

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 448**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2014 PCT/US2014/061080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15058053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2014 E 14854586 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3057595**

54 Título: **Benzazepinas fusionadas para el tratamiento de la tartamudez**

30 Prioridad:

**18.10.2013 US 201361892841 P**

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

**12.02.2021**

73 Titular/es:

**EMALEX BIOSCIENCES, INC. (100.0%)  
330 N Wabash, Suite 3500  
Chicago, IL 60611, US**

72 Inventor/es:

**CHIPKIN, RICHARD E.**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 805 448 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

Benzazepinas fusionadas para el tratamiento de la tartamudez

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 61/892,841, presentada el 18 de Octubre de 2013. Para el propósito de cualquier solicitud de los Estados Unidos que pueda reclamar el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/892,841.

10 Campo de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento de pacientes que sufren de tartamudez, y más particularmente al tratamiento de la tartamudez con benzazepinas fusionadas.

15 Antecedentes

La Clasificación Internacional de Enfermedades 2010 (ICD-10) define la tartamudez, que también se denomina balbuceo, como "habla que se caracteriza por la repetición frecuente o prolongación de sonidos o sílabas o palabras, o por frecuentes titubeos o pausas que interrumpen el flujo rítmico del habla". La tartamudez se clasifica como un trastorno cuando perturba notablemente la fluidez del habla. Típicamente, el trastorno incluye movimientos articulatorios repetidos (*por ejemplo*, c-c-c-conversación) y/o movimientos articulatorios fijos (*por ejemplo*, mmm-mío). La interjecciones verbales (*por ejemplo*, "um" o "como") son comunes. Los signos verbales pueden acompañarse de signos no verbales, lo que incluye muecas faciales, parpadeo excesivo de los ojos, tensión muscular, movimientos extraños de la cabeza y esfuerzo para hablar. Estos comportamientos pueden ser enfoques aprendidos para minimizar la gravedad de un tartamudeo. Las personas que tartamudean a menudo experimentan angustia emocional, y la ansiedad puede provocar que eviten situaciones educativas y sociales de las que de cualquier otra manera disfrutarían y se beneficiarían.

30 Se cree que la base neurofisiológica de la tartamudez comparte algunas similitudes con otros trastornos del movimiento. Específicamente, la tartamudez puede surgir debido a una señalización anormal en uno o más de los circuitos entre la corteza, el cuerpo estriado, el globo pálido y el tálamo (el circuito cortical-estriado-pálido-tálamo o CSPT). Los modelos de circuito han implicado que el exceso de activación de dopamina aumenta los movimientos no deseados de los músculos que controlan el habla (en los receptores D1) y, por el contrario, que el bloqueo de la dopamina (en los receptores D2) promueve movimientos no deseados. Se ha informado que todos los antagonistas D2 conocidos como clozapina, olanzapina, asenapina y risperidona inducen la tartamudez (Grover y otros, 2012; Bar y otros, 2004; Yaday, 2010; Maguire y otros, 2011) y se ha informado que los agonistas de dopamina que prefieren D2 tales como el metilfenidato alivian la tartamudez (Devroey y otros, 2012).

40 No conocemos ningún tratamiento aprobado por ninguna autoridad reguladora gubernamental reconocida para el tratamiento de la tartamudez. La mayoría de los pacientes se tratan con técnicas conductuales (*ver* Blomgren, Psychol. Res. Behav Management, 6:9-19, 2013). Cuando se usa en pacientes gravemente afectados, la farmacoterapia típicamente involucra fármacos para el tratamiento de la ansiedad (*ver, por ejemplo*, Maguire y otros, J. Clin. Psychopharmacol. 30:48-56, 2010). Esto se basa en la observación de que el estrés exacerba la tartamudez y la suposición de que reducir el estrés aliviaría algunos síntomas.

50 Se dispone de varios artículos de revisión concerniente al tartamudeo. Estos incluyen: Boyd y otros, J. Clin. Psychopharmacol., 31:740-744, 2011; Ingham, y otros, J. Fluency Disord., 28:297-317, 2003; Maguire y otros, Expert Opin. Pharmacother., 5:1565-1571, 2004; Kraft y Yairi, Folia Phoniatica et Logopaedica, 64:34-47; Ashert y Wasson, Journal of American Osteopathic Association, 111:576-580; Newbury y Monaco, Neuron, 68:309-320; Prasse y Kikano, American Family Physician, 77:1271-1276, 2008; Büchel y Sommer, PLoS Biology, 2:159-163; Bothe y otros, American Journal of Speech-Language Pathology, 15:321-341, 2005; Costa y Kroll, Canadian Medical Association Journal, 162:1849-1855, 2000; y Ashert y Wasson, Journal of American Osteopathic Association, 111:576-580, 2011).

55 Resumen

La presente invención se basa, en parte, en el uso de compuestos que se unen selectivamente al receptor D1/D5 y subsecuentemente inhiben el acceso de la dopamina al receptor D1/D5 en el tratamiento de (*por ejemplo*, la mejora de) uno o más de los signos o síntomas asociados con los trastornos del circuito CSPT. En una modalidad, el signo o síntoma es la tartamudez. En consecuencia, la presente invención abarca el tratamiento de un sujeto que tartamudea o balbucea. Los métodos pueden incluir las etapas de: (a) identificar a un sujeto que necesita el tratamiento; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un antagonista del receptor D1/D5, un agonista parcial del receptor D1/D5, o una mezcla de los mismos. El sujeto puede ser un humano y puede ser de cualquier edad (*por ejemplo*, un niño pequeño de aproximadamente 2-4 años de edad; un niño mayor o un adulto joven de aproximadamente 17, 18 o 21 años de edad, o una persona mayor que tenga al menos 17, 18 o

21 años de edad). Se cree que aproximadamente el 1 % de la población mundial de todas las edades, etnias y culturas tartamudea, y los pacientes de cualquier edad o etnia pueden tratarse como se describe en la presente descripción.

5 El sujeto que necesita el tratamiento puede haberse diagnosticado como que tiene tartamudez del desarrollo, neurógena o psicógena (las dos últimas también se conocen, además, como tartamudez adquirida). La tartamudez del desarrollo generalmente se produce al comienzo de las palabras y los comportamientos secundarios no verbales pueden ser más pronunciados que con la tartamudez adquirida. La tartamudez del desarrollo se manifiesta durante el período de desarrollo extenso del habla y el lenguaje. Su inicio es usualmente gradual, se produce entre aproximadamente 3 y 8 años de edad, y puede producirse remisión espontánea dentro de aproximadamente cuatro años. En una minoría de niños, no existe una resolución o alivio espontáneo a partir de la terapia del habla, lo que los deja con un tartamudeo del desarrollo persistente que requiere una intervención posterior.

15 En otras modalidades, el sujeto que necesita el tratamiento se ha diagnosticado con tartamudez neurógena, que se desencadena por daño cerebral. Más específicamente, la tartamudez neurógena puede provocarse por una lesión traumática en la cabeza y/o el cerebro, un accidente cerebrovascular o cualquier tipo de bloqueo vascular o sangrado dentro del cerebro (*por ejemplo*, una hemorragia intracerebral), una enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, o cualquier encefalopatía. La tartamudez psicógena se caracteriza por la rápida repetición de los sonidos iniciales de una palabra, y se observa en adultos con un historial de enfermedad psicológica o trauma emocional. En consecuencia, los pacientes susceptibles de tratamiento incluyen aquellos que desarrollan un tartamudeo secundario al daño cerebral o en el contexto de una enfermedad psicológica o trauma emocional.

