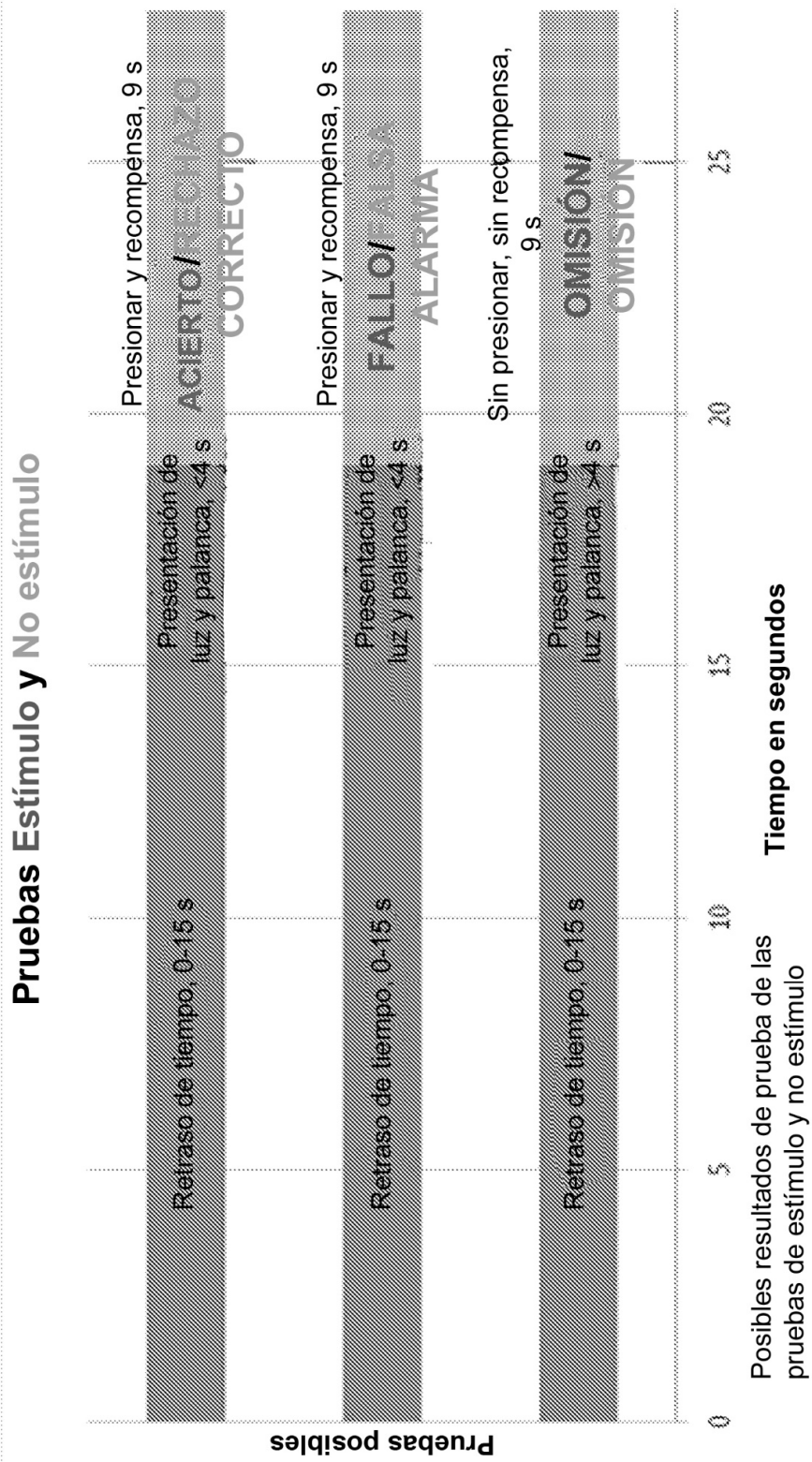


Fig. 3

