

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 628**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/06** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/EP2016/068517**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021438**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16791313 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3331853**

54 Título: **Amida seleccionada del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico y usos de la misma en el tratamiento del uso inapropiado del alcohol**

30 Prioridad:

**04.08.2015 IT UB20152860**

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

**31.07.2020**

73 Titular/es:

**LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.R.L.  
(100.0%)  
Via Dante Alighieri 71  
18038 Sanremo, IT**

72 Inventor/es:

**CACCIAGLIA, ROBERTO y  
LOCHE, ANTONELLA**

74 Agente/Representante:

**RUO , Alessandro**

ES 2 776 628 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

Amida seleccionada del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico y usos de la misma en el tratamiento del uso inapropiado del alcohol

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una amida seleccionada del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico, a un proceso de elaboración y a los usos de la misma.

10 [0002] La presente invención se origina en el campo de los medicamentos anti-adicciones, en particular en el campo de los fármacos para el tratamiento de los trastornos por el consumo de bebidas alcohólicas (AUD).

**Antecedentes de la técnica**

15 [0003] El ácido gamma-hidroxibutírico o GHB es un constituyente endógeno del cerebro de los mamíferos, donde ejerce un papel como neurotransmisor y neuromodulador. El GHB se usa actualmente en el tratamiento del alcoholismo, en particular para reducir o prevenir los síntomas de la abstinencia alcohólica y la incidencia de recaída.

20 [0004] Normalmente, para su uso farmacológico, el GHB se administra en forma de su sal sódica, conocida como oxibato de sodio.

25 [0005] El perfil farmacocinético del oxibato de sodio se caracteriza por algunos aspectos insatisfactorios, que incluyen una baja biodisponibilidad (de aproximadamente el 30 %) y una rápida eliminación. De hecho, aunque el oxibato de sodio es rápidamente absorbido después de una administración oral, alcanzando la concentración plasmática pico en 30-45 minutos, también es rápidamente eliminado, con una semivida muy corta (de aproximadamente 30 minutos). Esta última característica farmacocinética requiere una frecuencia de administración correspondiente a 3 veces al día para obtener un resultado terapéutico satisfactorio.

30 [0006] La corta semivida de este fármaco representa un importante inconveniente, dado que reduce considerablemente el cumplimiento terapéutico, y consecuentemente los resultados terapéuticos.

[0007] Por lo tanto, existe una necesidad general de fármacos adicionales dirigidos al tratamiento de los AUD, y respecto al oxibato de sodio, de un fármaco con un perfil farmacocinético más ventajoso.

35 [0008] Uno de los objetos generales de la presente invención es proporcionar un nuevo fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de los AUD.

40 [0009] Un objeto específico de la presente invención es proporcionar un compuesto para el tratamiento del alcoholismo o del uso inapropiado del alcohol que tiene una actividad mejorada con respecto al compuesto 4-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-butanamida divulgado en el documento WO 98/06690 A1.

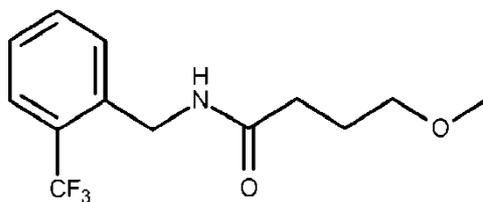
**Sumario de la invención**

45 [0010] Los inventores han descubierto ahora que se proporciona una amida seleccionada del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico con una inesperada mayor eficacia con respecto a los compuestos conocidos, en la prevención y el tratamiento de la dependencia del alcohol y o de drogas.

50 [0011] También se ha averiguado que el compuesto seleccionado de la invención tiene una duración de la acción más larga que el GHB y sus sales.

[0012] El compuesto de la invención encuentra aplicación en el campo médico, en particular en el tratamiento de la adicción a sustancias psicotrópicas y/o en el tratamiento del alcoholismo y del síndrome de abstinencia alcohólica.

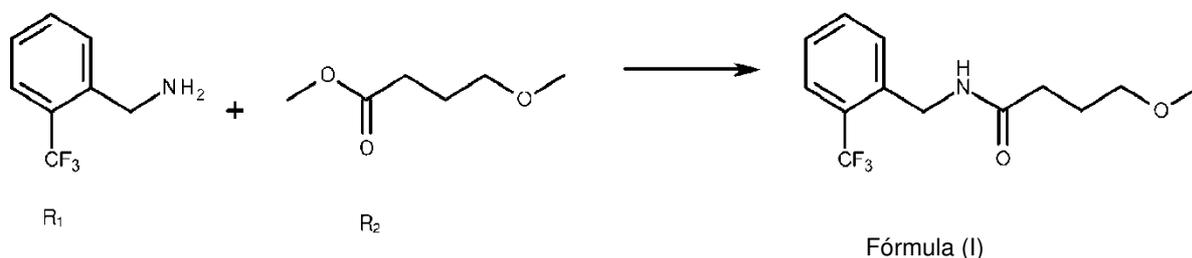
55 [0013] Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado que tiene la siguiente fórmula (I)



Fórmula (I)

60 [0014] Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de la

anterior fórmula (I), comprendiendo dicho proceso la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula R1 con metil 4-metoxibutirato de fórmula R2 según el siguiente esquema de reacción



**[0015]** Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) como se ha ilustrado anteriormente en el tratamiento de trastornos del SNC y/o en la adicción al etanol o en el tratamiento del alcoholismo, en general.

**[0016]** Según un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha ilustrado anteriormente y a al menos un portador fisiológicamente aceptable.

**[0017]** Las características y las ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de los ejemplos proporcionados como un proceso ilustrativo y no limitante, y a partir de las Figuras 1-7 anexas, en las cuales:

- la Figura 1 muestra los gráficos de barras que ilustran los efectos del compuesto de fórmula (I) identificado como ACGET61 sobre la ingesta de alcohol en ratas sP expuestas al régimen de elección libre de 2 frascos;
- la Figura 2 muestra los gráficos de barras que ilustran los efectos del ACGET61 sobre la autoadministración operante FR4 de alcohol en ratas sP.
- la Figura 3 muestra los gráficos de barras que ilustran los efectos de ACGET61 sobre la autoadministración operante PR de alcohol en ratas sP.
- las Figuras 4 y 5 muestran los gráficos de barras que ilustran el flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup> en secciones del hipocampo;
- la Figura 6 muestra los efectos del ACGET61 sobre la viabilidad celular en cultivos de células del hipocampo expuestas a etanol (EtOH; 75 mM, 4 días)
- la Figura 7 muestra los efectos del ACGET61 sobre la producción de ROS en cultivos de células del hipocampo expuestas a etanol (EtOH; 75 mM, 4 días)

#### Descripción detallada de la invención

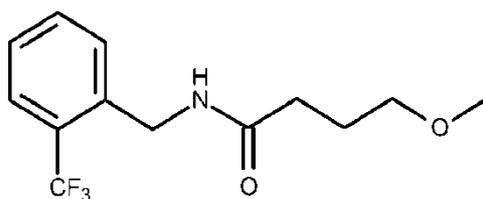
**[0018]** Los inventores han averiguado que una amida seleccionada del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico que tiene la fórmula (I) como se ilustra en el presente documento, a continuación, actúa como un modulador negativo eficaz del receptor metabotrópico del glutamato del subtipo 5 (mGluR5) y es útil específicamente en el tratamiento de trastornos por el consumo de bebidas alcohólicas.

**[0019]** Además, el Solicitante ha averiguado que, inesperadamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención tiene un perfil anti-alcohol mejorado con respecto a sus isómeros de posición, tales como GET 73.

**[0020]** El mecanismo de acción del compuesto de fórmula (I) de la invención se basa en una compleja modulación dirigida al receptor metabotrópico del glutamato del Grupo I, subtipo 5 (mGluR5). Esta es una clase de receptores del SNC de relevancia farmacológica. Las pruebas experimentales indican que unas modificaciones estructurales muy pequeñas de un compuesto dado podrían afectar drásticamente tanto a la potencia como al tipo de modulación de los receptores anteriores (Melancon y col., 2012).

**[0021]** Las pruebas experimentales muestran que el compuesto de fórmula (I) de la invención tiene una elevada especificidad por el receptor del Grupo I, subtipo 5 (mGluR5). Esta especificidad se basa en sus propiedades neurofarmacológicas, tales como la capacidad para reducir el consumo/ingesta de alcohol en diferentes modelos preclínicos, y la capacidad para afectar a la neurotransmisión del glutamato a través de una modulación del mGluR5. Además, el compuesto de la invención ejerce unos efectos neuroprotectores.