25 El antagonista del receptor D1/D5 puede ser ecopipam o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, profármaco, análogo estructural, metabolito o polimorfo del mismo. En el curso de esta solicitud, podemos proporcionar listas tales como esta. Debe entenderse que solo puede seleccionarse un elemento; que puede seleccionarse una combinación de elementos; y que uno o más de los elementos enumerados pueden excluirse a propósito. Por ejemplo, una formulación útil como se describe en la presente descripción puede incluir ecopipam; una sal farmacéuticamente aceptable de ecopipam; o una mezcla de ecopipam y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, cualquiera de estas alternativas puede excluir explícitamente cualquier otro elemento de la lista. Por ejemplo, una formulación útil como se describe en la presente descripción puede incluir ecopipam pero excluir un análogo estructural del mismo.

35 El compuesto administrado (*por ejemplo*, un antagonista del receptor D1/D5) puede formularse para el suministro oral (*por ejemplo*, formulado en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (*por ejemplo*, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg)). Con respecto a las dosis diarias, el compuesto administrado (*por ejemplo*, un antagonista del receptor D1/D5) puede administrarse a una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/día o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/día. La administración puede producirse una vez al día o en dosis divididas, y cualquiera de los tratamientos descritos en la presente descripción puede incluir una etapa de administrar un "segundo" tratamiento distinto para el tratamiento de la tartamudez. Por ejemplo, los métodos de la invención abarcan la administración de un compuesto como se describe en la presente descripción junto con una terapia conductual, terapia quirúrgica o terapia farmacéutica distinta.

45 La presente invención puede describirse en términos de "uso" y abarca el uso de un compuesto como se describe en la presente descripción en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tartamudez. El compuesto dentro del medicamento puede ser un antagonista del receptor D1/D5, un agonista parcial del receptor D1/D5, o una mezcla de los mismos, y la formulación específica puede ser como se describe posteriormente en la presente descripción.

50 Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción más adelante. Otras características, objetos, y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

55 Descripción detallada

La presente invención se basa, en parte, en el uso de compuestos que se unen selectivamente al receptor D1/D5 y subsecuentemente inhiben el acceso de la dopamina al receptor D1/D5 en el tratamiento de (*por ejemplo*, la mejora de) uno o más de los signos o síntomas asociados con los trastornos del circuito CSPT. En una modalidad, el signo o síntoma es la tartamudez. En consecuencia, los métodos de la invención abarcan la administración de formulaciones farmacéuticas que incluyen antagonistas selectivos de D1/D5 a un paciente que tartamudea. Como los déficits neurológicos secundarios resultan de trastornos del habla de cierta gravedad, lo que incluye la tartamudez, los presentes métodos también pueden proporcionar alivio de estos eventos aguas abajo. Los métodos terapéuticos descritos en la presente descripción pueden llevarse a cabo en relación con otras terapias, tales como terapias conductuales, farmacológicas y quirúrgicas (*por ejemplo*, en el caso de que la tartamudez surja a partir de una lesión cerebral) que se diseñan para reducir la frecuencia o la gravedad de los signos verbales y/o no verbales de la

tartamudez o para aumentar la capacidad del paciente para hacerle frente. Los métodos pueden llevarse a cabo, además, mediante el seguimiento de o en relación con pruebas genéticas. Varios estudios genéticos han identificado el vínculo con numerosos loci en todo el genoma, que abarcan aproximadamente una docena de cromosomas. Varios genes y ciertas mutaciones específicas se revisan por Kraft y Yairi (Folia Phoniatica et Logopaedica, 64:34-47, 2012; *ver también* Newbury y Monaco, Neuron, 68:309-320, 2010). La terapia o proceso acompañante también puede incluir obtención de imágenes. La obtención de imágenes neurológicas y los estudios que implican ciertos antagonistas del receptor de dopamina respaldan la teoría de un origen hiperdopaminérgico de la tartamudez. Se han llevado a cabo un serie de ensayos clínicos para la tartamudez de diversos fármacos y han mostrado grados variables de eficacia (revisado por Bothe y otros, American Journal of Speech-Language Pathology, 15:321-341, 2005). Ciertos fármacos aprobados para tratar afecciones como la epilepsia, la ansiedad y la depresión se han usado para tratar la tartamudez, pero estos fármacos a menudo tienen efectos secundarios graves que dificultan su uso a largo plazo.

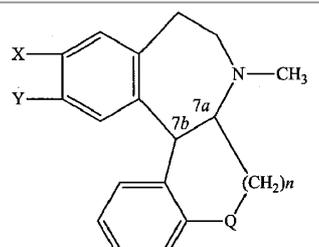
Las composiciones adecuadas para usar en los presentes métodos incluyen compuestos que se unen selectivamente al receptor D1 y/o al D5 y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Como se conoce en la técnica, la dopamina es un neurotransmisor activo dentro del sistema nervioso central, y sus receptores se han clasificado en dos familias basado en su estructura genética: la familia D1 que incluye los subtipos D1 y D5, y la familia D2 que incluye los subtipos D2, D3 y D4 (*ver, por ejemplo*, Civelli y otros, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:281-307, 1993; y Emillien y otros, Pharmacol. Therap. 84:133-156, 1999).

Aunque no existen criterios universalmente aceptados, se dice típicamente que los compuestos son selectivos para un receptor por encima de otro cuando sus afinidades de unión son diferentes al menos 100 veces. Los compuestos también se definen como agonistas o antagonistas de acuerdo con sus acciones en el receptor. Con respecto al neurotransmisor dopamina, los agonistas puros imitan completamente los efectos del neurotransmisor nativo; los antagonistas puros bloquean completamente las acciones de un agonista sin tener actividad agonista propia; y los agonistas parciales pueden exhibir acciones mixtas, que muestran cierto grado de actividad intrínseca positiva en el receptor (aunque menos de lo que se vería con el neurotransmisor nativo) a la vez que bloquean las acciones de un agonista en algunas condiciones.

Los compuestos útiles en el contexto de la presente invención incluyen antagonistas del receptor D1 puros y/o selectivos, antagonistas del receptor D5 puros y/o selectivos, antagonistas del receptor D1/D5 puros y/o selectivos, antagonistas parciales selectivos del receptor D1, agonistas parciales selectivos del receptor D5 y agonistas parciales selectivos en el receptor D1/D5. Tales compuestos pueden usarse solos o en cualquier combinación; en algunas modalidades, las composiciones pueden incluir una mezcla de dos o más de tales compuestos en cantidades iguales o desiguales.

Los compuestos pueden ajustarse a la fórmula genérica en la tabla a continuación.

TABLA I



Col. 1 Q	Col. 2 n	Col. 3 estereoquímica de H 7a y 7b	Col. 4 X	Col. 5 Y	Col. 6	Col. 7	Col. 8 CAR (MED)
					Ki (nM)		
					<sup>3</sup> H- 23390	<sup>3</sup> H- Spip	
CH <sub>2</sub>	1	cis	CH <sub>3</sub> O	OH	6450	>100 000	
CH <sub>2</sub>	1	cis	HO	CH <sub>3</sub> O	44,800	>100 000	
CH <sub>2</sub>	1	trans	CH <sub>3</sub> O	OH	23	2500	30 (po); 0,3- 1 (sc)
CH <sub>2</sub>	1	trans	HO	CH <sub>3</sub> O	2970	>100 000	

5	CH <sub>2</sub>	1	7b(S):7a(R)(+)	Cl	OH	1800	>100 000	>30 (po)
	CH <sub>2</sub>	1	7b(R):7a(S)(-)	Cl	OH	12	14,300	30 (po)
	CH <sub>2</sub>	1	cis	Cl	OH	6200	>100 000	
	CH <sub>2</sub>	1	trans	H	OH	30	3500	
10	CH <sub>2</sub>	2	trans	CH <sub>3</sub> O	OH	292	>100 000	10 (sc)
	CH <sub>2</sub>	2	trans	HO	CH <sub>3</sub> O	7730	>100 000	10 (sc)
15	CH <sub>2</sub>	1	trans	CH <sub>3</sub>	OH	119	7200	
	CH <sub>2</sub>	1	trans	Cl	NH <sub>2</sub>	70	4175	3 (po)
	O	1	trans	H	OH	121	-	
20	CH <sub>2</sub>	0	trans	Cl	OH	10	2600	

Tales compuestos se conocen en la técnica y se describen más completamente en la Patente de Estados Unidos núm. 4,973,586.