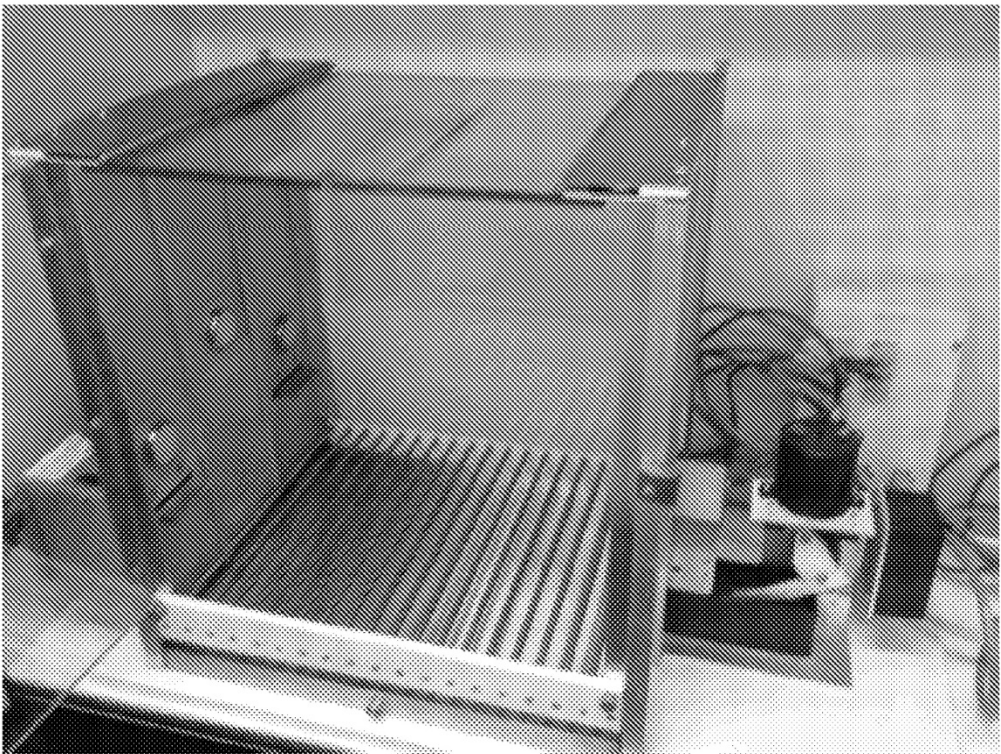
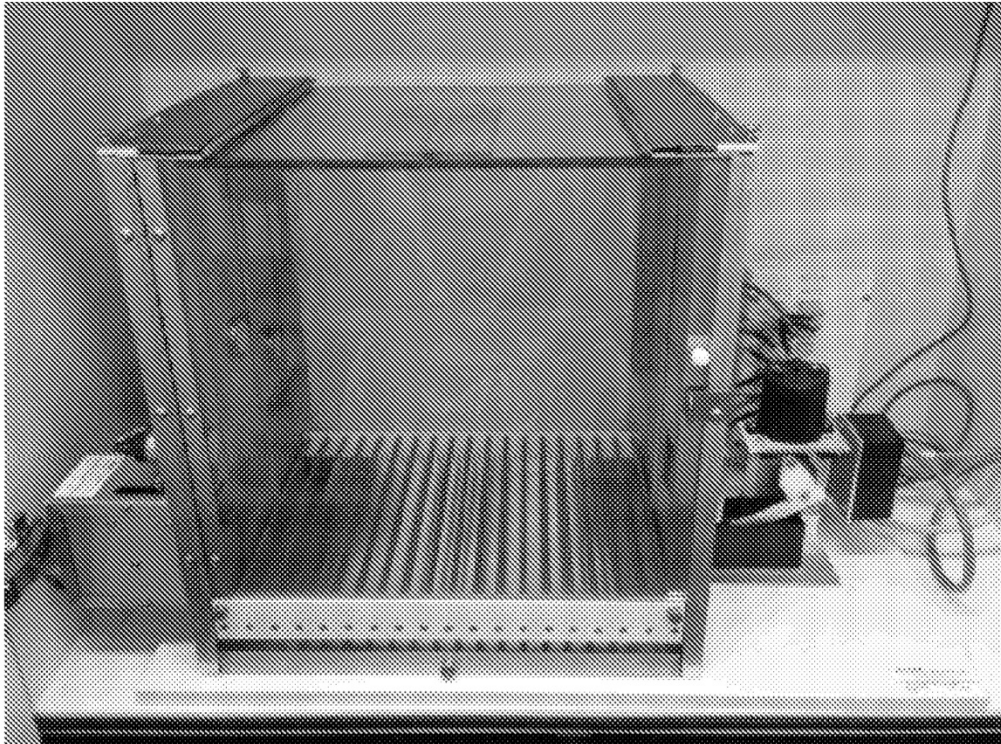