**[0022]** Por lo tanto, según un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I)



Fórmula (I)

5 **[0023]** Cuando el compuesto de Fórmula (I) se compara con la conocida amida del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico GET 73, muestra una actividad de duración más larga en la reducción del consumo de alcohol (24 h frente a 3 h), una eficacia en varios modelos operantes de autoadministración de alcohol (véase la Tabla 1), y una potencia mayor en la inhibición del aumento del glutamato inducido por la CHPG en secciones del hipocampo (300 pM frente a 500 nM). Además, el compuesto de la invención tiene una mayor potencia en la protección de las neuronas del hipocampo  
10 frente al daño inducido por la exposición crónica al alcohol (0,1 frente a 1  $\mu$ M) cuando se compara con las amidas conocidas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico.

**[0024]** Estos efectos mejorados y las actividades de los compuestos de la invención se basan en la modulación de los receptores metabotrópicos del glutamato del Grupo I objetivo, subtipo 5 (mGluRs5). Estos receptores pertenecen a la familia C de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Se caracterizan por un dominio de siete hélices  $\alpha$  transmembranas (7<sup>TM</sup>) conectado a un gran dominio bilobulado amino terminal extracelular. El sitio de unión ortostérico está contenido en el dominio extracelular, mientras que los sitios de unión alostéricos conocidos actualmente residen en el dominio 7<sup>TM</sup>.  
15

**[0025]** La familia mGluR incluye ocho tipos de receptores, subdivididos en tres grupos, (Grupo I, II y III) sobre la base de su estructura, los mecanismos preferidos de transducción de señales y la farmacología (Schoepp y col., 1999).  
20

**[0026]** Los receptores del Grupo I (mGluR1 y mGluR5) están acoplados a G $\alpha_q$ , dando lugar a la estimulación de la fosfolipasa C y al aumento en los niveles de calcio y de inositol fosfato intracelular. Los mGluR5 han sido implicados en una amplia gama de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, incluyendo la adicción.  
25

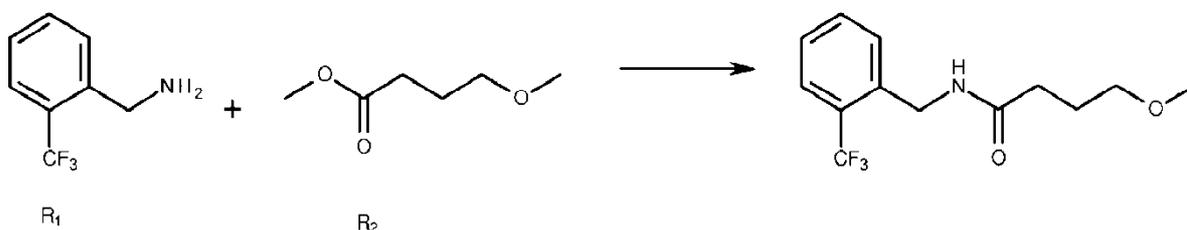
**[0027]** En el SNC, se ha demostrado que el mGluR5 es expresado principalmente en la corteza, el hipocampo, el núcleo accumbens y el núcleo caudado-putamen, unas regiones del cerebro que se sabe que están implicadas en las respuestas emocionales y motivacionales, en la memoria y en la función cognitiva.  
30

**[0028]** Con respecto al alcoholismo, las pruebas experimentales indican la importancia de los receptores mGlu5 en las propiedades de refuerzo y de motivación del alcohol y en la reinstauración del comportamiento de búsqueda de alcohol. Adicionalmente, los moduladores alostéricos negativos (NAM) del receptor mGlu5 tales como MPEP y MTEP demostraron ser eficaces en la reducción de los comportamientos de tipo búsqueda de alcohol y recaída.  
35

**[0029]** Sobre la base de estos hallazgos mGluR5, el receptor está ampliamente considerado como un valioso objetivo para el desarrollo de nuevos fármacos que aspiran a tratar los trastornos por el consumo de bebidas alcohólicas (Olive, 2009). Finalmente, se ha demostrado que MPEP y MTEP son neuroprotectores, proporcionando un apoyo adicional al desarrollo de un fármaco potencialmente capaz de contrarrestar los efectos perjudiciales ejercidos por el alcohol sobre la función y la integridad del SNC.  
40

**[0030]** El perfil anti-alcohol del compuesto de fórmula (I) es demostrado por los experimentos indicados en el Ejemplo 2, que se han llevado a cabo con modelos de animales bien establecidos usados para la evaluación de diferentes aspectos de la ingesta de alcohol, el abuso y la dependencia.  
45

**[0031]** En otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I), que comprende la etapa de:  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula R1 con metil 4-metoxibutirato de fórmula R2 según el siguiente esquema de reacción  
50



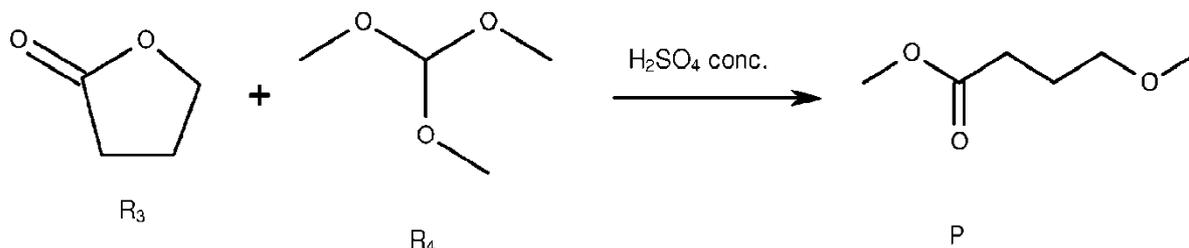
Fórmula (I)

**[0032]** En ciertas realizaciones, la reacción anterior se lleva a cabo en presencia de un catalizador, especialmente  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , normalmente en una cantidad de entre 1:5 y 1:20 con respecto a la cantidad de R1. Preferiblemente, el catalizador, especialmente el  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se añade en una cantidad de entre el 8 y el 12 % en peso del peso del reactivo R1.

**[0033]** En algunas realizaciones del proceso, los reactivos R1 y R2 son equimolares.

**[0034]** En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de entre 120 y 170 °C preferiblemente de entre 140° y 160 °C.

**[0035]** Según algunas realizaciones, el 4-metoxibutirato de metilo R2 se prepara haciendo reaccionar la  $\gamma$ -butirolactona R3 con ortoformiato de metilo R4, normalmente en un entorno ácido, preferiblemente usando ácido sulfúrico y metanol como disolvente, según el siguiente esquema de reacción: 8. 7



**[0036]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal comestible o farmacéuticamente aceptable del mismo, a y portadores y/o excipientes comestibles o farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o una base inorgánica u orgánica y de sales formadas internamente. Normalmente, dichas sales tienen un anión o un catión fisiológicamente aceptable.

**[0037]** El compuesto de Fórmula (I) puede estar en forma cristalina. En ciertas realizaciones, las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) son polimorfos.

**[0038]** Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha ilustrado anteriormente y a al menos un portador fisiológicamente aceptable.

**[0039]** Normalmente, la composición es una composición farmacéutica en donde el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

**[0040]** El compuesto de fórmula (I) puede ser administrado solo o en combinación con uno o más principios activos tales como amidas adicionales del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico, especialmente en el tratamiento de la adicción a drogas o del alcoholismo, o para su uso en la reducción del deseo alcohólico crónico y del hábito de consumir bebidas alcohólicas, o en el síndrome de abstinencia.

**[0041]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición elaborada mezclando el compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Duchas composiciones son adecuadas para su uso farmacéutico en un animal o en un ser humano.

**[0042]** Una composición farmacéutica puede contener opcionalmente otros principios activos. El término "portador" se refiere a un vehículo, un excipiente, diluyentes o un adyuvante con el que se administra el principio activo o terapéutico. Se contempla cualquier portador y/o excipiente adecuado para la forma de preparación deseada para la administración para su uso con los compuestos divulgados en el presente documento.

**[0043]** El portador puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa).

**[0044]** En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas.

**[0045]** En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden combinarse en forma de principio activo en una mezcla íntima con un portador y/o un excipiente farmacéutico adecuado según las técnicas convencionales de composición farmacéutica.

5 **[0046]** Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para una administración parenteral, incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa, nasal, rectal, tópica u oral.

10 **[0047]** La vía de administración adecuada en cada caso dado dependerá en parte de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se están tratando, y de la naturaleza del principio activo. Un ejemplo de vía de administración es la vía oral. Las composiciones pueden presentarse conveniente en formas de dosificación unitarias y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las composiciones preferidas incluyen composiciones adecuadas para su administración oral. Las composiciones orales se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

15 **[0048]** Las composiciones farmacéuticas en forma sólida pueden estar en forma de comprimidos, de píldoras, de cápsulas, de polvos, de supositorios y como formulaciones de liberación sostenida.

20 **[0049]** Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. En ciertas realizaciones, dichas composiciones y preparaciones pueden contener al menos un 0,5, o un 1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede ser variado, por supuesto, y puede ser convenientemente de entre el 1 y el 60 %, de entre el 5 y el 50 %, de entre el 10 y el 30 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis terapéuticamente activa. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal en forma de, por ejemplo, gotas de líquido o pulverizados.