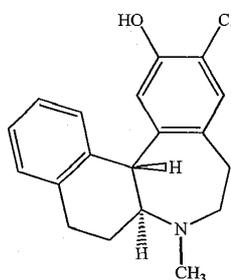
En una modalidad, el compuesto puede ser un metabolito de ecopipam u otro compuesto descrito en la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto puede ser un compuesto desmetil, tal como la forma desmetil de ecopipam, que se ha denominado en la técnica como SCH 40853.

Más específicamente, el compuesto puede ser:

- 1) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-hidroxi-3-metoxi-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 2) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-hidroxi-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 3) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 4) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-hidroxi-3,7-dimetil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 5) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-amino-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 6) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-amino-3-cloro-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 7) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-amino-3,7-dimetil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 8) 6,6a,7,8,9,13b-hexahidro-12-metoxi-7-metil[1]benzopirano[4,3-a][3]benzazepina;
- 9) 6,6a,7,8,9,13b-hexahidro-7-metil[1]benzopirano[4,3-a][3]benzazepin-12-ol;
- 10) 6,6a,7,8,9,13b-hexahidro-3-hidroxi-2-metoxi-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina;
- 11) 2-hidroxi-3-metoxi-7-metil-5,6,7,7a, 8,9,10,14b-octahidrobenzo[d]benzo[3,4]ciclohepta[1,2-b]azepina;
- 12) 3-hidroxi-2-metoxi-7-metil-5,6,7,7a, 8,9,10,14b-octahidro-benzo[d]benzo[3,4]ciclohepta[1,2-b]azepina;
- 13) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-2-hidroxi-3-cloro-7-metil-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 14) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-2-hidroxi-3-metoxi-7-metil-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 15) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-2-amino-3-cloro-7-metil-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 16) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-2-hidroxi-7-metil-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 17) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-3,7-dimetil-2-hidroxi-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 18) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-3-cloro-7-ciclopropilmetil-2-hidroxibenz[d]indeno[2,1b]azepina;

- 19) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-7-alil-3-cloro-2-hidroxi-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 20) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-7,8,8-trimetil-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 21) 5,6,7,7a,8,11b-hexahidro-3-cloro-7-metiltieno[2',3':4,5]ciclopenta[1,2-a][3]benzazepina-2-ol;
- 22) 5,6,7,7a,8,12b-hexahidro-2-hidroxi-3-cloro-benz[d]indeno[2,1-b]azepina;
- 23) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina; o
- 24) 6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-2-amino-3-trifluorometil-7-metil-5H-benzo[d]nafto[2,1b]azepina.

Como se señala en otra parte en la presente descripción, el compuesto administrado puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o un isómero trans. Un ejemplo de antagonista del receptor D1/D5 útil en los métodos de la invención es SCH39166, que se conoce, además, como PSYRX101 o ecopipam (6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina o, en forma trans, (-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-5H-benzo[d]nafto[2,1-b]azepina). Ecopipam se ajusta a la estructura:



SCH 39166

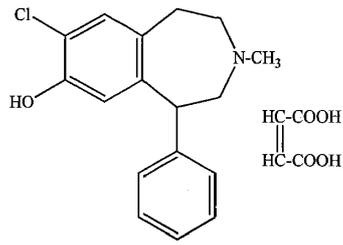
Los estudios de unión *in vitro* mediante el uso de homogeneizados de cerebro de rata muestran que el ecopipam tiene una alta afinidad por los receptores D1/D5 a bajas concentraciones (ver Chipkin y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 247:1092-1102, 1988; y McQuade y otros, J. Neurochem., 57:2001-2010, 1991). Estudios de unión adicionales frente a ligandos selectivos de D2 (<sup>3</sup>H-espiperona) mostraron que el ecopipam fue aproximadamente 1000 veces selectivo para el receptor D1 frente al receptor D2, y 100 veces selectivo frente al receptor de serotonina (frente a <sup>3</sup>H-ketanserina). Además, no se unió a concentraciones > 700 veces a ninguno de los siguientes sitios: adenosina, benzodiazepina, glutamato/AMPA/kainato, GABA, sitios muscarínicos, nicotínicos, opiáceos o alfa o beta adrenérgicos.

La activación de los receptores D1 por la dopamina y agonistas similares estimula la producción de AMP cíclico (AMPC) mediante la activación de la adenilato ciclasa. Los estudios *in vitro* sobre este segundo mensajero neuronal confirmaron que el ecopipam era un antagonista. Los estudios *in vivo* sobre conductas inducidas por agonistas de la dopamina (por ejemplo, condiciones de estímulo discriminante de agonistas D1 selectivos en ratas) mostraron igualmente que el ecopipam era un antagonista selectivo D1 en animales (Haile y otros, Eur. J. Pharmacol., 38:125-131, 2000). Para garantizar que no hubiera especificidad de especie para el perfil de unión al receptor, se evaluaron la potencia y selectividad del ecopipam mediante el uso de receptores humanos clonados. El Ecopipam se unió con alta afinidad a los receptores hD1/hD5, pero fue > 700 veces selectivo frente a los receptores hD2, hD3 y hD4. Se han conducido estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) mediante el uso de ecopipam radiomarcado en voluntarios sanos (Karlsson y otros, Psychopharmacol., 121:300-308, 1995). Los resultados mostraron una unión específica en el cerebro humano, y esa unión correspondía a la distribución conocida de los receptores D1 de dopamina.

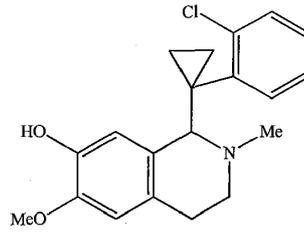
Otros antagonistas del receptor D1/D5 ilustrativos que son útiles en los presentes métodos incluyen: SCH23390 y compuestos relacionados con este, lo que incluye SCH 12679 y los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 4,477,378, documentos BTS-73-947, NNC-22-0010, JHS-271, JHS-198, JHS-136, A69024 y NNC687. Los agonistas parciales D1/D5 ilustrativos incluyen SKF38393, fenoldapam; SKF75670A; SKF 81297; SKF82958; y dinapsolina.

Las estructuras de algunos de estos compuestos se ilustran aquí:

