



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 537**

51 Int. Cl.:
C07D 211/24 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806224 .9**
96 Fecha de presentación : **12.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948606**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Fenil-piperidinas 3,5-disustituidas como moduladores de neurotransmisión de dopamina.**

30 Prioridad: **13.10.2005 SE 0502254**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73 Titular/es:
NSAB, Filial AF Neurosearch Sweden AB., Sverige
C/O Neurosearch A/S Pederstrupvej 93
2750 Ballerup, DK

72 Inventor/es: **Sonesson, Clas**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Fenil-piperidinas 3,5-disustituidas como moduladores de neurotransmisión de dopamina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos moduladores de neurotransmisión de dopamina y más específicamente a nuevas fenilpiperidinas disustituidas y a su uso.

Antecedentes de la invención

La dopamina es un neurotransmisor en el cerebro. Desde este descubrimiento, hecho en los años 50, la función de la dopamina en el cerebro se ha explorado profundamente. Hasta la fecha, está bien establecido que la dopamina es esencial en diversos aspectos de la función cerebral incluyendo funciones motoras, cognitivas, sensoriales, emocionales y autónomas (por ejemplo, regulación del apetito, temperatura corporal, sueño). Así, la modulación de la función dopaminérgica puede ser beneficiosa en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que afectan a las funciones cerebrales. De hecho, comúnmente se usan fármacos que actúan, directa o indirectamente, en los receptores de la dopamina centrales en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Sin embargo, los compuestos farmacéuticos dopaminérgicos disponibles en la actualidad pueden tener efectos secundarios graves. Por ejemplo, se conocen antagonistas de la dopamina para inducir tanto efectos secundarios motores (efectos secundarios extrapiramidales, EPS) como mentales (por ejemplo, anhedonia, disforia y deficiencia del conocimiento y se conocen agonistas dopaminérgicos para inducir discinesias y psicosis (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Ed./McGraw-Hill, USA. Capítulo 18, pág. 407 - 416, Capítulo 22, pág. 509-512, pág. 515-516).

Una propuesta adoptada por muchos investigadores para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los compuestos farmacéuticos dopaminérgicos es desarrollar ligandos de receptores de dopamina nuevos con selectividad en subtipos de receptores de dopamina específicos o con selectividad regional. Otra clase más de compuestos que actúa a través de los sistemas de la dopamina del cerebro son estabilizantes dopaminérgicos, que han demostrado ser útiles en el tratamiento de trastornos tanto neurológicos como psiquiátricos (A. Ekesbo, Tesis doctoral, Uppsala University, Suecia: Functional consequences of dopaminergic degeneration: clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al, (-)-OSU6162 inhibe las discinesias inducidas por levodopa en un modelo de mono de la enfermedad de Parkinson, Neuroreport, 8, 2.567,1.997; Tedroff et al. Mejora de larga duración en la función motora siguiendo a (-)-OSU6162 en un paciente con enfermedad de Huntington. Neurology, 22; 53: 1.605-6, 1.999; Gefvert O. et al, (-)-OSU6162 induce un comienzo rápido de efecto antipsicótico después de una sola dosis. Un estudio piloto controlado con placebo de doble ciego. Sociedad Escandinava de Psicofarmacología, 41ª Sesión Anual, Copenhagen Denmark Nordic Journal of Psychiatry 54/2 93-94, Abril 2.000; Carlsson et al, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41, 237, 2.001; Carlsson et al. Current Medicinal Chemistry, 11, 267, 2.004).

Otro compuesto dopaminérgico, que se ha referido como estabilizante del sistema dopamina-serotonina, así como un agonista de los receptores D₂ DA parcial, es el compuesto antipsicótico lanzado recientemente aripiprazol (Burris et al, Pharm. Exp. Ther, vol. 302, 381, 2.002). Además, los compuestos referidos como estabilizadores dopaminérgicos se han descrito en las patentes internacionales WO 01/46145, WO 01/46146, Pettersson et al. El desarrollo de ACR16. Una nueva clase de estabilizantes dopaminérgicos. Society for Neuroscience 32ª Sesión Anual, Resumen 2.002, vol. 28 parte 1 1.028, Orlando USA 2.002 y Nyberg et al Efficacy and tolerability of the new dopamina stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA, 7-13 de febrero de 2.004, Davos, Suiza.