25 **[0050]** Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Puede haber presentes otros materiales diversos en forma de recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, con azúcar o con ambos. Un jarabe o un elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un agente aromatizante, tales como aroma de cereza o de naranja. Para evitar la descomposición durante el tránsito a través de la porción superior del tracto gastrointestinal, la composición puede ser una formulación con un recubrimiento entérico.

30 **[0051]** Algunas composiciones para la administración tópica incluyen, pero no se limitan a, ungüentos, cremas, lociones, soluciones, pastas, geles, barras, liposomas, nanopartículas, parches, vendas y apósitos para heridas. En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende un potenciador de la penetración.

**[0052]** La administración de las composiciones se realiza bajo un protocolo y a una dosis suficiente para reducir la dependencia de las drogas o la ingesta de alcohol.

45 **[0053]** En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención contiene entre un 5 % y un 50 % en peso, preferiblemente entre un 10 y un 30 % en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto al peso total de la composición.

50 **[0054]** En algunas realizaciones, en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo o los principios activos se formulan generalmente en unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede contener entre 1 y 2.000 mg, entre 10 y 1.000 mg, especialmente entre 50 y 500 mg de un compuesto de Fórmula (I) por unidad de dosificación para la administración diaria. Con respecto a las formulaciones, se divulgan, con respecto a cualquier diversidad de vías de administración, métodos y formulaciones para la administración de los fármacos, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> Edición, Gennaro y col. Eds., Mack Publishing Co., 1985, y en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20<sup>a</sup> Edición, 2000, Williams & Wilkins PA, EE.UU., y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>a</sup> Edición, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005; y en Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8<sup>a</sup> Edición, Lippincott Williams & Wilkins Eds., 2005, que se incorporan al presente documento como referencia.

60 **[0055]** Cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, el compuesto de la presente invención y el otro principio activo pueden usarse en unas dosis menores que cuando se usa cada uno individualmente.

65 **[0056]** Una composición farmacéutica preferida es una formulación en una forma para su administración oral al día del compuesto activo según la invención en una mezcla con portadores farmacéuticos aceptables, para ser administrada normalmente una vez al día, o en ciertas condiciones, dos o más veces al día.

**[0057]** Según otro aspecto de la misma, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento.

5 **[0058]** Según algunas realizaciones, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la adicción a drogas y alcohol.

**[0059]** Según algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se usa en el tratamiento de una enfermedad del SNC y/o en el tratamiento de adicciones a drogas, a alcohol.

10 **[0060]** En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se usa en el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos del SNC seleccionados entre catalepsia, narcolepsia, insomnio, síndrome de apnea del sueño obstructiva, depresión, ansiedad, insomnio asociado con la esquizofrenia, sedación excesiva, temblor esencial, síndrome de fatiga crónica, insomnio crónico y neuroprotección frente a sustancias perjudiciales. Según una  
15 realización preferida, el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto (I) como principio activo es para su uso en la prevención o el tratamiento del alcoholismo, formas dependencia del alcohol, uso inapropiado del alcohol, abuso del alcohol, abstinencia.

**[0061]** Normalmente, el compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de dicho compuesto (I) como principio activo puede usarse para prevenir la recaída en sujetos dependientes del alcohol, para superar los períodos de abstinencia de la ingesta de alcohol, para limitar la cantidad de alcohol ingerido por un sujeto o para motivar a un sujeto para que cambie su comportamiento con respecto a la ingesta de alcohol.

25 **[0062]** Debe entenderse que todos los aspectos identificados como preferidos y ventajosos para el derivado de la invención deben ser considerados como similarmente preferidos y ventajosos también para el proceso de producción, las composiciones farmacéuticas y los usos relevantes.

**[0063]** Según un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para la prevención o el tratamiento de la drogadicción, el uso inapropiado del alcohol, los trastornos por el consumo de bebidas alcohólicas como se ha descrito anteriormente en el presente documento, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto (I).

**[0064]** En un aspecto adicional, la presente divulgación también concierne a terapias de combinación o a un tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que los contenga. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), y sus composiciones farmacéuticas y métodos de administración, son útiles en el tratamiento de la adicción a drogas o del alcoholismo cuando se administran en combinación con otros agentes farmacológicos o principios activos.

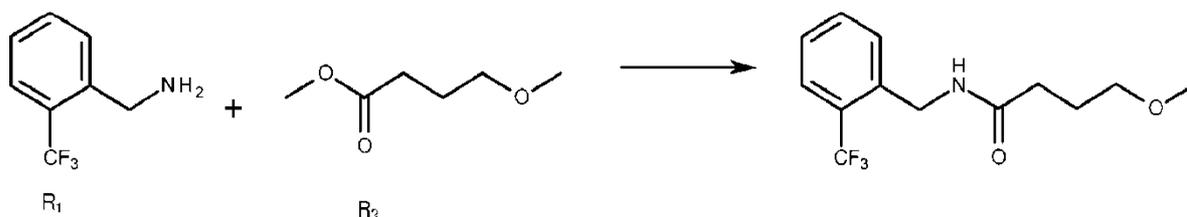
40 **[0065]** Los siguientes Ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitantes.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

45 Preparación del compuesto de fórmula (I) (denominado ACGET61)

**[0066]**



Fórmula (I)

**[0067]** En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador eficaz y un agitador magnético, se añaden R<sub>1</sub> (PM: 175,088; 4,43 g) y R<sub>2</sub> (PM:132,16; 3,347 g) en una proporción molar de 1:1. Después se añade NH<sub>4</sub>Cl (443 mg) como catalizador (al 10 % en peso con respecto a R<sub>1</sub>). La mezcla se calienta a 150 °C durante 45 h y adquiere un color verde oscuro / púrpura oscuro. La desaparición del reactivo se monitoriza mediante una TLC (AcOEt: Hexano 1:2) usando ninhidrina como agente de detección (preparada disolviendo 200 mg de ninhidrina en 150 ml de EtOH).

[0068] Cuando el reactivo ha desaparecido completamente, la mezcla de reacción se enfría y el residuo se disuelve en DCM, se la lava tres veces con HCl 3 N y después con agua pura hasta pH neutro.

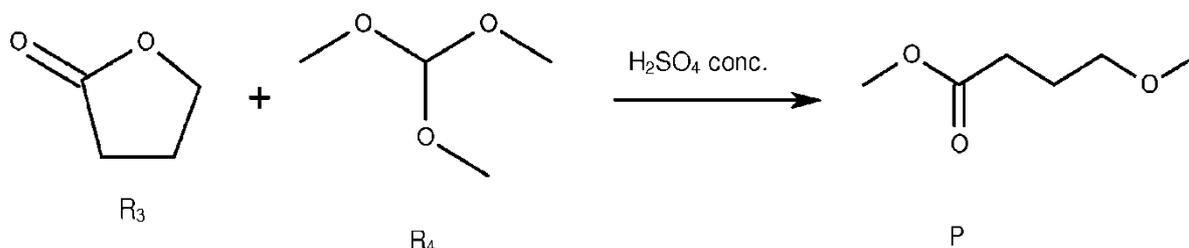
5 [0069] El producto en bruto así obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de AcOEt: Hexano (desde 1:10 hasta 1:1).

[0070] El producto puro (ACGET61, PM 275,11) se obtiene en forma de un sólido de color blanco / rosa claro con un rendimiento del 64 %.

10

#### Síntesis del 4-metoxibutirato de metilo (reactivo R<sub>2</sub>)

[0071]



15

[0072] En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador eficaz y un agitador magnético, se mezclan **γ-butirolactona R<sub>3</sub>** (PM: 86,06; 1 eq; d=1,12), **ortoformiato de trimetilo R<sub>4</sub>** (PM:106,12; 1,9 eq; d=097) y **ácido sulfúrico concentrado** (1 ml por 10 ml de γ-butirolactona R<sub>3</sub>) en **MeOH** (4 ml por g de γ-butirolactona R<sub>3</sub>). La mezcla se calienta a 60 °C durante 26 h con agitación. La desaparición del reactivo se monitoriza mediante una TLC (AcOEt: Hexano 1:1) usando una solución de Pancaldi como agente de detección (preparada disolviendo 25 g de molibdato de amonio y 5 g de sulfato de cerio en 450 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de ácido sulfúrico concentrado).

20

[0073] Al final de la reacción, el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en AcOEt y se lava con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH=8.

25

[0074] El aceite en bruto de color amarillo claro se destila al vacío (PE: 163-164 °C, p: 101,3 kPa (760 Torr)).

[0075] El producto puro (P, PM:132,16) se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 80 %.

30

#### Ejemplo 2.

**Perfil anti-alcohol del compuesto de fórmula (I) (denominado ACGET 61) en ratas sardas con preferencia por el alcohol (sP).**

35

#### Perfil anti-alcohol del ACGET61 en ratas sardas con preferencia por el alcohol (sP)

[0076] Las ratas sardas con preferencia por el alcohol (sP) representan una de las pocas líneas de ratas criadas selectivamente en todo el mundo con una elevada preferencia por el etanol y su consumo (Colombo y col., 2006) y se utilizan en múltiples procedimientos experimentales validados para la evaluación de diferentes aspectos del consumo de alcohol. Estos procedimientos experimentales incluyen el Mantenimiento de la ingesta de alcohol y la Autoadministración operativa de alcohol.