5



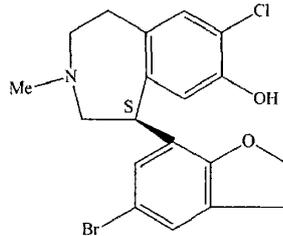
**SCH 23390**



**BTS-73-947**

10

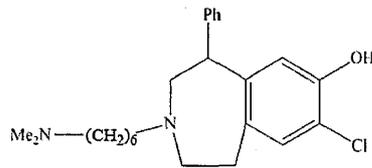
15



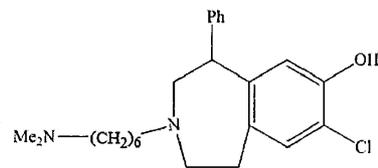
**NNC-22-0010**

20

25



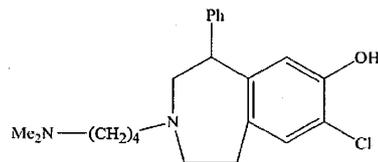
**JHS 271**



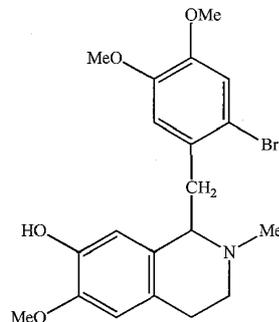
**JHS 198**

30

35



**JHS 136**

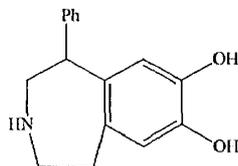


**A 69024**

40

45

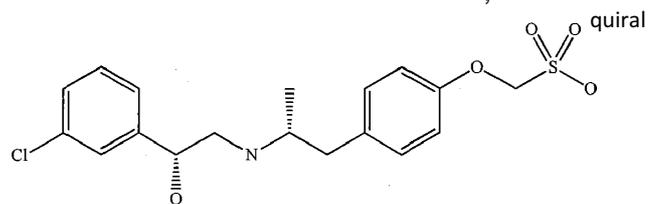
50



**SKF 58611A**

55

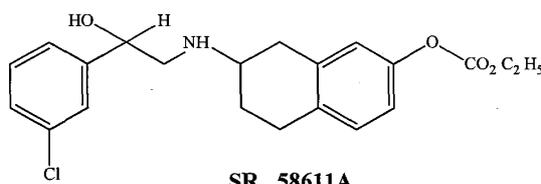
60



**BMS 196085**

y

65



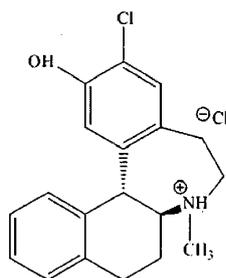
Esta invención se refiere, además, a sales farmacéuticamente aceptables, solvato, hidrato, profármaco, análogo estructural, metabolito o polimorfo de cualquiera de los compuestos anteriores, o cualesquiera otros compuestos descritos en la presente descripción.

Los nombres químicos de estos compuestos aparecen en la siguiente Tabla:

SCH 39166 (ecopipam)	(-)-trans-6,7,7a,8,9,13b-hexahidro-3-cloro-2-hidroxi-N-metil-5H-benzo[d]-nafto-[2,1-b]azepina
SCH 23390	maleato de (d)-7-cloro-8-hidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina
BTS-73-947	1-[1-(2-clorofenil)ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-hidroxi-6-metoxi-2-metil-(S)-isoquinolinol
NNC-22-0010	(+)-5-(5-bromo-2,3-dihidro-7-benzofuranil)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-3-metil-1H-3-benzazepin-7-ol
JHS-271	8-cloro-3-[6-(dimetilamino)hexil]-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol
JHS-198	8-cloro-3-[6-(dimetilamino)hexil]2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol con boranocarbonitrilo (1:1).
JHS-136	8-cloro-3-[4-(dimetilamino)butil]-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1H-3-benzazepin-7-ol
A-69024	1-[(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-metil-7-isoquinolinol

Los compuestos útiles en la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los materiales de partida están fácilmente disponibles, y se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (*es decir*, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, *etcétera*), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique de cualquier otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Por lo tanto, los antagonistas D1/D5 anteriores pueden prepararse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, un experto en la técnica podría sintetizar compuestos mediante los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 5,302,716, tales compuestos son útiles en los presentes métodos. Además, puede consultarse las Solicitudes de PCT publicadas WO 93/13073; WO 93/1702; WO 95/25102. También puede consultarse J. Med. Chem., 38(21):4284-4293, 1995. Un agonista parcial D1/D5 ilustrativo es SKF 38393, que tiene el nombre químico 2,3,4,5-tetrahidro-1-fenil-1-H-3-benzazepina-7,8-diol. Otros compuestos útiles en la presente invención son los descritos en Patente de Estados Unidos núm. 4,477,378 (ésteres de 8-hidroxi-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas sustituidas).

La base libre de ecopipam es un derivado de benzazepina que es un antagonista selectivo de la familia de receptores D1. El clorhidrato de ecopipam (SCH 39166 HCl; C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NOCl·HCl) tiene la estructura química:



SCH 39166 HCl

Los compuestos descritos en la presente descripción, lo que incluye aquellos que se ajustan a cualquier fórmula, pueden ser asimétricos (*por ejemplo*, que tiene uno o más estereocentros). Se destinan todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique de cualquier otra manera. Los presentes compuestos que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden usarse en forma mixta o aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Un compuesto útil en los métodos de la invención puede tener una configuración trans. Los métodos para preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos se conocen en la técnica. Estos métodos incluyen la resolución de mezclas racémicas y la síntesis estereoselectiva. Por ejemplo, puede llevarse a cabo una recristalización fraccionada mediante el uso de un ácido para la resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sal. Los agentes de resolución adecuados para usar en estos métodos pueden ser, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido  $\beta$ -canforsulfónico. Otros agentes de resolución útiles incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (*por ejemplo*, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano y similares. La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (*por ejemplo*, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la técnica.

Los isómeros geométricos cis y trans de los presentes compuestos se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención incluyen, además, todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", como se usa en la presente descripción con respecto a cualquier compuesto que se ajusta a uno de los antagonistas o agonistas parciales D1/D5 descritos anteriormente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras referenciadas (*por ejemplo*, representado). Todos los compuestos, y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en forma solvatada o hidratada. En algunas modalidades, los compuestos de la invención (independientemente de la forma; *por ejemplo*, sales) están "sustancialmente aislados", lo que significa que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 % o al menos aproximadamente 99 %, en peso, de un compuesto de la invención. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

Como se indicó, los presentes métodos pueden llevarse a cabo mediante el uso de "sales farmacéuticamente aceptables", un término que generalmente se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor se modifica mediante la conversión de un resto ácido o base existente en su forma de sal. "Farmacéuticamente aceptable" generalmente abarca aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, proporcional con una relación beneficio:riesgo razonable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables útiles en los métodos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente

aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y el Journal of Pharmaceutical Science, 66:2, 1977.

Además de, o en lugar de, clorhidrato de ecopipam, la base libre de ecopipam puede estar en la forma de otra sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, trifluoroacético y similares.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción son útiles generalmente y diversamente para el tratamiento de la tartamudez, que también se denomina diversamente balbuceo. Los presentes compuestos y composiciones también pueden administrarse para el tratamiento de la tartamudez inducida como un efecto secundario de un tratamiento; tartamudez asociada con el autismo; y tartamudez como resultado de otra enfermedad o afección, tal como un trastorno esporádico, genético o neurodegenerativo.

En otras modalidades, los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción son útiles en el tratamiento de los trastornos del habla y del lenguaje lo que incluye trastorno del lenguaje expresivo, trastorno del lenguaje receptivo-expresivo mixto, trastorno fonológico y trastorno de comunicación no especificado de otra manera (DSM-IV). En cualquier trastorno dado, puede haber una producción deteriorada del habla fluida y comprensible, un trastorno fonológico o dispraxia verbal del desarrollo, en la que la coordinación y el control motor de los órganos del habla están comprometidos, o problemas con la morfología, sintaxis, semántica o pragmática. El término trastorno específico del lenguaje (SLI) se usa a menudo como un término general para el trastorno del lenguaje expresivo, el trastorno del lenguaje receptivo-expresivo mixto y, a veces, el trastorno fonológico. Los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción pueden usarse para aliviar estos trastornos.

Los pacientes diagnosticados con síndrome de Tourette pueden excluirse explícitamente de los presentes métodos.