Los típicos efectos farmacológicos que son característicos para estabilizantes dopaminérgicos como se describe en las patentes internacionales WO 01/46145, WO 01/46146 y Pettersson et al. **2.002** se pueden resumir como: **1)** Recambio aumentado de dopamina en las áreas terminales de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes del cerebro del mamífero; **2)** Sin efectos en el comportamiento o sólo débiles en ratas sin tratar de otro modo e **3)** Inhibición de efectos en el comportamiento inducidos por compuestos psicoestimulantes o psicotrópicos en la rata. En la presente invención esto se refiere como un perfil estabilizante dopaminérgico.

Se sabe que ciertos compuestos farmacéuticamente activos que se usan en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos (especialmente compuestos antipsicóticos y antidepresivos) pueden tener efectos indeseables en esos canales de potasio cardíacos que están implicados en la repolarización eléctrica de células

cardíacas, referidas comúnmente como canales hERG (canal de potasio dependiente del voltaje codificado por genes relacionados con ether-a-go-go humano) o canales I_{kr} (corriente de potasio rectificadora retardada de activación rápida). Los fármacos que bloquean estos canales pueden inducir arritmia ventricular (Torsade de Pointes, TdP), conduciendo a la muerte repentina en individuos sanos de otro modo. Se ven indicios de que un fármaco podría tener efectos no deseados en la repolarización cardíaca por prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, que se considera que es un marcador de sustitución para riesgo de TdP. Se ha retirado del mercado una serie de fármacos debido a efectos secundarios inaceptables relacionados con arritmia cardíaca (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 15, 475, 2.004.; Eur. J. Pharm., 450, 37, 2.002.; Cardiovascular Research, 58, 32, 2.003).

Esta invención se refiere al campo de tratamiento de mamíferos que padecen trastornos del SNC en que los síntomas pueden verse afectados por funciones dopaminérgicas, en el caso de que el tratamiento comprenda la administración a dicho mamífero de una cantidad de un nuevo tipo de compuesto, con un perfil estabilizador dopaminérgico. Además, los compuestos indican baja afinidad a los canales de potasio cardíacos, reduciendo el riesgo de efectos secundarios cardíacos graves.

Descripción de la Técnica Anterior

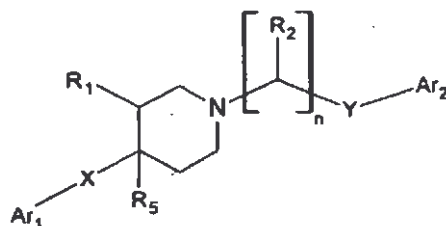
Se han descrito previamente compuestos que pertenecen a la clase de 4-(fenil)-N-alquil-piperidinas sustituidas. Entre estos compuestos, algunos son inactivos en el SNC, algunos indican perfiles farmacológicos serotoninérgicos o serotoninérgicos/dopaminérgicos mixtos mientras que algunos son agonistas o antagonistas de receptores de la dopamina completos o parciales con alta afinidad para los receptores de la dopamina.

Se conoce una serie de derivados de 4-fenilpiperidina. La patente europea EP0369887 describe 4-(meta-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas para tratamiento de la ansiedad. La patente internacional WO 00/03713 describe un método para el tratamiento de la esquizofrenia y otras disfunciones del sistema de la dopamina mediante el uso de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas.

Glennon et al. (patente de EE.UU. 6.057.371) reivindican un método para tratar trastorno del SNC asociado a los receptores sigma, que comprende la administración de arilaminas, incluyendo arilpiperidinas, que están o no sustituidas o monosustituidas en el anillo arílico. Los compuestos presentan una alta afinidad de unión con respecto al receptor sigma. La patente internacional WO 91/095954 indica que se desea que la terminología "alta afinidad" signifique un compuesto que presente un IC_{50} menor que 100 nM en el ensayo contra 3H -DTG descrito en Weber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 83: 8.784-8.788). Específicamente, la patente internacional WO 91/095954 describe composiciones que se refieren a "el descubrimiento de que ciertas fenilalquil-amina, aminotetralina, piperazina, piperidina y derivados relacionados con alta unión al receptor sigma e inesperadamente baja unión para los receptores PCP y DA" (véase la pág. 11, líneas 33-36).