Fig. 4

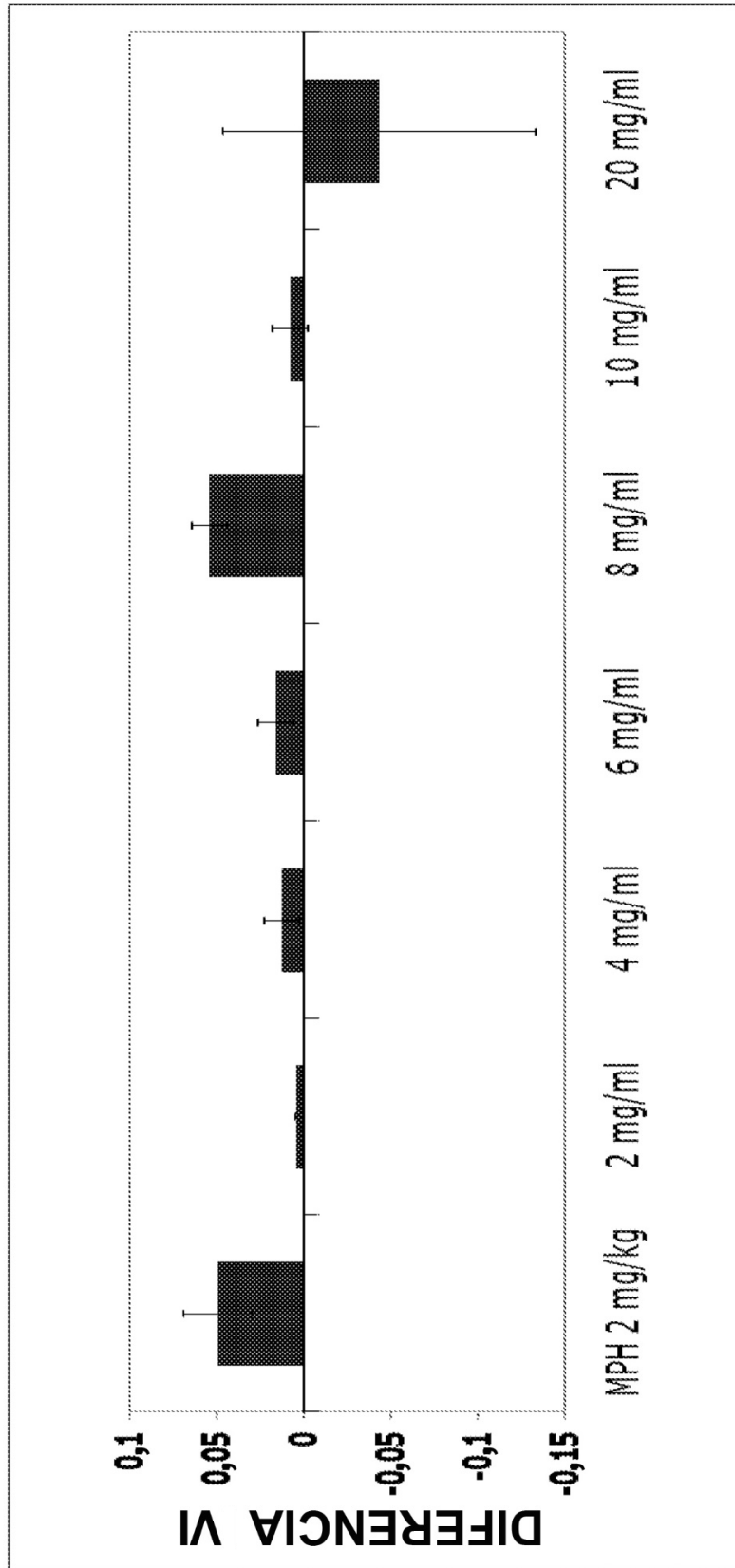


Fig. 5