Los sujetos se tratan eficazmente siempre que se produce un resultado clínicamente beneficioso. Esto puede significar, por ejemplo, una resolución completa o marcada de los síntomas de un trastorno, una disminución en la frecuencia, gravedad y/o duración de los síntomas, o un retardo de la progresión del trastorno. Por lo tanto, un tratamiento eficaz de los trastornos de la tartamudez podría manifestarse como una disminución en el número, duración, frecuencia y/o intensidad de las repeticiones, prolongaciones, vacilaciones e interrupciones en el flujo del habla observado en el sujeto. Preferentemente, no existe toxicidad significativa en el paciente. El nivel de toxicidad, si lo hay, puede determinarse mediante la evaluación de los síntomas clínicos de un paciente antes y después de administrar una cantidad conocida de una composición particular.

Cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción puede incluir una etapa de identificar un sujeto (*por ejemplo*, un paciente y, más específicamente, un paciente humano) que tiene un trastorno de tartamudez. Después del diagnóstico o junto con las pruebas de diagnóstico, los métodos pueden incluir después la etapa de proporcionar al sujeto un compuesto o composición descrito en la presente descripción. "Proporcionar" el compuesto o composición abarca una administración directa (*por ejemplo*, una persona que lleva a la práctica el método puede administrar directamente el compuesto o la composición al paciente) así como también la administración indirecta (*por ejemplo*, una persona que lleva a la práctica el método puede darle al paciente una composición que después este se autoadministra; una persona que lleva a la práctica el método puede darle al paciente una receta para una composición, que después el paciente prepara y se autoadministra). Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición es una cantidad que resulta en una resolución marcada de los síntomas del paciente; una disminución en la frecuencia, gravedad o duración de sus síntomas; o un retardo de la progresión del trastorno. Cualquiera de los presentes métodos también puede incluir una etapa de monitorización del paciente (mediante examen físico y/o entrevista) para ayudar a optimizar la dosificación y la programación, así como también para ayudar a predecir y optimizar el resultado.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden aplicarse tanto a sujetos pediátricos como a adultos.

Independientemente de su fuente original o la forma en que se obtienen, los compuestos de la invención pueden formularse de acuerdo con su uso. Por ejemplo, los compuestos pueden formularse dentro de composiciones para administración a un paciente (*es decir*, formulado como composiciones farmacéuticas). Estas composiciones pueden

prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de rutas. La administración puede ser tópica (lo que incluye oftálmica u ocular (*por ejemplo*, a través de gotas para los ojos) y a las membranas mucosas (*es decir*, transmucosa) lo que incluye el suministro bucal, intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (*por ejemplo*, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye mediante nebulizador), intranasal, epidérmica (y transdérmica), ocular u oral. Si bien se prefiere la administración oral por su conveniencia, también pueden usarse formulaciones parenterales, y tales formulaciones pueden administrarse por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular (*por ejemplo*, mediante inyección o infusión). Como los receptores dopaminérgicos dentro del cerebro son tomados como objetivo, también se contempla la administración intracraneal (*por ejemplo*, intratecal o intraventricular) y está dentro del alcance de los presentes métodos. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Por lo tanto, las formulaciones incluyen formulaciones de depósito, lo que incluye aquellas que permiten la liberación lenta. Para la administración por una variedad de rutas, los compuestos descritos en la presente descripción pueden asociarse con nano o micropartículas. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos, polvos y similares. Los portadores farmacéuticos convencionales, acuosos, polvos o bases aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o convenientes.

Las composiciones farmacéuticas útiles en los presentes métodos pueden incluir un ingrediente activo (uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción) en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al producir composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, comprimido, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (*por ejemplo*, solución salina normal o una solución salina tamponada, tal como solución salina tamponada con fosfato) que actúa como un vehículo, portador, o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de cápsulas (*por ejemplo*, cápsulas de gelatina blanda o dura), comprimidos, píldoras, polvos (*por ejemplo*, polvos empaquetados estériles), grageas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones (*por ejemplo*, soluciones inyectables estériles), supositorios, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido) o ungüentos. Estas formas pueden contener, por ejemplo, hasta aproximadamente 10 % en peso del compuesto activo. En otras modalidades, estas formas pueden contener al menos o más del 10 % en peso del compuesto activo (*por ejemplo*, al menos o aproximadamente 15 %, 20 %, 25 %, 35 % o 50 % en peso del compuesto activo). Como se conoce en la técnica, el tipo de diluyente puede variar en dependencia de la ruta de administración prevista. Las composiciones resultantes pueden incluir agentes adicionales, tales como colorantes, saborizantes o un conservante. Los compuestos también pueden aplicarse a o contenerse dentro de un dispositivo de suministro de fármacos, tal como una bomba o parche. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en una mezcla en presencia de un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona en base al modo y la ruta de administración. Los excipientes farmacéuticos adecuados, así como también los requisitos indispensables farmacéuticos para su uso en formulaciones farmacéuticas, se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (E. W. Martin), un texto de referencia bien conocido en este campo, y en la USP/NF (Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional). Otras fuentes también están disponibles para un experto en la técnica. Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble en agua, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de malla 200 para mejorar la disolución. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, *por ejemplo*, aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metil celulosa y otros derivados de la celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente uno o más de: un agente lubricante tal como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; un agente conservante tal como metil y propilhidroxi-benzoatos; un agente edulcorante; y un agente aromatizante. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse a fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosificación contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden formularse con una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg; de

aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo.

El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme a lo largo de la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las formulaciones orales (*por ejemplo*, comprimidos, píldoras o cápsulas) pueden recubrirse o combinarse de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la formulación oral puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, donde este último está en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase en la liberación. Otros ejemplos de formas de dosificación de liberación modificada incluyen comprimidos de matriz, con o sin recubrimiento adicional; gránulos o perlas en una cápsula, donde los gránulos o perlas se formulan con o sin excipientes o recubrimientos modificadores de la liberación; cápsulas recubiertas; bombas osmóticas, con o sin recubrimientos adicionales; y así sucesivamente. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, lo que incluye un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados o no saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Las suspensiones orales también pueden formularse en vehículos no acuosos miscibles en agua, tales como propilenglicol o glicerina. Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. En algunas modalidades, las composiciones se administran por la ruta oral o respiratoria nasal para efecto sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes y después respirarse directamente desde un dispositivo de nebulización. En situaciones más extremas, el dispositivo de nebulización puede conectarse a una máscara facial, tienda facial o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las formulaciones para suministro oral y nasal pueden incluir composiciones en solución, suspensión o en polvo.

Cualquiera de las composiciones puede esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual o liofilizarse. La preparación liofilizada puede combinarse después con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará típicamente entre aproximadamente 3 y 11 (*por ejemplo*, entre aproximadamente 5 a 9; entre aproximadamente 6 a 7; o entre aproximadamente 7 a 8). Se debe entender que el uso de ciertos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores podría resultar en la formación de sales farmacéuticas.

La proporción o concentración de los compuestos de la invención en una composición farmacéutica puede variar en dependencia de un número de factores, lo que incluye la dosis, características químicas (*por ejemplo*, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para la administración parenteral. Por "aproximadamente" queremos decir dentro del 10 %, más o menos, del valor especificado.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la naturaleza de la formulación, la forma y/o ruta de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente (lo que incluye, por ejemplo, tamaño, peso, área de superficie, edad y sexo, y otros fármacos que se administran), y el juicio del médico tratante. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo

de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, la dosis puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg o cualquier intervalo entre cualesquiera dos de las dosis mencionadas. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Las variaciones en estos niveles de dosificación pueden ajustarse mediante el uso de rutinas empíricas estándar para la optimización, como se entiende bien en la técnica. Las administraciones pueden ser únicas o múltiples (*por ejemplo*, una dosis para un paciente puede ser de 2 a 3, o 4, 6, 8, 10, 20, 50, 100, 150 o más veces que la dosis para otro paciente). La encapsulación de los compuestos en un vehículo de suministro adecuado (*por ejemplo*, nano o micropartículas poliméricas o dispositivos implantables) puede aumentar la eficiencia del suministro.