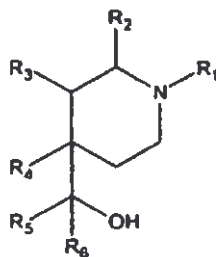
Tanto la patente internacional WO 91/095954 como la patente internacional WO 93/00313 requieren que los compuestos tengan una alta afinidad de unión al receptor sigma y no describen que los compuestos sean farmacológicamente activos en ausencia de afinidad por el receptor sigma. Además, los estudios clínicos que investigan las propiedades de los ligandos del receptor sigma en pacientes esquizofrénicos no han generado pruebas de actividad antipsicótica ni actividad en algún otro trastorno del SNC. Dos de los antagonistas de los receptores sigma selectivos más ampliamente estudiados, BW234U (Rimcazol) y BMY14802, han fracasado en estudios clínicos en pacientes esquizofrénicos (Borison et al, 1.991, Psychopharmacol Bull 27 (2): 103-106; Gewirtz et al, 1.994, Neuropsychopharmacology 10: 37-40).

La patente internacional WO 97/23216 describe análogos de piperidina 4-sustituidos con la fórmula:



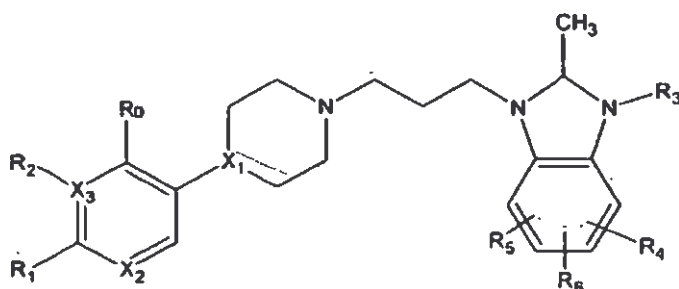
en que R5 se puede seleccionar de OH y Ar1 puede estar sustituido. Tales compuestos se usan para tratar traumatismos del SNC, psicosis y trastornos neurodegenerativos, entre otros, por bloqueo selectivo de subtipos de receptores NMDA.

La patente de EE.UU. 4485109 describe compuestos con la fórmula:



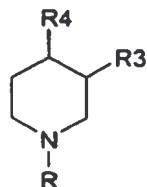
que se usan como agentes psicoterapéuticos, en particular como antidepresivos.

La patente europea EP 1177792 describe, entre otros, compuestos con la estructura:



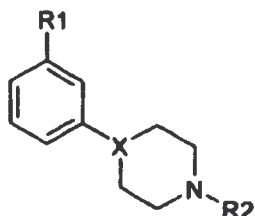
que tienen actividad dopaminérgica – en particular como ligandos de los receptores D4 - y son útiles para el tratamiento de trastornos novedosos.

La patente internacional WO 98/51668 describe derivados de piperidina sustituidos de la fórmula:

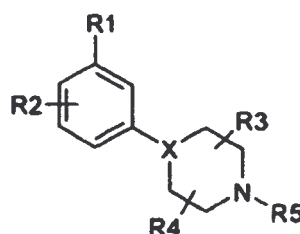


10 que posee propiedades como neurotransmisor de monoaminas, es decir, dopamina, serotonina, noradrenalina, inhibidores de la reabsorción. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento del Parkinsonismo, de la depresión, pseudodemencia, obesidad, narcolepsia, adicción a los fármacos y/o abuso, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia senil o disfunciones de la memoria.

15 Además, se sabe que los compuestos con la fórmula II (patente internacional WO 01/46145) y III (patente internacional WO 01/46146) poseen propiedades de estabilizadores dopaminérgicos.



Fórmula I



Fórmula II

En la fórmula I;

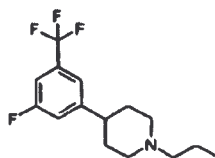
X es, entre otras cosas, CH, R1 se selecciona del grupo que consiste en OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₃, SO₂R₃, COR₃, CN, NO₂, CONHR₃, CF₃ (siempre que X sea CH o C) F, Cl, Br, I (en el que R₃ es como se especifica a continuación);

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_4 , alilo, CH_2SCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, CH_2CF_3 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o $-(CH_2)_n-R_4$ (en el que R_4 es como se especifica a continuación); R_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_3 , CF_3 o $N(R_2)_2$; R_4 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_3 - C_6 , 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano.