40

#### Mantenimiento de la ingesta de alcohol

45

[0077] En este procedimiento, se expusieron ratas sP a un régimen de libre elección entre 2 frascos de alcohol (al 10 % v/v) y de agua. En esta condición, los animales pueden elegir entre un frasco que contiene la solución de alcohol y un frasco que contiene agua, y voluntariamente consumen aproximadamente 6 g/kg/día de alcohol, con una preferencia por el alcohol de aproximadamente el 90 %. Este procedimiento constituye un valioso modelo experimental de la *fase de consumo activo* del alcoholismo humano; se ha averiguado que la ingesta de alcohol de ratas sP expuestas a este modelo estaba reducida por los fármacos, tales como GHB, naltrexona y baclofeno, que reducen el ansia por el consumo de alcohol en seres humanos alcohólicos, demostrando la validez predictiva de este modelo.

50

55 [0078] Globalmente, los resultados experimentales demostraron que la administración oral aguda de ACGET61 a unas dosis que varían entre 25 y 100 mg/kg ejercía una reducción duradera en el consumo de alcohol sin afectar a la ingesta de agua y de alimentos. De forma notable, la reducción inducida por ACGET61 persistía incluso durante 24 horas, como se observó repetidamente en al menos tres experimentos independientes. Los resultados de uno de

estos experimentos, expresados como consumo acumulado de alcohol, agua y alimentos, están indicados en la Fig 1.

[0079] En conclusión, la principal mejora en la actividad anti-alcohol de ACGET61 con respecto a su isómero de posición GET 73, consistió en la duración de la actividad: GET 73 mostró prácticamente la misma potencia en la reducción del consumo de alcohol (10, 25, 50 mg/kg), pero su efecto duró únicamente tres horas (véase la Tabla I para la comparación; Loche y col., 2012).

**Autoadministración operativa de alcohol**

[0080] En estos procedimientos, las ratas sP fueron entrenadas para que se autoadministraran alcohol o sacarosa al presionar una palanca, y la cantidad de trabajo (pulsación de la palanca) necesaria para obtener alcohol variaba según las aspiraciones del programa de refuerzo individual, Proporción fija (FR) o Proporción progresiva (PR).

[0081] En estos experimentos se empleó sistemáticamente una solución de sacarosa (al 3 % p/v) como refuerzo alternativo, con objeto de evaluar si los compuestos de prueba ejercen un efecto selectivo en la autoadministración de la solución de alcohol (al 15 % v/v).

[0082] En la FR, la rata obtenía alcohol o sacarosa en respuesta a cuatro pulsaciones consecutivas de la palanca (FR4), mientras que en la PR el número de pulsaciones de la palanca necesarias para obtener alcohol o sacarosa aumentaba progresivamente hasta que la rata dejaba de pulsar la palanca (valor crítico; BP). Cada sesión de FR4 o de PR/BP duraba 30 minutos.

[0083] En estas condiciones experimentales, las ratas sP muestran un fuerte comportamiento de pulsación de la palanca, demostrando que el alcohol posee en esta línea de rata unas importantes propiedades de refuerzo y motivacionales (Colombo y col., 2006).

**FR4**

[0084] ACGET61 100 mg/kg ejercía un efecto reductor selectivo sobre las propiedades de refuerzo del alcohol en ratas sP expuestas al programa de refuerzo FR4, como se muestra en la Fig. 2, donde se indica el número total de respuestas de palanca y la cantidad de ingesta de alcohol (g/kg) y de ingesta de sacarosa (ml/kg) en la sesión de 30 min. Específicamente, **La Figura 2 muestra los efectos de ACGET61 sobre la autoadministración operativa de alcohol FR4 en ratas sP.** Se indicó el número de pulsaciones de la palanca y la cantidad ingerida de alcohol o de sacarosa. \* p < 0,05 frente al grupo tratado con vehículo.

**PR/BP**

[0085] ACGET61 a 50 y a 100 mg/kg redujo tanto el número de pulsaciones de la palanca como el valor crítico para el alcohol, en ratas sP expuestas a PR, incluso si el efecto no era específico para el alcohol, siendo el compuesto capaz de reducir también la respuesta para la sacarosa, como se evidencia en la Fig. 3. **Específicamente, La Figura 3 muestra los efectos de ACGET61 sobre la autoadministración operativa de alcohol PR en ratas sP.** Se indicó el número de pulsaciones de la palanca y el valor crítico para el alcohol o la sacarosa. \* p < 0,05 y \*\* p < 0,01 frente al grupo tratado con vehículo.

[0086] De forma notable, GET73 no mostró ningún efecto en los mismos modelos, excepto por una reducción significativa en la ingesta de sacarosa en las ratas sP expuestas a PR y a las que se les administraron 50 mg/kg (véase la Tabla 1, a continuación, para la comparación).

**Tabla 1 - Perfil antialcohol de GET 73 y de ACGET61 en ratas sP.**

MODELO DE EXP.	GET 73		ACGET61	
	Dosis eficaces en mg/kg	Duración del efecto	Dosis eficaces en mg/kg	Duración del efecto
Mantenimiento	10 - 25 - 50	3 h	25 - 50 - 100	24 h
FR4	Sin efecto (hasta 50)	nd	100	nd
PR/BP	50#	nd	50 - 100*	nd

nd: no determinado; # limitado a la sacarosa; \* para el alcohol y la sacarosa.

**Perfil neuroquímico in vitro de ACGET61**

[0087] Sobre la base de los resultados previos obtenidos para GET 73, que influye en la neurotransmisión aminoacídica en el hipocampo de la rata, probablemente a través de una compleja modulación de los receptores metabotrópicos del glutamato del subtipo 5 (mGluR5) (Beggiato y col., 2013; Ferraro y col., 2011, 2013) se evaluó el isómero de posición ACGET61 in vitro en secciones del hipocampo, midiendo los niveles de GABA y de glutamato

en diferentes condiciones experimentales.

**Efectos de ACGET61 sobre el flujo de salida basal del GABA y del glutamato**

5 [0088] No se ejercía ningún efecto por parte de ACGET61 (10 y 100 µM) sobre la liberación basal de GABA y de glutamato.

**Efectos de ACGET61 sobre el flujo de salida del GABA y del glutamato provocado por el K<sup>+</sup>**

10 [0089] Se llevaron a cabo algunos estudios adicionales que aspiraban a explorar el efecto de ACGET61 (10 pM - 10 µM) en secciones del hipocampo estimuladas con KCl.

[0090] A unas concentraciones de entre 10 nM y 10 µM, ACGET61 no ejerce efectos evidentes, excepto por la disminución significativa en el GABA inducida por la concentración más elevada (datos no mostrados). Una concentración de ACGET61 menor de 10 nM, específicamente de 100, 300 y 500 pM, indujo una modesta reducción no significativa en el flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup> ilustrado en la Fig. 4. Específicamente, La Figura 4 muestra las secciones del hipocampo estimuladas con KCl. Efecto de ACGET61 a unas concentraciones pM sobre el flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup>.

20 **Efectos de ACGET61 sobre el aumento en el flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup> inducido por el agonista del receptor mGluR5, CHPG**

[0091] Se exploró la interacción de ACGET61 con el agonista del mGluR5 CHPG en secciones del hipocampo estimuladas con KCl. La adición del medio de perfusión de ACGET61 300 pM (a una concentración por sí misma ineficaz) fue capaz de contrarrestar, al menos en parte, el aumento en el flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup> ejercido por el CHPG, como se muestra en la Fig. 5. Específicamente, **Figura 5 - secciones del Hipocampo estimuladas con KCl - flujo de salida del glutamato provocado por el K<sup>+</sup>**. Efecto de ACGET61 300 pM sobre el aumento en el flujo de salida del glutamato inducido por el CHPG 100 µM. \*\* p < 0,01 frente al Control; ° p < 0,05 frente a ACGET61+CHPG.

[0092] Este resultado preliminar indicó que ACGET61 posee un perfil neuroquímico sugestivo de una modulación negativa en el mGluR5. De forma notable, aunque debían llevarse a cabo estudios adicionales que aspiraban a explorar diferentes concentraciones pM, la potencia de ACGET61 parecía mayor en comparación con la ejercida por GET 73 a 500 nM en el mismo modelo.

35 **Perfil neuroprotector *in vitro* de ACGET61**

[0093] Los efectos neurotóxicos del alcohol han sido bien documentados, tanto en animales como en seres humanos, y el hipocampo representa un área del cerebro en particular sensible a los efectos perjudiciales del alcohol. Se han empleado diferentes modelos preclínicos para el estudio de los efectos neurotóxicos del alcohol. Uno de estos modelos consiste en exponer cultivos organotípicos de hipocampo al alcohol, que ejerce diversos efectos, incluyendo una reducción en la viabilidad celular y un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS).