La frecuencia de administración puede variar e incluye dosis únicas o múltiples por día. Las composiciones también pueden tomarse según sea necesario ("dosificación PRN"). La duración del tratamiento con cualquier composición proporcionada en la presente descripción puede ser cualquier lapso de tiempo desde tan corto como un día hasta tan largo como el tiempo de vida del huésped (*por ejemplo*, muchos años). Por ejemplo, un compuesto puede administrarse una vez al día, una vez a la semana (durante, por ejemplo, de 4 semanas a muchos meses o años); una vez al mes (durante, por ejemplo, de tres a doce meses o durante muchos años); o una vez al año por un período de cinco años, diez años o más. También se observa que la frecuencia del tratamiento puede ser variable. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden administrarse una vez (o dos, tres veces, etcétera) diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente.

Las composiciones pueden administrarse, además, junto con otros tratamientos, lo que incluye terapias no farmacológicas, terapias farmacológicas y tratamientos quirúrgicos. Las terapias no farmacológicas ilustrativas incluyen apoyo y modificaciones ambientales, la identificación y prevención de desencadenantes y la terapia cognitiva conductual. Las terapias farmacológicas incluyen agonistas  $\alpha_2$ adrenérgicos, *por ejemplo*, lo que incluye pero no se limita a, clonidina y guanfacina; fármacos que bloquean el receptor de dopamina, *por ejemplo*, lo que incluye pero no se limita a, haloperidol, pimozida, flufenazina, olanzapina, risperidona; fármacos que agotan la dopamina, *por ejemplo*, lo que incluye, pero no se limitan a, tetrabenazina; antiepilépticos, *por ejemplo*, lo que incluye, pero no se limitan a, topiramato; e inyecciones de toxina botulínica. También pueden usarse tratamientos quirúrgicos, *por ejemplo*, estimulación cerebral profunda. La administración simultánea de dos o más agentes terapéuticos no requiere que los agentes se administren al mismo tiempo o por la misma ruta, siempre que exista una superposición en el periodo de tiempo durante el cual los agentes ejercen su efecto terapéutico. Se contempla la administración simultánea o secuencial, así como la administración en diferentes días o semanas.

Las composiciones para el tratamiento de la tartamudez también pueden administrarse junto con (*es decir*, además de) un tratamiento para una afección tal como ADHD, depresión, trastorno de la alimentación o el sueño, u OCD, si estas afecciones están presentes en un paciente determinado. Los agentes terapéuticos útiles para el ADHD incluyen, pero no se limitan a, estimulantes tales como el metilfenidato y no estimulantes tales como la atomoxetina. Los agentes terapéuticos útiles para la depresión y el OCD incluyen, pero no se limitan a, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), SSRI mixtos (*por ejemplo*, venlafaxina), inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos atípicos como los inhibidores de la recaptación de dopamina (*por ejemplo*, bupropión). Los agentes terapéuticos útiles para los trastornos del sueño incluyen todos los barbitúricos, todas las benzodiazepinas y otros hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos (*por ejemplo*, zolpidem, eszopiclona, zopliclona) y todos los antihistamínicos sedantes.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción pueden combinarse con uno o más antipsicóticos como olanzapina o haloperidol (Shaygannejad y otros, Int J Prev Med. 4 (Supl 2):S270-273). En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse, además, con uno o más de otros agentes que bloquean el neurotransmisor inhibidor, la dopamina, lo que incluye, pero no se limita a, acepromacina, amisulprida, amoxapina, azaperona, benperidol, bromocriptina, bromoprida, butaclamol, clomipramina (suave), clorpromazina, clorprotixeno, clopentixol, clozapina, domperidona, droperidol, eticloprida, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, hidroxicina, iodobenzamida, loxapina, mesoridazina, levomepromazina, metoclopramida, nafadotrida, nemonaprida, olanzapina, penfluridol, perazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, promazina, quetiapina, racloprida, remoxiprida, risperidona, ropinirol, espiperona, espiroaxtrina, estefolidina, sulpirida, sultoprida, tetrahidropalmatina, tietilperazina, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, trifluoperazina, trifluoperidol, triflupromazina y ziprasidona.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con una o más benzodiazepinas o un modulador del ácido  $\gamma$ -aminobutírico no benzodiazepínico, lo que incluye, pero no se limita a, barbitúricos, benzodiazepinas, carisoprodol, hidrato de cloral, etacualona, etomidato, glutetimida, kava, metacualona, muscimol, esteroides neuroactivos, fármacos Z, propofol, scullcap, valeriana, teanina, anestésicos volátiles/inhalados, bicuculina, cicutoxina, flumazenilo, furosemida, gabazina, oenantotoxina, picrotoxina, Ro15-4513, tujona, baclofeno, GBL, propofol, GHB, fenibut, faclofen, saclofen, deramciclano, hiperforina, tiagabina, gabaculina, fenezlina, valproato, vigabatrina, bálsamo de limón, pregabalina, gabapentina, GABA (propio), L-glutamina, picamilona, progabida y una ciclopirlolona como la pagoclona.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con una o más benzodiazepinas, lo que incluye, pero no se limita a, adinazolam, alprazolam, clordiazepóxido, climazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, loprazolam, lormetazepam, lorazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, temazepam y triazolam.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con una o más no benzodiazepinas. Las no benzodiazepinas adecuadas son imidazopiridinas, lo que incluye, pero no se limita a, zolpidem, alpidem, necopidem y saripidem, pirazolopirimidinas, lo que incluye, pero no se limita a, zaleplon, divaplon, fasiplon, indiplon, lorediplon, ocinaplon, panadiplon y taniplon, ciclopirononas, lo que incluye, pero no se limita a, eszopiclona, zopiclona, pagoclone, pazinaclona, suproclona y suriclona,  $\beta$ -carbolinas, lo que incluye, pero no se limita a, abecarnilo, gedocarnilo y ZK-93423 y otros fármacos, lo que incluye, pero no se limita a, CGS-9896, CGS-20625, CL-218,872, ELB-139, GBLD-345, L-838,417, NS-2664, NS-2710, piperqualina, RWJ-51204, SB-205,384, SL-651,498, SX-3228, TP-003, TP-13, TPA-023 y Y-23684.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más fármacos antidepresivos lo que incluye, pero no se limita a, uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), moduladores y estimuladores de la serotonina (SMS), inhibidores de la recaptación y antagonistas de la serotonina (SARI), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), antidepresivos tricíclicos (TCA), antidepresivos tetracíclicos (TeCA) e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO).

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo que incluye, pero no se limita a, alaproclato, citalopram, dapoxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, indalpina, omiloxetina, panuramina, paroxetina, pirandamina, RTI-353, sertralina y zimelidina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más metabolitos activos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo que incluye, pero no se limita a, desmetilcitalopram, desmetilsertralina, didesmetilcitalopram y seproxetina ((S)-norfluoxetina). En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina y ligandos del receptor de serotonina combinados, lo que incluye, pero no se limita a, cianopramina, litoxetina, lubazodona, SB-649,915, trazodona, vilazodona y vortioxetina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más de otros fármacos con actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina, lo que incluye, pero no se limita a, 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP, delucemina, mesembrenona, mesembrina, metoxetamina, roxindol, dextrometorfano, dimenhidrinato, difenhidramina, ketamina, mepiramina/pirilamina, metadona y propoxifeno.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), lo que incluye, pero no se limita a, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran, tofenacina y venlafaxina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más moduladores y estimuladores de la serotonina (SMS), lo que incluye, pero no se limita a, vilazodona y vortioxetina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la recaptación y antagonistas de la serotonina (IRAG), lo que incluye, pero no se limita a, etoperidona, trazodona y nefazodona.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), lo que incluye, pero no se limita a, reboxetina, viloxazina y atomoxetina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más antidepresivos tricíclicos (TCA), lo que incluye, pero no se limita a, amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, melitracen, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, opipramol, tianeptina y amineptina. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más antidepresivos tetracíclicos (TeCA), lo que incluye, pero no se limita a, amoxapina, maprotilina, mianserina, mirtazapina, setiptilina y mianserina.