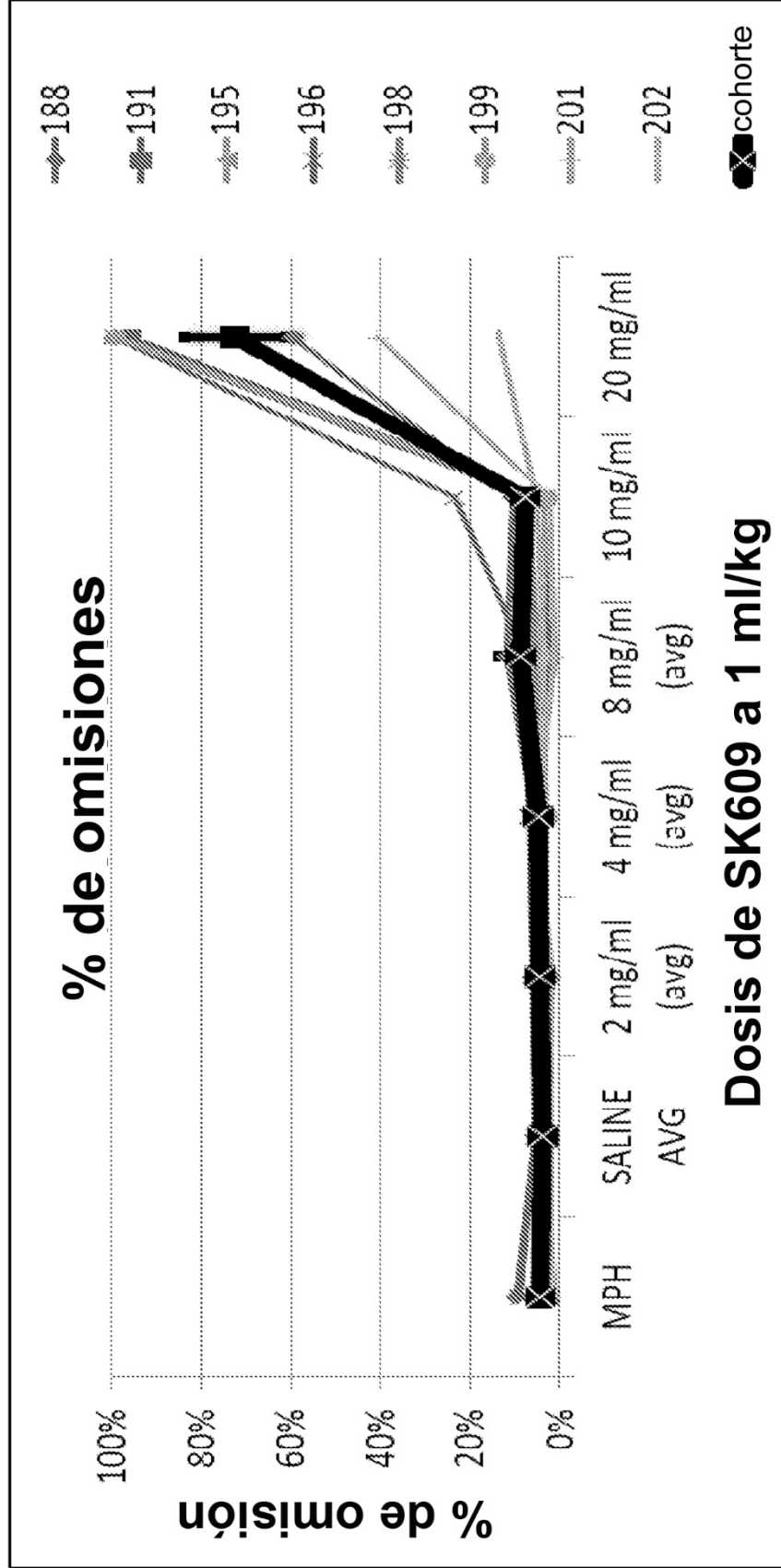


Fig. 6