45 [0094] Sobre la base de los resultados previos obtenidos para GET 73, que demostraron un interesante perfil neuroprotector en cultivos de hipocampo expuestos al alcohol, se evaluó ACGET61 en el mismo modelo.

[0095] En resumen, se expusieron cultivos primarios de neuronas de hipocampo de rata crónicamente a etanol (75 mM; 4 días) y se analizaron los efectos neuroprotectores de ACGET61 evaluando la viabilidad celular (ensayo MTT) y la producción de especies reactivas de oxígeno (fluorescencia de rodamina 123 ).

50 [0096] Se evaluó ACGET61 en diferentes concentraciones que varían entre 0,01 y 10 µM y ejerció unos efectos positivos sobre ambos parámetros experimentales, aumentando la viabilidad celular y disminuyendo la producción de ROS en los cultivos de hipocampo expuestos a etanol.

55 **Ensayo MTT**

[0097] La exposición al etanol indujo una disminución en la viabilidad celular, según se indica por la reducción significativa (p < 0,01) de los valores de absorbancia respecto a los valores del cultivo celular de control. ACGET61 0,1, 1 y 10 µM, añadido 1 hora antes y durante la exposición crónica a etanol, previno el daño inducido por el etanol, no siendo la viabilidad celular significativamente diferente respecto al grupo de control, pero significativamente diferente respecto al grupo con etanol (p < 0,05). Por sí mismo, ACGET61 (0,01-10 µM) no afectó a la viabilidad celular en cultivos de células del hipocampo no expuestos a etanol. Los resultados, expresados como el porcentaje de la viabilidad neuronal medida en los cultivos de control, se muestran en la Fig. 6. Específicamente, la figura 6 muestra los efectos de ACGET61 sobre la viabilidad celular en cultivos de células del hipocampo expuestas a etanol (EtOH; 75 mM, 4 días) \*\* p < 0,01 respecto al control; ° p < 0,05 respecto a EtOH 75 mM.

**Producción de ROS**

**[0098]** La exposición a etanol indujo un aumento significativo en la producción de ROS ( $p < 0,001$ ), medido por la emisión de fluorescencia de la rodamina 123.

**[0099]** La adición de ACGET61 0,1, 1 y 10  $\mu\text{M}$  1 h antes y durante la exposición crónica a etanol previno el aumento en la producción de ROS inducido por el etanol, no siendo la producción de ROS significativamente diferente respecto al grupo de control, pero significativamente diferente respecto al grupo con etanol ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

**[0100]** Por sí mismo, ACGET61 (0,01-10  $\mu\text{M}$ ) no afectó a la producción de ROS en los cultivos de células del hipocampo no expuestos a etanol. Los resultados, expresados como el porcentaje de producción de ROS medido en los cultivos de control, se muestran en la Fig. 7. Específicamente, la Figura 7 muestra los efectos de ACGET61 sobre la producción de ROS en los cultivos de células del hipocampo expuestos a etanol (EtOH; 75 mM, 4 días). \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  respecto al control; ° $p < 0,01$ , °° $p < 0,001$  respecto a EtOH 75 mM.

**[0101]** De forma notable, estos efectos neuroprotectores eran ejercidos por ACGET61 a 0,1, 1 y 10  $\mu\text{M}$ , lo que sugiere una mayor potencia respecto a su isómero de posición GET 73: de hecho, la concentración eficaz mínima para ACGET61 era de 0,1  $\mu\text{M}$  frente a 1  $\mu\text{M}$  para GET 73.

**Ejemplo 3**

**[0102]**

<u>Composición farmacéutica</u>	
N-[(2-trifluorometil)bencil]-4-metoxibutiramida (ACGET61)	50 mg
Celulosa microcristalina (como disgregante apropiado)	60 mg
Talco (como lubricante)	10 mg
Laurilsulfato de sodio (como tensioactivo)	5 mg
Fosfato de calcio (como agregante-diluyente)	200 mg
Carbonato de magnesio (como diluyente-aglutinante)	100 mg

**Ejemplo 4**

**[0103]**

<u>Composición farmacéutica</u>	
N-[(2-trifluorometil)bencil]-4-metoxibutiramida (ACGET61)	150 mg
Almidón de maíz (como disgregante apropiado)	100 mg
Behenato de glicerilo (como lubricante)	10 mg
Polisorbato (como tensioactivo)	10 mg
Carbonato de magnesio (como diluyente-aglutinante)	150 mg
Lactosa (como diluyente)	150 mg

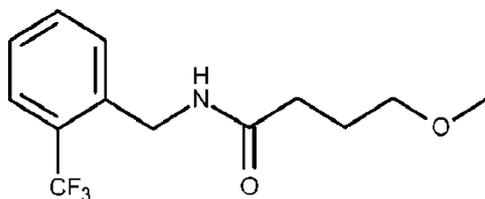
**Ejemplo 5**

**[0104]**

<u>Composición farmacéutica con recubrimiento de película/liberación modificada</u>	
N-[(2-trifluorometil)bencil]-4-metoxibutiramida (ACGET61)	500 mg
Celulosa microcristalina (como disgregante apropiado)	200 mg
Crospovidona (como agente antiagregante)	50 mg
Almidón (como diluyente-disgregante)	50 mg
Sílice coloidal (como agente secante)	10 mg
Estearato de magnesio (como lubricante)	10 mg
Hipromelosa (como agente de recubrimiento)	50 mg
Macrogol (como agente plastificante)	10 mg
Dióxido de titanio (como colorante)	10 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



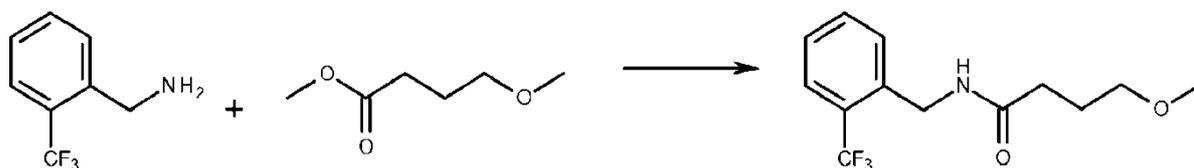
5

Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula R1 con 4-metoxibutirato de metilo de fórmula R2 según el siguiente esquema de reacción



R<sub>1</sub>

R<sub>2</sub>

Fórmula (I)

15

3. El proceso según la reivindicación 2 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador basado en NH<sub>4</sub>Cl.

20

4. El proceso según la reivindicación 3 en donde se añade NH<sub>4</sub>Cl en una cantidad de entre el 8 y el 12 % en peso con respecto al peso del reactivo R<sub>1</sub>.

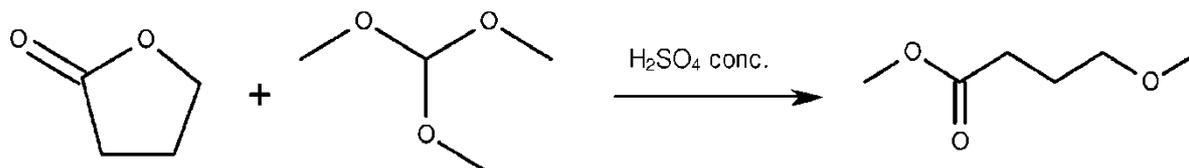
5. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en donde los reactivos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son equimolares.

25

6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 120 y 170 °C.

30

7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en donde el reactivo metil 4-metoxibutirato R2 se prepara haciendo reaccionar γ-butirolactona R3 con ortoformiato de metilo R4 en un entorno ácido, preferiblemente usando ácido sulfúrico y metanol como disolvente según el siguiente esquema de reacción:



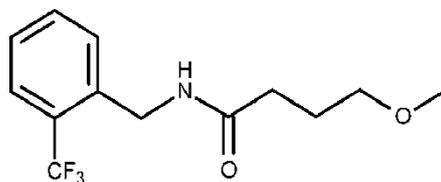
R<sub>3</sub>

R<sub>4</sub>

P

8. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

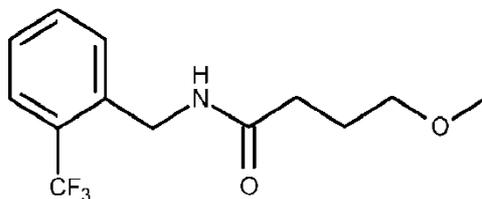
35



Fórmula (I)

para su uso como un medicamento.

9. Un compuesto que tiene fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula (I)

5

para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la drogadicción.

10 **10.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 9 en la prevención o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre catalepsia, narcolepsia, insomnio, síndrome de apnea del sueño obstructiva, depresión, ansiedad, insomnio asociado con la esquizofrenia, sedación excesiva, temblor esencial, síndrome de fatiga crónica, insomnio crónico o neuroprotección frente a sustancias perjudiciales

15 **11.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 9 en la prevención o el tratamiento del uso inapropiado del alcohol, el alcoholismo, el trastorno por el uso de alcohol.