5 En la fórmula II;

X es, entre otras cosas, CH, R_1 se selecciona del grupo que consiste en OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , COR_7 , CN, NO_2 , $CONHR_3$, CF_3 , F, Cl, Br, I (en el que R_3 es como se especifica más adelante), 3-tiofeno, 2-tiofeno, 3-furano, 2-furano; R_2 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OH, NH_2 R_3 y R_4 son independientemente H o alquilo C_1 - C_4 . R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_4 , alilo, CH_2SCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, CH_2CF_3 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo o $-(CH_2)_n-R_6$; R_6 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_3 - C_6 , 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano. R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_3 , CF_3 o $N(R_4)_2$

10 Sin embargo, ni la patente internacional WO 01/46145 (Fórmula I) ni la patente internacional WO 01/46146 (Fórmula II) describen datos farmacológicos para la disustitución-3,5 en el anillo fenílico descrito en la presente invención. La siguiente estructura se conoce como un ejemplo de síntesis en la patente internacional WO 01/461 (Ejemplo 44 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-propilpiperidina).



Ejemplo 44 en la
patente internacional
WO01/46146

Además, no hay guía ni en la patente internacional WO 01/46145 (Fórmula I) ni en la patente internacional WO 01/46146 (Fórmula II) de cómo obtener potentes estabilizantes dopaminérgicos.

20 Queda la necesidad de nuevos compuestos farmacéuticamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central, con potencia aumentada como estabilizantes dopaminérgicos. También es deseable que cualquier compuesto farmacéuticamente activo tenga propensión reducida a los efectos secundarios, en particular en cuanto a arritmia cardíaca.

Sumario de la invención

25 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos farmacéuticamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central, con potencia mejorada como estabilizantes dopaminérgicos (Véase la Tabla 1, columna 1) con una baja propensión a bloquear el canal hERG (véase la Tabla 1, columna 2). Estos compuestos tienen ventajas particulares con respecto a efectos secundarios reducidos, en particular efectos secundarios cardíacos.

30 La disustitución 3,5 en la presente invención mejora sorprendentemente la potencia y la eficacia comparado con patrones de sustitución alternativos (por ejemplo, disustitución 3,4 en que la posición 4 es halógeno) o monosustituida (posición 3). Además, los compuestos de la presente invención indican menor afinidad para el canal hERG comparado con compuestos de la técnica anterior.

35 Las sustancias según la presente invención se han ensayado biológicamente en la rata, donde se ha encontrado que actúan preferentemente en sistemas dopaminérgicos en el cerebro. Tienen efectos en los índices bioquímicos en el cerebro con los elementos característicos de antagonistas de la dopamina. Sin embargo, las sustancias según la invención no muestran efectos inhibidores en la locomoción espontánea por un amplio intervalo de administración. Además, las sustancias según la invención pueden inducir una ligera activación de comportamiento, en particular cuando la actividad locomotora de referencia es baja. Sin embargo, las sustancias en la presente invención inhiben la activación de comportamiento inducida por psicoestimulantes y psicotrópicos.

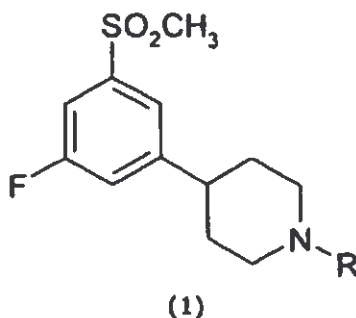
40 Las sustancias según la presente invención indican baja potencia en la inhibición del canal hERG, cuando se mide por IC50 en un ensayo Rapid ICE (para detalles véase la sección experimental), que indica un bajo riesgo para la

prolongación del intervalo QT y arritmia en el hombre.

Descripción Detallada de la Invención

5 La presente invención se refiere a nuevas piperidinas en forma de base libre o sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y uso de tales compuestos en la fabricación de compuestos farmacéuticos que sean neurotransmisores de la dopamina y tratamiento.

Más precisamente, la presente invención se refiere a compuestos de piperidina de Fórmula 1:



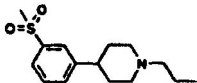
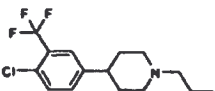
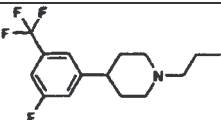
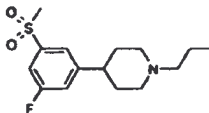
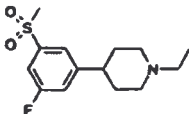
en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilos C₁-C₃ y alilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones particulares, R se selecciona del grupo que consiste en n-propilo y etilo.