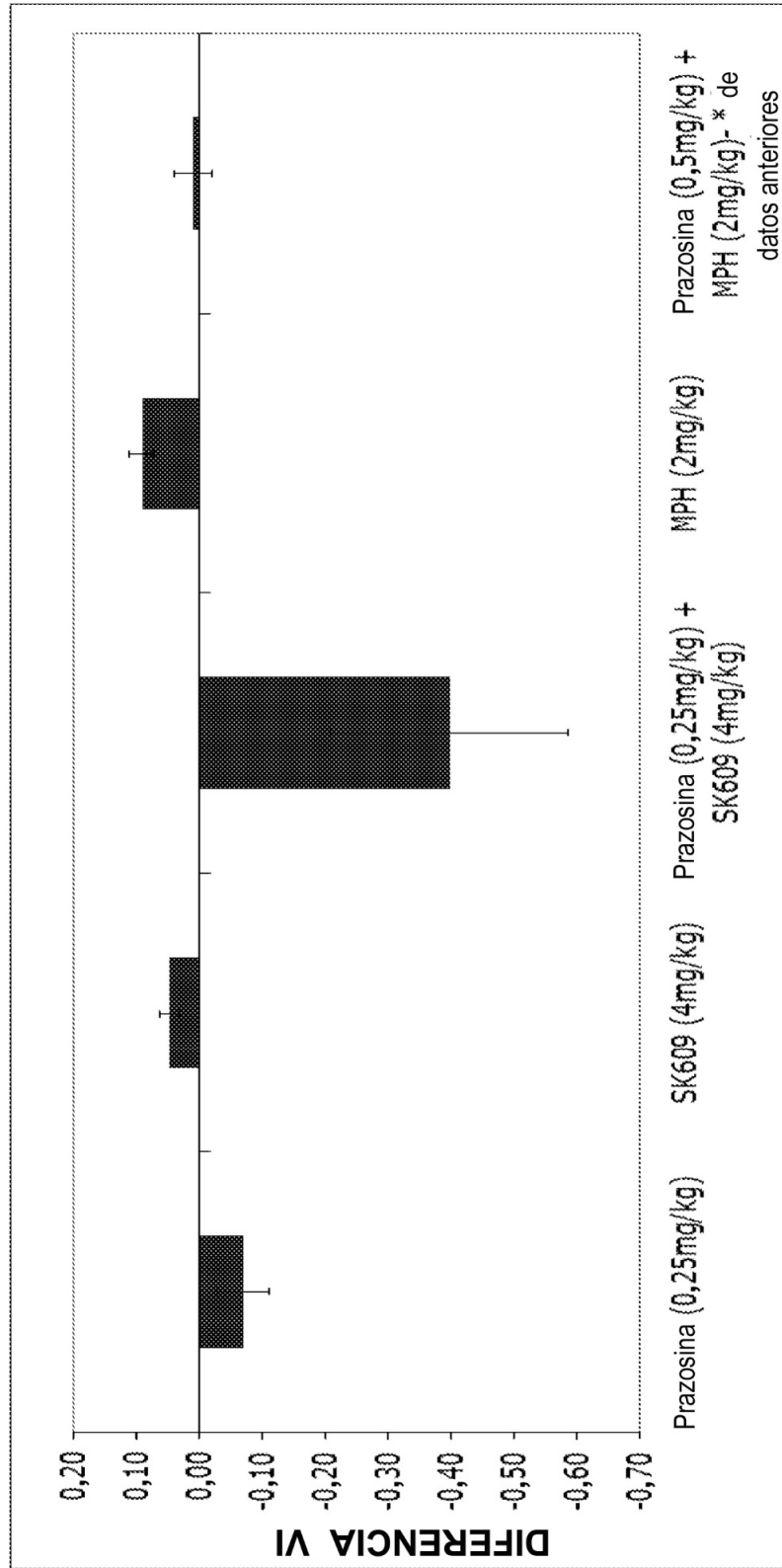


Fig. 7

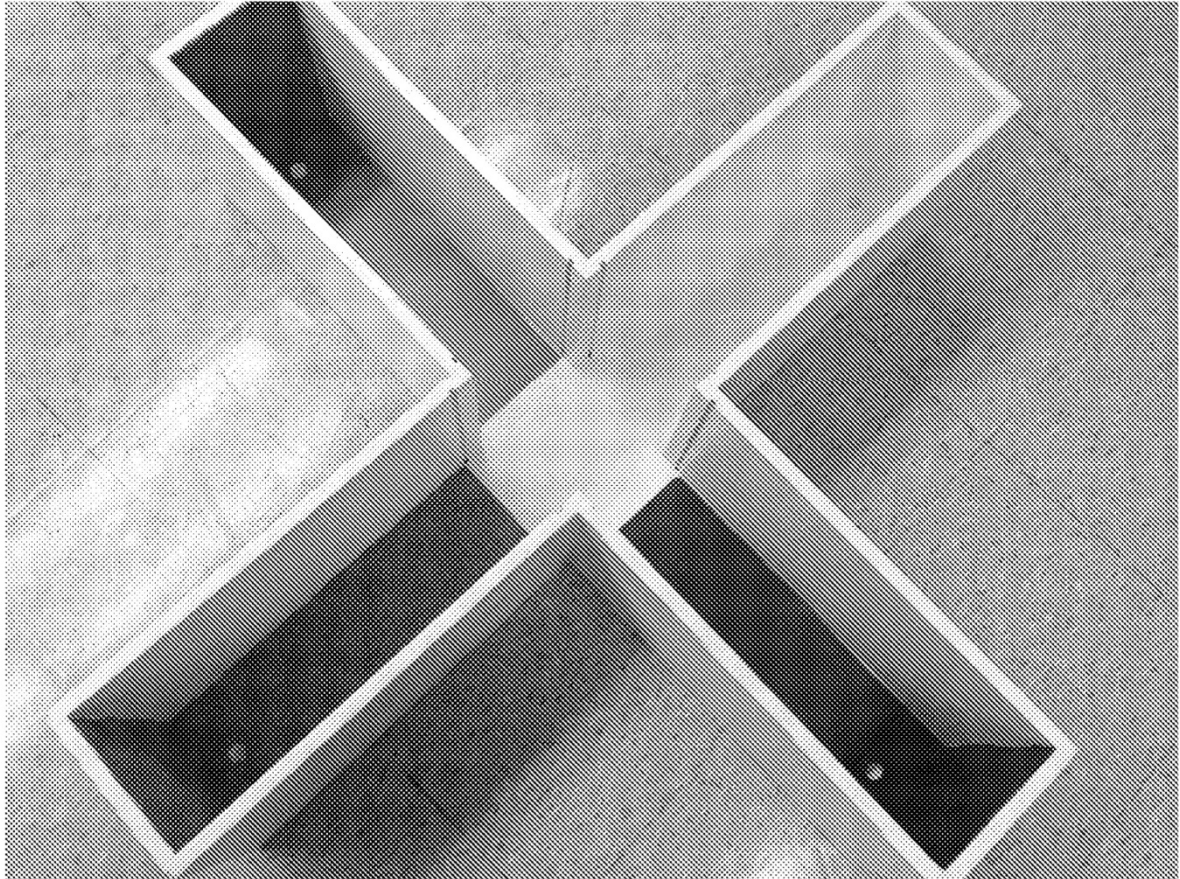