**12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, preferiblemente en una cantidad de entre 50 y 500 mg, y un portador farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

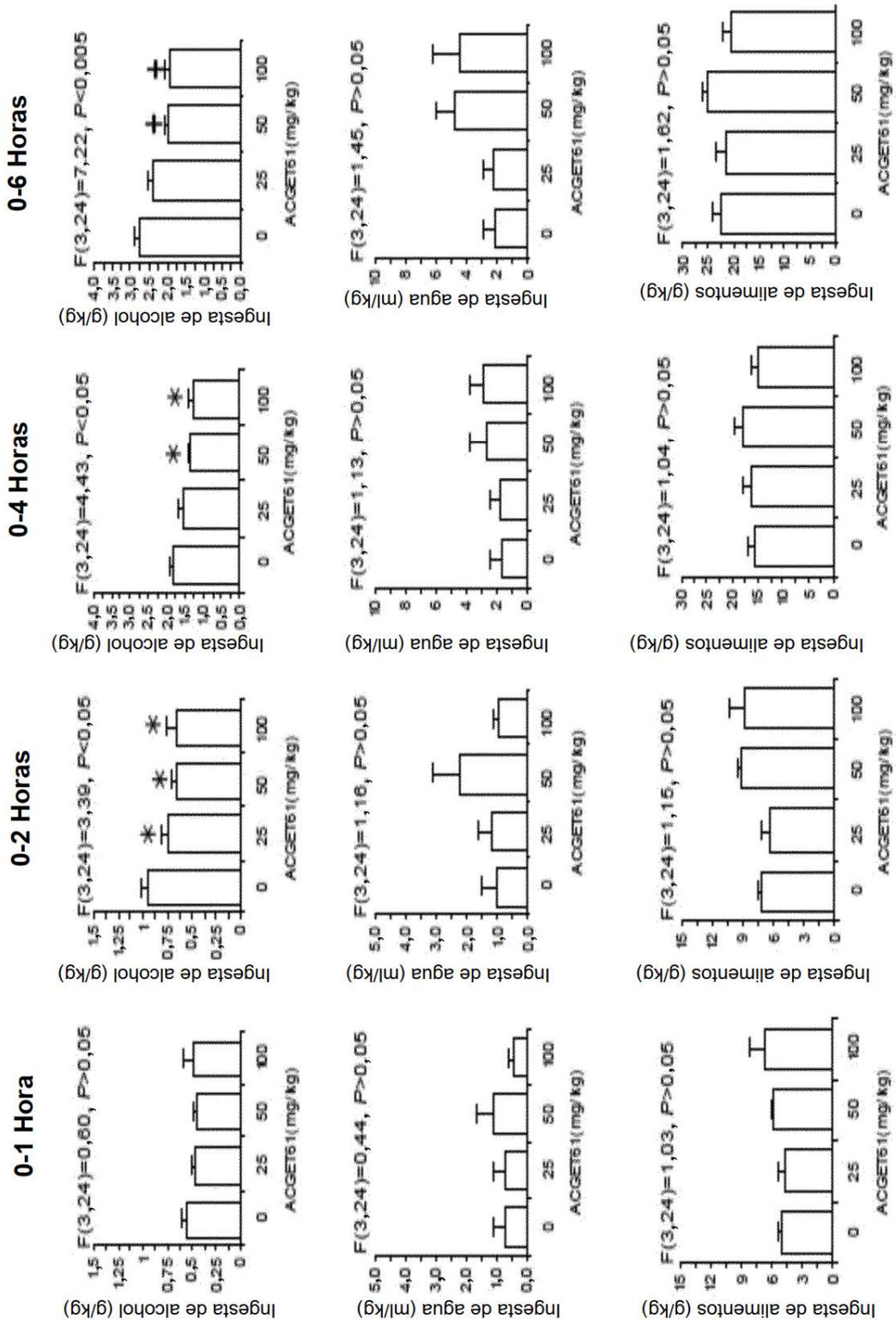
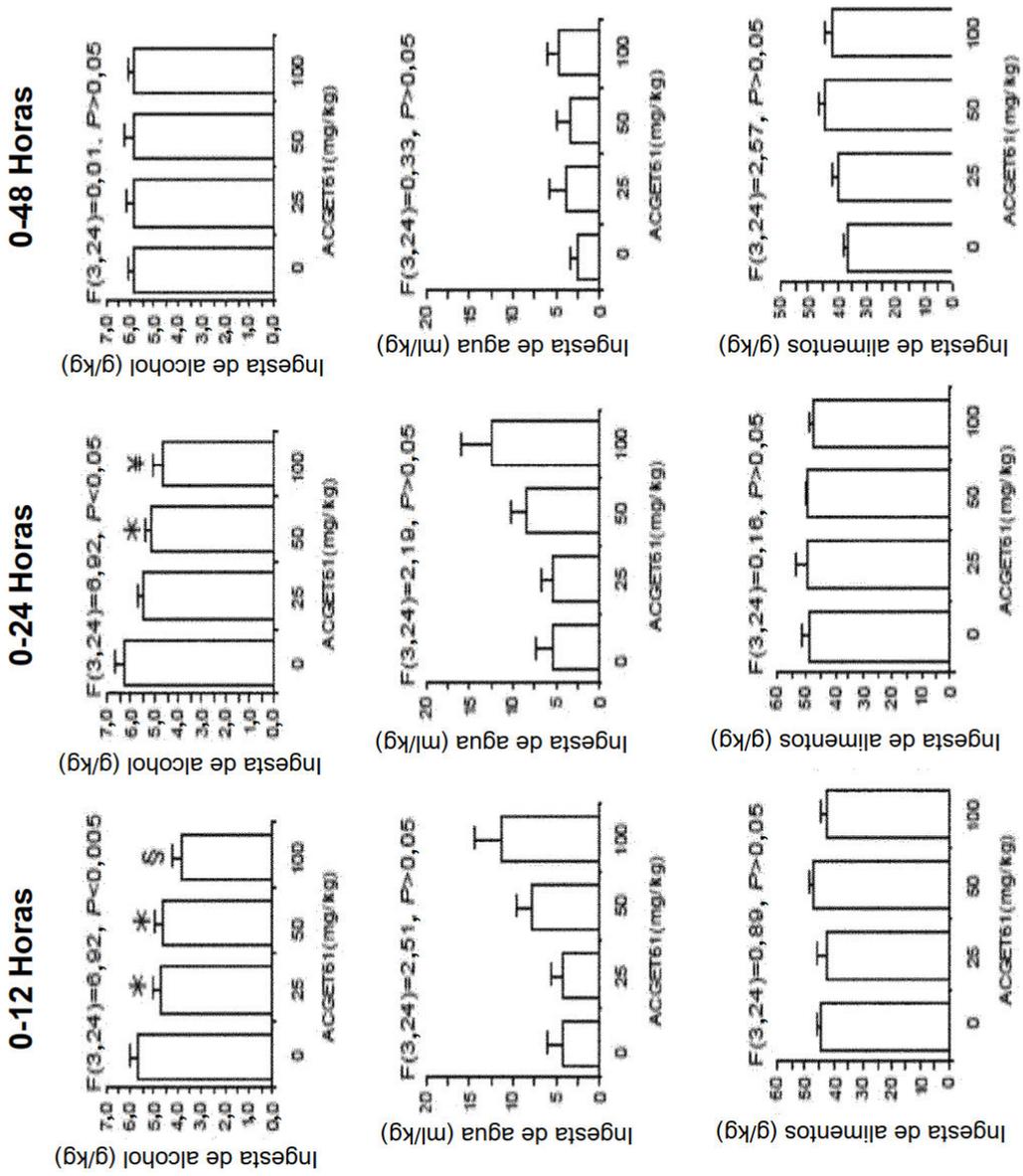


FIG. 1 continuación



Prueba de Newman-Keuls: \*, P<0,05, †, P<0,01, ‡, P<0,005, §, P<0,001 en comparación con el grupo de ratas tratado con 0 mg/kg de ACGT61