10 La inclusión de dos sustituyentes en el anillo arílico de tales compuestos – uno en la posición 3 (meta 1) y el otro en la posición 5 (meta 2) - aumenta su potencia en la modulación de la neurotransmisión de la dopamina. El aumento sin precedentes en la potencia de estos compuestos 3,5-disustituídos cuando se compara con el monosustituído o los compuestos 3,4-disustituídos se ilustra en la **TABLA 1**.

15 Además, se encuentra que la disustitución 3,5 en la presente invención disminuye los efectos secundarios relativos a la arritmia cardíaca, cuando se mide por el efecto en estos compuestos en el canal de potasio hERG (Rapid Ice). La reducción sin precedentes en los efectos secundarios de tales compuestos sustituidos se ilustra en la **TABLA 1**.

20 **Tabla 1:** Efectos de los compuestos en la presente invención en la reducción de hiperlocomoción inducida por anfetaminas (valores estimados de ED₅₀) y afinidad para el canal de iones hERG (valores IC₅₀). También están incluidos ejemplos comparativos de la técnica anterior. Para los métodos y los cálculos estadísticos véanse los ensayos adjuntos.

	ED50 amf* $\mu\text{mol/kg}$	Rapid ICE (IC50, nM)
Ejemplos comparativos		
 Ejemplo 6 de la patente internacional WO 01/46145	52	No ensayado
 Ejemplo 9 de la patente internacional WO 01/46146	34	610
 Ejemplo 44 en la patente internacional WO 01/46146	14	1.500
Ejemplos		
 Ejemplo 1	12	9.800
 Ejemplo 2	28	21.670
*Efectos de los compuestos en la presente invención en la reducción de hiperlocomoción inducida por anfetaminas. También se incluyen ejemplos comparativos de la técnica anterior. Para los métodos y los cálculos estadísticos véanse los ensayos adjuntos.		

Una observación importante es que la presencia de los sustituyentes F y SO₂CH₃ en las posiciones meta 1 y meta 2 en el anillo de fenilo mejoran la eficacia y la potencia del estabilizador dopaminérgico comparado con la mono o disustitución 3,4 (por ejemplo, el Ejemplo 6 de la patente internacional WO 01/46145 y el Ejemplo 9 de la patente internacional WO 01/46146), sino que también reduce la afinidad para el canal hERG. Tal resultado no habría sido predicho como regla general.

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para uso terapéutico y más precisamente compuestos para modulación de sistemas dopaminérgicos en el cerebro de mamíferos, incluyendo el cerebro humano. Preferiblemente, tales compuestos tienen efectos secundarios reducidos con respecto a inhibición de canales de potasio cardíacos.

5 Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos con efectos terapéuticos después de administración oral.

Las estructuras sustituidas preferidas son:

1-etil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina

4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina

1-alil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina

10 Los compuestos y las composiciones según la presente invención poseen propiedades moduladoras de dopamina y son útiles en el tratamiento de numerosos trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos tanto psiquiátricos como neurológicos. En particular, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar en el tratamiento de trastornos del SNC donde el sistema dopaminérgico es disfuncional debido a causas directas o indirectas.

15 Los compuestos y las composiciones según la invención se pueden usar para mejorar todas las formas de psicosis, incluyendo esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes así como trastornos psicóticos inducidos por fármacos y trastorno bipolar. También se pueden usar en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en psicosis iatrogénica y no iatrogénica y alucinosis.

20 Los trastornos del humor y por ansiedad incluyendo depresión y trastorno obsesivo compulsivo también se pueden tratar con los compuestos y las composiciones según la invención.

Los compuestos con efectos moduladores en sistemas dopaminérgicos también se pueden usar para mejorar funciones cognitivas y en el tratamiento de trastornos emocionales relacionados con el envejecimiento (por ejemplo, demencia y trastorno cognitivo relacionado con la edad) y trastornos del desarrollo (tales como trastornos del espectro autista, ADHD, Parálisis Cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette) así como después de lesión cerebral.

25 Dicha lesión cerebral puede ser inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas o por reacciones tóxicas sustancias químicas exógenas se medio ambientales. Los compuestos y su composición farmacéutica son útiles para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos de la alimentación, obesidad y dolores de cabeza y otros dolores en enfermedades caracterizadas por tono muscular aumentado. También se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o trastorno por demencia relacionado.