En algunas modalidades, una o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), lo que incluye, pero no se limita a, benmoxina, caroxazona, eprobemida, hidracarbazina, isocarboxazida, iproclozida, iproniazida, isoniazida, ladostigil, mebanazina, metralindol, minaprina, moclobemida, nialamida, octamoxina, fenelzina, feniprazina, fenoxipropazina, pirlindol, pivalilbenzhidrazina, pivhidrazina, procarbazona, rasagilina, safrazina, selegilina, tranilcipromina y toloxatona.

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más fármacos contra la ansiedad, lo que incluye, pero no se limita a, afobazol, azapironas, como buspirona y tandospirona, batbetuates, bromantano, emoxipina, hidroxizina, mebicar, pregabalina, selank, validol, betabloqueantes BNC210, CL-218,872, L-838,417, SL-651,498, S32212 y PH94B. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más tratamientos a base de hierbas, lo que incluye, pero no se limita a, *Garcinia indica* (Kokum), *Scutellaria lateriflora*, *Coriandrum sativum* (Cilantro) *Salvia elegans* (Salvia de piña) y Cannabidiol (un cannabinoide que se encuentra en la marihuana).

En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (COMT), lo que incluye, pero no se limita a, entacapona, tolcapona y nitecapona. En algunas modalidades, una cualquiera o más de las benzazepinas fusionadas como se describe y ejemplifica en la presente descripción puede combinarse con uno o más inhibidores del transportador de monoamina vesicular-2 (VMAT-2), lo que incluye, pero no se limita a, dihidrotetrabenazina (DTBZ), GZ-793A, ketanserina, lobelina, pramipexol, reserpina y tetrabenazina.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción pueden empaquetarse en contenedores adecuados junto con información e instrucciones de uso (*por ejemplo*, una etiqueta, otro material impreso o información transmitida por otros medios (*por ejemplo*, audio o medios visuales) como una terapia para tratar un trastorno de tartamudez. En consecuencia, los productos empaquetados (*por ejemplo*, contenedores estériles que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción y empaquetados para almacenamiento, envío o venta a concentraciones concentradas o listas para usar) y kits, lo que incluye al menos un compuesto de la invención e instrucciones de uso como se describe en la presente descripción, también están dentro del alcance de la invención. Un producto puede incluir un contenedor (*por ejemplo*, un vial, frasco, botella, bolsa o similar) que contiene uno o más compuestos de la invención. Además, un artículo de fabricación puede incluir adicionalmente, por ejemplo, materiales de empaque, instrucciones de uso, jeringas, tampones u otros reactivos de control para tratar o monitorear la afección para la que se requiere profilaxis o tratamiento. Las instrucciones de uso pueden asociarse con el contenedor (*por ejemplo*, fijadas al contenedor) y pueden describir la manera en que el compuesto en este debe administrarse (*por ejemplo*, la frecuencia y ruta de administración), indicaciones para ello y otros usos. Los compuestos pueden estar listos para la administración (*por ejemplo*, presente en unidades de dosis apropiadas), y pueden incluir un adyuvante, portador u otro diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente. Alternativamente, los compuestos pueden proporcionarse en una forma concentrada con un diluyente e instrucciones para la dilución.

Para mayor claridad y para obviar una descripción excesivamente larga, se describen ciertas características de la invención en el contexto de modalidades separadas. Los inventores pretenden, y un experto en la técnica apreciará, que una característica descrita en el contexto de una modalidad puede incluirse en otra modalidad, además de o en lugar de, la(s) característica(s) particular(es) descrita(s) allí. En otras palabras, las características descritas en modalidades separadas también pueden usarse en combinación en una única modalidad que es distinta de las establecidas específicamente en la presente descripción. Por lo tanto, diversas características de la invención que se describen en el contexto de una sola modalidad, con el propósito de brevedad razonable, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

## EJEMPLOS

### ***Ejemplo 1: seguridad, tolerabilidad y actividad del ecopipam en pacientes adultos.***

Se llevó a cabo un programa clínico para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y actividad del ecopipam en pacientes adultos con síndrome de Tourette. Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado en 25 a 30 sujetos para evaluar la actividad y la seguridad del ecopipam en sujetos con ST. Los sujetos elegibles se iniciaron en un período de tratamiento de 8 semanas con ecopipam y se vieron en la clínica cada dos semanas (con contactos telefónicos en las semanas alternas). La evaluación se realizó en cada visita. Se realizó una visita de seguimiento a través de teléfono en la semana 10 para registrar cualesquiera eventos adversos. El ecopipam se administró diariamente antes de acostarse a 50 mg/día durante la semana 1 y la semana 2 y a 100 mg/día durante las semanas 3-8. Este régimen de tratamiento está dentro del alcance de la presente invención; las composiciones y diversas formulaciones descritas en la presente descripción pueden administrarse como se describe en este Ejemplo.

Las características demográficas de la población de estudio fueron las siguientes: ochenta y tres por ciento de los sujetos eran masculinos (15 de 18); quince eran caucásicos, dos afroamericanos y uno era asiático/isleño del Pacífico. Todos los sujetos informaron al menos un evento adverso (AE). No hubo eventos adversos graves (*es decir*, que requiere intervención médica; AE). Cuatro pacientes informaron AE que se clasificaron como graves e incluyeron los siguientes: sedación, insomnio, disminución del apetito, hipersensibilidad, sudores fríos y sensación de nerviosismo. Los siguientes AE se clasificaron de leves a moderados y se informaron en más de tres sujetos: fatiga, insomnio, náuseas, sedación, dolor de cabeza, inquietud, ansiedad, espasmos musculares, disforia y desvelo. Estos efectos secundarios son similares a los observados en otros estudios con ecopipam y no fueron inesperados.

Se observaron cambios esporádicos en las pruebas de laboratorio, pero ninguno fue de significación clínica. Igualmente, no hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales.

**Ejemplo 2: Ensayo clínico aleatorizado, doble enmascaramiento, controlado por placebo para la tartamudez**

Los resultados se obtienen de un ensayo clínico aleatorizado, doble enmascaramiento, controlado por placebo para la tartamudez, como se describe más abajo.

Pacientes: Los sujetos sanos (según lo demuestran el examen físico, los signos vitales y los análisis de sangre/orina) entre las edades de 7 y 60 años con tartamudez moderada a grave de ambos sexos se incluyen como sujetos en el estudio. Los criterios de exclusión serán (1) historial reciente de enfermedad cardiovascular, renal o respiratoria significativa; o (2) tener signos de depresión activa u otra enfermedad mental grave. Todos los sujetos deben firmar un formulario de consentimiento informado o tener uno firmado por el paciente o un padre/tutor.

Visita de selección (Día -28 al día -14): En la visita de selección, se realizarán los siguientes análisis de seguridad: examen del historial médico, Escala Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio (C-SSRS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI), signos vitales, examen físico y pruebas de laboratorio de la función hepática y renal, análisis de orina, análisis de drogas y prueba de embarazo en orina (solo para mujeres en edad fértil).