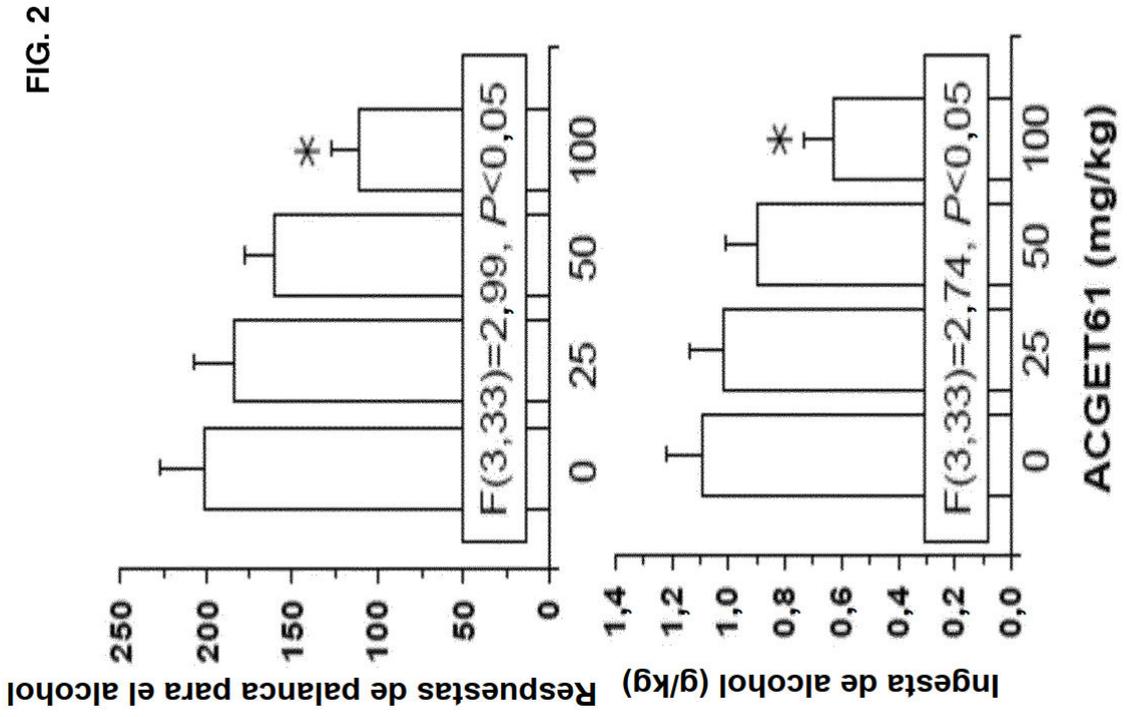
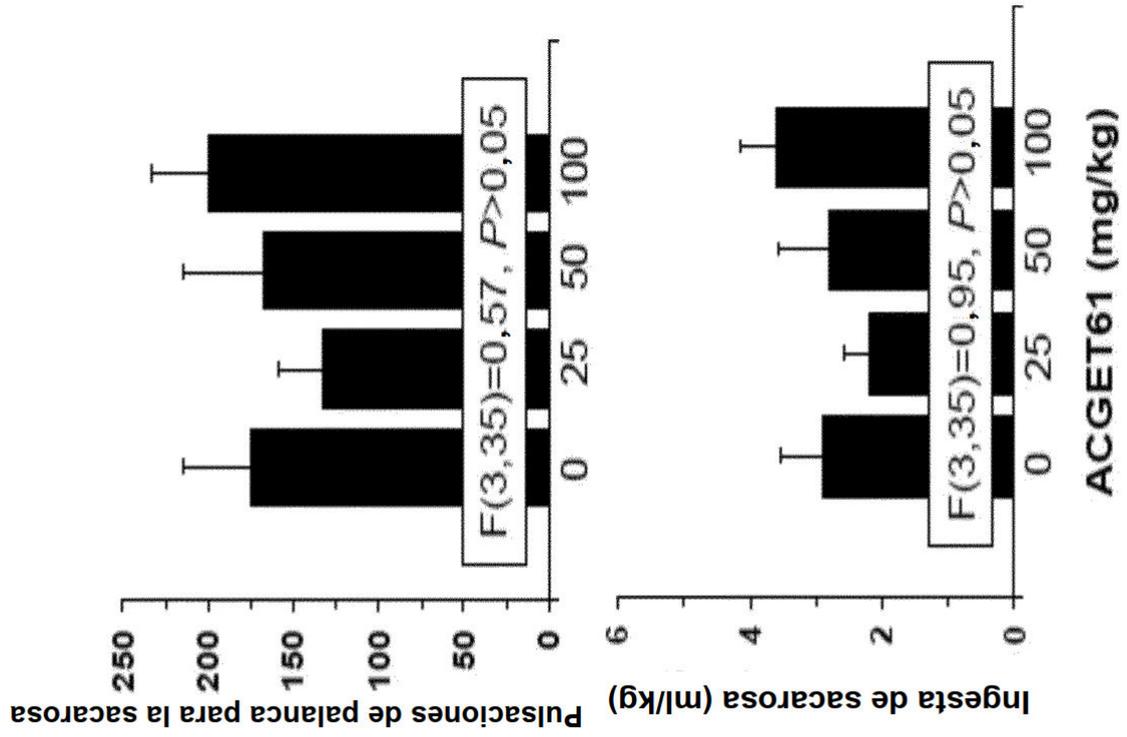