30 Los compuestos y las composiciones según la invención también se pueden usar en trastornos del comportamiento normalmente diagnosticados primero en la infancia, niñez o adolescencia así como en trastornos del control de impulsos.

35 También se pueden usar para tratar trastornos por abuso de sustancias así como trastornos caracterizados por abuso de alimentos.

Las indicaciones neurológicas incluyen el uso de los compuestos y sus composiciones para mejorar la función mental y motora en la enfermedad de Parkinson, discinesias (incluyendo discinesias inducidas por L-DOPA) y en síndromes Parkinsonianos relacionados. También se pueden usar para aliviar tics y temblor de diferentes orígenes. Por otra parte, se pueden usar para aliviar el dolor en afecciones caracterizadas por tono muscular aumentado.

40 También se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento así como trastornos del movimiento inducidos por fármacos. Piernas inquietas y trastornos relacionados así como narcolepsia también se pueden tratar con compuestos según la invención.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula 1 como se mostró anteriormente, en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilos C₁-C₃ y alilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de preparaciones farmacéuticamente activas para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. El trastorno del sistema nervioso central puede ser uno o más de los trastornos descritos anteriormente. En realizaciones particular del uso, R se selecciona del grupo que consiste en n-propilo y etilo.

45

Se ha demostrado que los compuestos según la presente invención indican perfil estabilizante dopaminérgico con potencia mejorada (Tabla 1). Tienen efectos en índices bioquímicos en el cerebro con los elementos característicos de antagonistas de la dopamina, por ejemplo, produciendo aumentos en las concentraciones de metabolitos de la dopamina. En la rata en el Ejemplo 1 se aumenta el ácido 3,4-hidroxifenilacético (DOPAC) en el cuerpo estriado al 318% del control a 100 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. El ejemplo 2 aumenta DOPAC al 292% a 100 $\mu\text{mol/kg}$ s.c.

Los compuestos de esta invención no muestran efectos en la locomoción espontánea por un amplio intervalo de administración (1-100 $\mu\text{mol/kg}$ s.c).

En algunos casos, en particular cuando la actividad de referencia es baja, pueden inducir una ligera activación de comportamiento. La activación de comportamiento está limitada, no alcanzando los profundos aumentos en la actividad inducidos por agonistas dopaminérgicos directos o indirectos. Por otra parte, las sustancias preferidas reducen el aumento de la actividad inducido por agonistas dopaminérgicos directos o indirectos, es decir, d-anfetamina y congéneres (**Tabla 1**).

Así, los compuestos de esta invención muestran un perfil estabilizador dopaminérgico con potencia mejorada o retenida (**Tabla 1**) comparado con compuestos de fórmula I y II. Además, el patrón de sustitución específico disminuyó la potencia en la inhibición del canal HERG.

Dada la implicación de la dopamina en una amplia variedad de funciones del SNC y las deficiencias clínicas de los compuestos farmacéuticos disponibles en el momento presente que actúan en los sistemas de la dopamina, la nueva clase de moduladores dopaminérgicos presentada en esta invención pueden probar superiores para compuestos dopaminérgicos conocidos en el momento presente, en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con disfunciones del SNC, en términos de eficacia así como efectos secundarios reducidos.

Los compuestos de la presente invención también se ha demostrado que indican alta estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata medidos como recambio a los 15 minutos (Ejemplo 1 5%, Ejemplo 2 0%) y alta biodisponibilidad oral en rata, ejemplificado por el Ejemplo 2 (alrededor del 85%).

Estos compuestos son así adecuados para la preparación de compuestos farmacéuticos administrados por vía oral. No hay guía en la técnica anterior de cómo obtener compuestos con este efecto en el comportamiento y sistemas de la dopamina en el cerebro.

Farmacología

Hay pruebas disponibles de que la neurotransmisión dopaminérgica en el SNC está alterada en enfermedades psiquiátricas y neurológicas. En muchos casos, por ejemplo en la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar y en farmacoterapias de la demencia basadas en antagonismo o agonismo en receptores de la dopamina, son útiles pero no óptimos. En los últimos años, se han hecho muchos esfuerzos en encontrar compuestos nuevos y selectivos para subtipos de receptores de la dopamina (D1, D2, D3, D4, D5) con el objeto de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

La presente invención ofrece otro principio para nuevos compuestos terapéuticos a base de interacciones con el sistema de la dopamina. La invención proporciona compuestos que tienen como principal característica efectos estabilizantes sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro.