Fig. 8

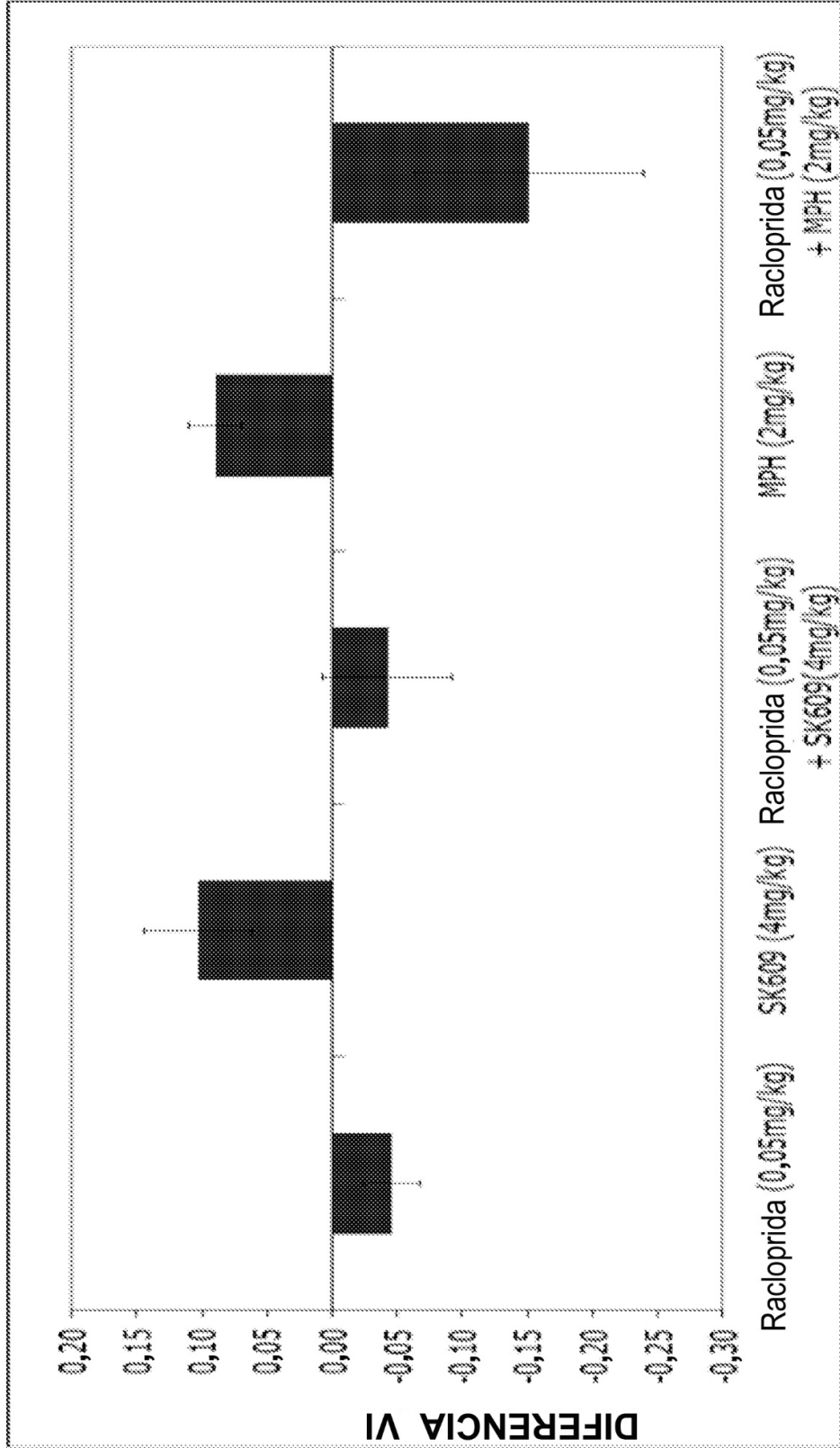