Las clasificaciones incluirán una grabación de video/audio de mediciones de tartamudez objetivas (porcentaje de sílabas tartamudeadas durante la conversación, porcentaje de sílabas tartamudeadas durante la lectura en voz alta y la duración de los eventos de tartamudeo) para evaluar la fluidez del individuo a través del Instrumento de Gravedad de la Tartamudez-Versión IV (SSI-IV). Esta es una escala de clasificación validada que incluye hablar con otro individuo durante aproximadamente 10 minutos en una conversación típica y leer en voz alta una revista o un artículo de periódico. Cada sesión de clasificación se grabará en video y se grabará en audio. En esta visita, el clínico y el sujeto también realizarán una escala de impresión clínica global-gravedad (CGI-S). Cada sujeto completará un cuestionario del participante que incluirá la historia y el desarrollo de la tartamudez, el tratamiento y los antecedentes familiares de tartamudez. El sujeto también completará una escala de tartamudez subjetiva (SSS) que contendrá quince elementos relacionados con su tartamudez. Los sujetos elegibles no tendrán una disminución en la puntuación del SSI-IV del 20 % entre las visitas de selección e inicial.

Visita inicial (semana 1): Se realizarán evaluaciones de seguridad que incluyen lo siguiente: C-SSRS, BDI, signos vitales y una prueba de embarazo en orina (solo para mujeres en edad fértil). Se le pedirá a cada sujeto que complete la SSS, la CGI-S y que participe en la grabación de un audio/video de las mediciones de tartamudez objetivas como se clasifican mediante el uso del SSI-IV. El clínico también realizará una CGI-S.

Dosificación: En la visita inicial, los sujetos elegibles se asignarán aleatoriamente para recibir ecopipam (50 mg/día o 100 mg/día) o placebo, en una manera de doble enmascaramiento. En algunos estudios, puede realizarse un período de titulación ascendente que comienza en la visita inicial para determinar una dosis óptima. El fármaco puede formularse y administrarse a cualquier dosis terapéuticamente eficaz y de acuerdo con cualquier formulación, dosis y régimen de dosificación descritos en la presente descripción.

Por ejemplo, el compuesto administrado (*por ejemplo*, un antagonista del receptor D1/D5, *por ejemplo*, ecopipam) puede formularse para el suministro oral o parenteral (*por ejemplo*, subcutáneo) (*por ejemplo*, formulado en una forma de dosificación unitaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (*por ejemplo*, aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg); o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg)). La formulación puede ser una formulación de liberación inmediata o de liberación controlada. Con respecto a las dosis diarias, el compuesto, *por ejemplo*, ecopipam, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/día en múltiples dosis por día. En algunas modalidades, la dosis se ajusta basado en la edad y el peso corporal. Por ejemplo, cuando se tratan niños, es posible que la dosis deba estar en el extremo inferior del intervalo de dosis (*por ejemplo*, en el extremo inferior de la dosis por kg o intervalo de dosis por día), o ajustarse aún más hacia abajo. En algunas modalidades, el fármaco se administra oralmente una vez al día. La administración puede producirse una vez al día o en dosis divididas, y cualquiera de los tratamientos descritos en la presente descripción puede incluir una etapa de administrar una "segunda" composición o terapia para el tratamiento de la tartamudez, *por ejemplo*, cualquiera de los productos farmacéuticos, tratamientos quirúrgicos o no farmacológicos (*por ejemplo*, conductuales) descritos en la presente descripción. El tratamiento puede abarcar, además, la administración de un compuesto como se describe en la presente descripción junto con una terapia conductual, terapia quirúrgica o terapia farmacéutica distinta.

Visitas a la clínica (semana 2, 3, 4, 5): A intervalos semanales, se evaluará la tolerabilidad y el cumplimiento de la medicación de cada sujeto y se recogerá cualquier medicamento no usado. Se realizarán la C-SSRS y el BDI. Se registrarán todos los eventos adversos. Cada sujeto completará la SSS, la CGI-S y participará en la grabación de audio/video de mediciones de tartamudez objetivas del SSI-IV. Un clínico también realizará una CGI-S.

Visita clínica final (semana 6 o terminación anticipada): En la visita final, se evaluará la tolerabilidad y el cumplimiento de la medicación de cada sujeto y se recogerá cualquier medicamento no usado. Se medirá una muestra de voz (SSI-

IV) mediante el uso de la medición de tartamudez objetiva (SSI-IV) que incluirá hablar con otro individuo durante aproximadamente 10 minutos en una conversación típica y leer una revista o un artículo de periódico en voz alta. Se le pedirá a cada sujeto que complete el cuestionario de tartamudez subjetiva (SSS) y el clínico y el sujeto realizarán una Impresión Clínica Global-Mejora y Gravedad. Se realizará la Escala Columbia para Evaluar el Riesgo de Suicidio. Si es apropiado, se dispensará la medicación del estudio en titulación descendente. Por último, también se obtendrá una extracción de sangre para evaluar cualquier cambio metabólico significativo y una prueba de embarazo en orina (solo para mujeres en edad fértil). Se registrarán todos los eventos adversos.

Pueden realizarse análisis estadísticos de los datos, por ejemplo, de acuerdo con Maguire y otros (2010). Por ejemplo, para las variables continuas que satisfacen las premisas paramétricas, se usa el análisis de varianza (ANOVA) con efectos para el tratamiento y centro combinado. Para variables continuas no paramétricas, se aplica la prueba de la mediana o un ANOVA sobre rangos. Si existe una diferencia significativa al inicio entre los grupos de tratamiento, los valores iniciales se añaden al modelo como una covariable, y se presentó el valor P apropiado a partir del análisis basado en evaluar los supuestos (es decir, ANOVA o ANOVA sobre rangos). Para las variables categóricas, se usa una prueba de Cochran-Mantel Haenszel (CMH), que controla para centro combinado. Para las variables categóricas con un orden inherente a las categorías, se usa la prueba de los valores promedio de las hileras de CMH. Los análisis de eficacia pueden realizarse mediante el uso del conjunto de datos de la última observación llevada a cabo (LOCF). Si faltan datos en una visita dada, se transfiere el punto de datos anterior más reciente recolectado. Sin embargo, los datos de pretratamiento no se transfieren hacia los datos de tratamiento.

En algunas modalidades, el criterio de valoración primario se toma en la visita de la semana 8, sin embargo, la semana 4 y los puntos temporales agrupados también se evalúan. Debido a la variabilidad inherente de la gravedad de la tartamudez, el promedio de los 2 resultados de pretratamiento (los datos de la selección e iniciales) se compara con el promedio de los 2 resultados de tratamiento (los datos de la semana 4 y la semana 8) para la mayoría de las variables.

La capacidad del ecopipam para mejorar los síntomas de la tartamudez se demuestra por una reducción significativa en la escala de clasificación SSI-IV.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso en el tratamiento de la tartamudez en un sujeto.
2. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto es un macho humano.
- 10 3. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el sujeto no es mayor de 17 años.
- 15 4. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el sujeto se considera libre de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, depresión, síndrome de Tourette y trastorno obsesivo compulsivo.
- 20 6. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la tartamudez se asocia con un trastorno neurogénico o psicogénico.
- 25 7. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 5 o 6, en donde el antagonista comprende ecopipam o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, profármaco, análogo estructural o polimorfo del mismo.
- 30 9. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-8, en donde el antagonista se formula para el suministro oral.
- 35 10. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde el antagonista comprende ecopipam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se formula para administrar una dosis de 1 mg/kg de peso corporal por día.
- 40 12. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el antagonista se formula para administrar una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, y en donde la dosis se ajusta en dependencia de la edad y el peso corporal.
- 45 13. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el antagonista se formula para administrar una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.
- 50 14. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el antagonista se formula para administrar una dosis de 5-100 mg/día.
- 55 15. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-14, en donde el antagonista se formula para dosificar una vez al día.
- 60 16. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 5-15, en donde el antagonista es para la administración junto con un segundo tratamiento para tratar el trastorno de tartamudez.
17. El antagonista selectivo para el receptor D1 y/o selectivo para D5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el segundo tratamiento es una terapia conductual, quirúrgica o farmacéutica.