FIG. 2

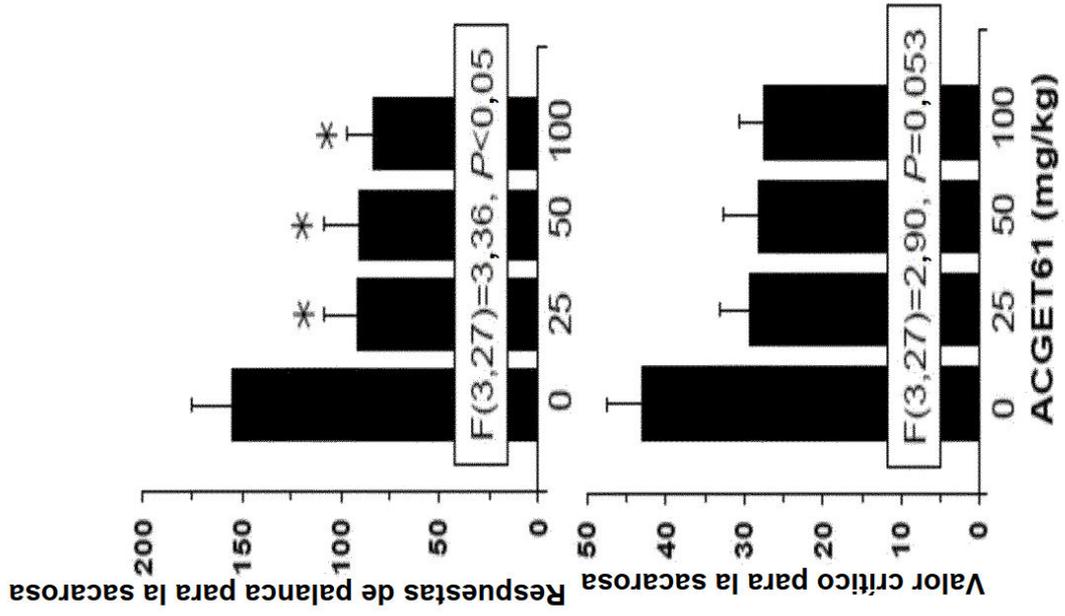


FIG. 3

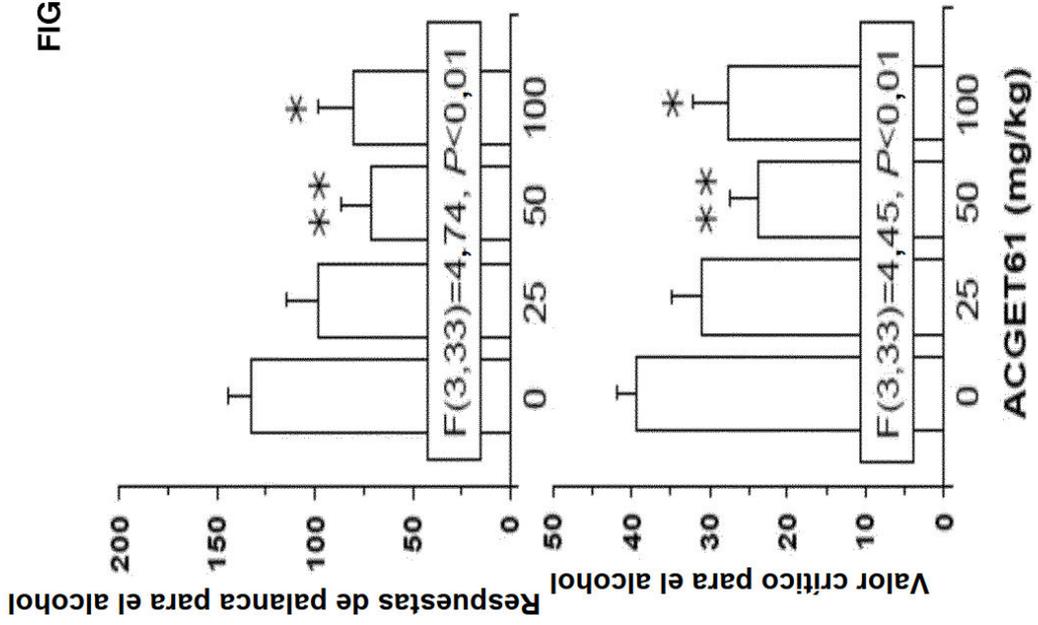


FIG. 4

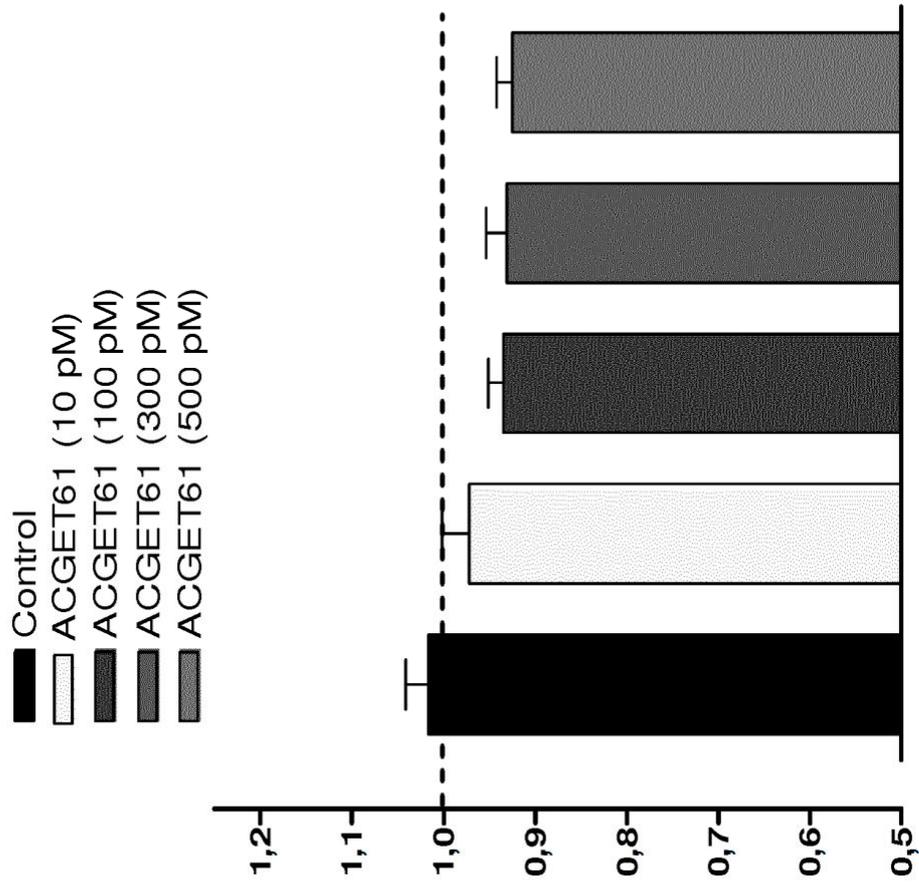


FIG. 5

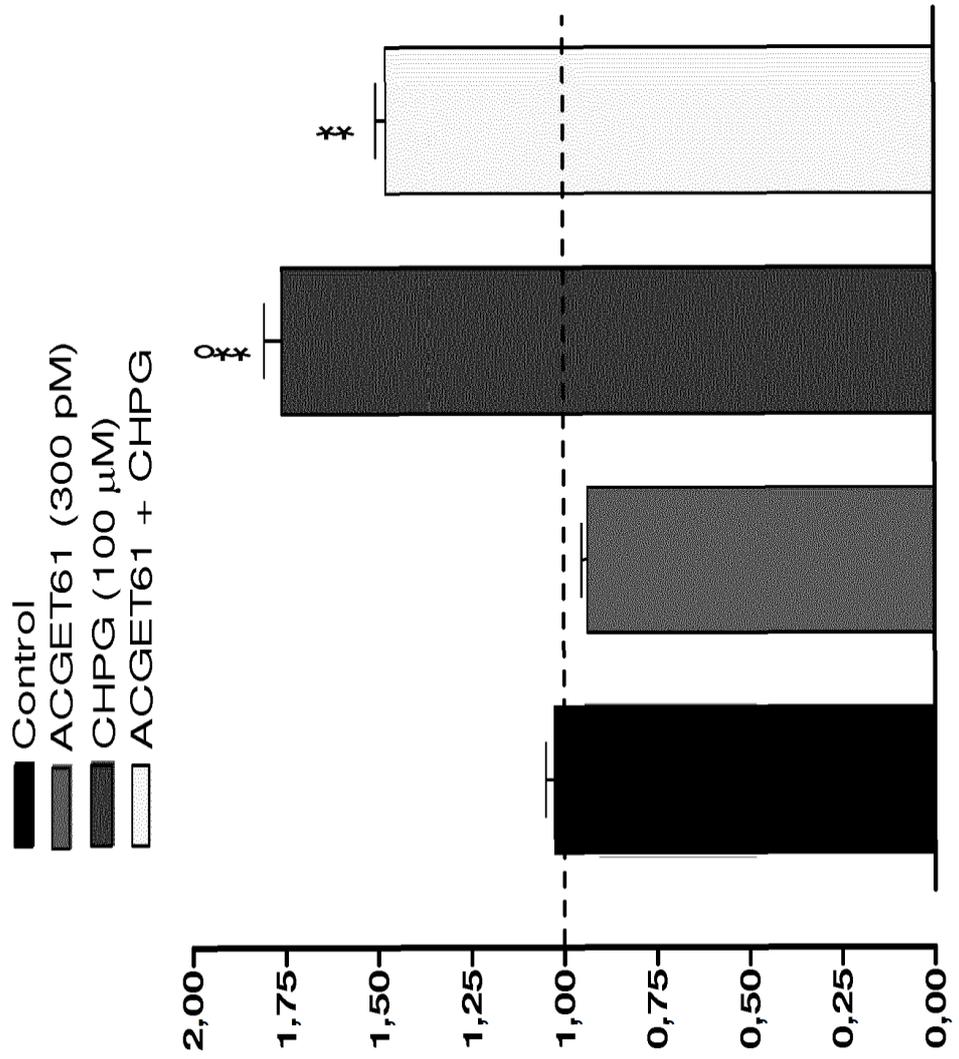


FIG. 6

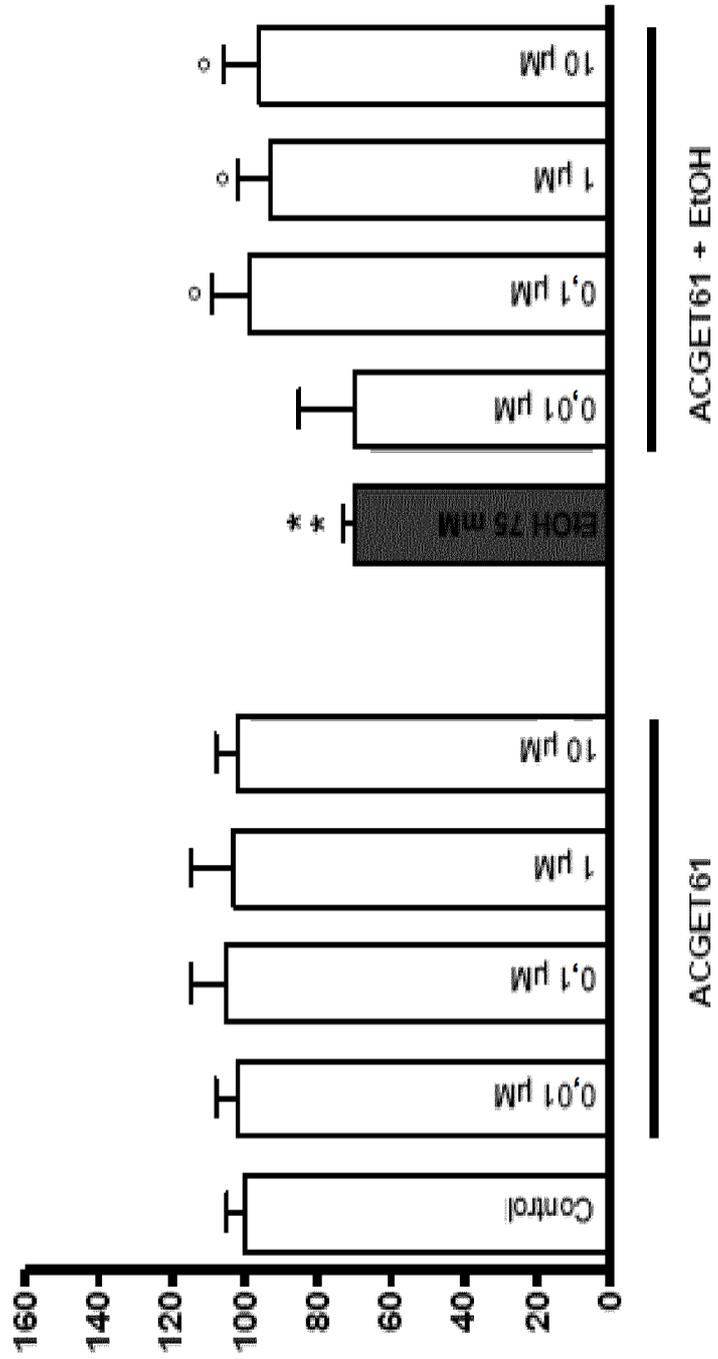


FIG. 7