Fig. 9

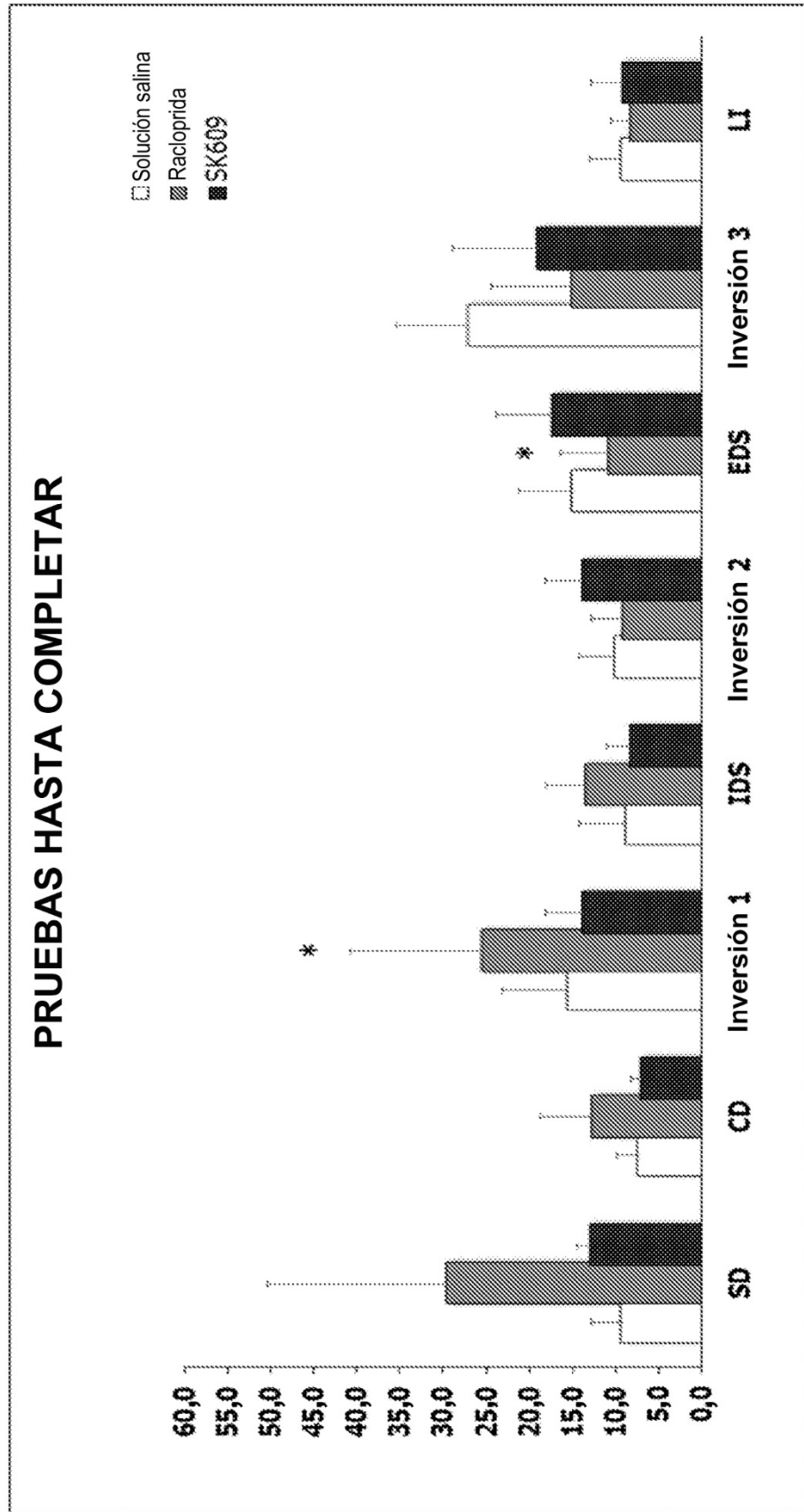


Fig. 10A

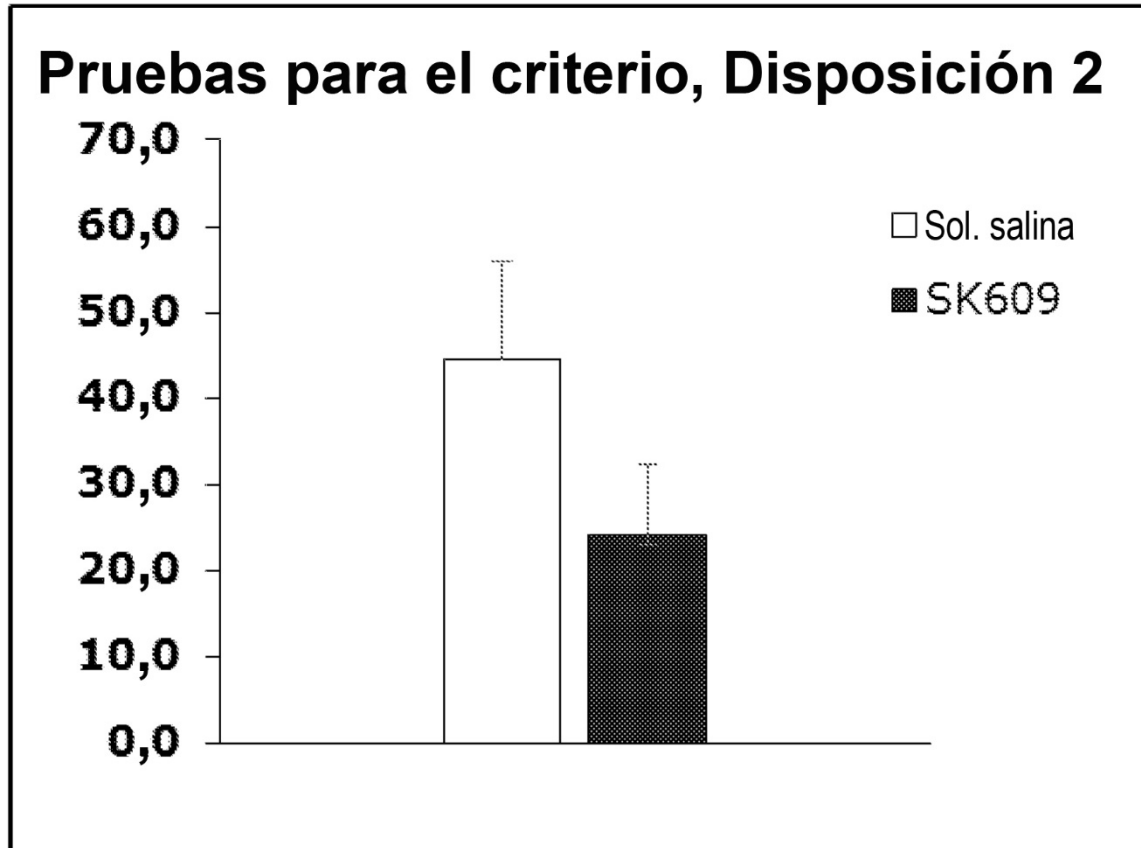


Fig. 10B