Descripción de modelos animales en la invención

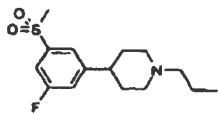
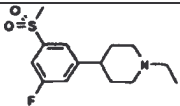
Los compuestos según la invención tienen efectos en la neuroquímica del cerebro similares para antagonistas a los receptores D2 de la dopamina (es decir, aumentos dependientes de la dosis del metabolito de la dopamina DOPAC, en las regiones cerebrales cortical, estriatal y límbica). Los compuestos según la invención no muestran efectos inhibidores, o sólo efectos inhibidores limitados, en la locomoción espontánea. En ciertas condiciones pueden inducir una activación del comportamiento. La activación del comportamiento está limitada, no alcanzando los profundos aumentos en la actividad inducidos por agonistas de los receptores de la dopamina directos o indirectos. Sin embargo, las sustancias preferidas reducen el aumento de actividad inducido por el agonista dopaminérgico indirecto d-anfetamina. El aumento en la actividad después de tratamiento con d-anfetamina es un modelo clásico de hiperdopaminergia (**Tabla 1**). En este modelo, se aumenta la neurotransmisión dopaminérgica por administración sistémica de d-anfetamina a una dosis que es suficientemente alta para producir un gran incremento de la actividad locomotora. La capacidad de un compuesto para antagonizar esta hiperactividad refleja propiedades antidopaminérgicas, que son parte del perfil estabilizante dopaminérgico. Además, el antagonismo de hiperactividad

inducida por d-anfetamina se usa ampliamente como un ensayo clásico de actividad antipsicótica (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 68, pág. 793-795).

Otro modelo animal de actividad antipsicótica está basado en la administración del antagonista de glutamato MK-801. Los antagonistas de glutamato (es decir, los antagonistas NMDA), pueden inducir psicosis en el hombre (véase Psychopharmacology, 4ª Generación de progreso Capítulo 101, pág. 1.205 y 1.207) e induce aberraciones del comportamiento en animales. Así, la capacidad de un fármaco para afectar a los estados de esquizofrenia y psicóticos se puede medir usando modelos del comportamiento basados en estados hipoglutamatérgicos inducidos de manera experimental. En este estudio, el antagonista de NMDA MK-801 (0,7 mg/kg i.p.) se usó para crear un estado hipoglutamatérgico donde las ratas indican comportamiento hiperactivo, anormal. Los compuestos en la presente invención invierten dependiendo de la dosis la aberración del comportamiento inducida por MK-801 (véase la **Tabla 2**).

Se sabe que los sistemas dopaminérgicos en el cerebro interactúan fuertemente con otros sistemas transmisores (véase Psychopharmacology, 4ª Generación de progreso, Capítulo 101, páginas 1.208-1.209). Tales interacciones pueden explicar los poderosos efectos de los estabilizantes dopaminérgicos en las aberraciones del comportamiento inducidas por el antagonista de glutamato MK-801 aunque estas aberraciones no están basadas principalmente en o causadas por cambios en la transmisión dopaminérgica.

Tabla 2. Efectos de compuestos de la presente invención en la actividad locomotora en ratas pretratadas con MK-801 (0,7 mg/kg i.p. 90 minutos antes de compuesto de ensayo). Se pusieron los animales en los medidores de la movilidad inmediatamente después de la administración del compuesto de ensayo y se registró la actividad locomotora entre 30 y 60 minutos después de la administración (recuento/30 min $\pm$ SEM)

	Grupo de control	MK-801 0,7 mg/kg i.p.	MK + example 100 μ mol/kg
 Ejemplo 1	47 $\pm$ 12	58.630 $\pm$ 9.344	20.858 $\pm$ 4.638 (P=0,01)
 Ejemplo 2	31 $\pm$ 9,6	58.753 $\pm$ 10.982	24.012 $\pm$ 5.511 (P=0,03)

Uso terapéutico de estabilizantes dopaminérgicos

La invención reivindicada proporciona compuestos que tienen como principal característica, efectos estabilizantes sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro. Estos compuestos son útiles para tratar trastornos del SNC en que los síntomas pueden verse afectados por funciones dopaminérgicas. Como apoyo a esta afirmación, véanse por favor las siguientes referencias:

* Como apoyo a la esquizofrenia y la psicosis, los solicitantes se refieren a Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 26, pág. 295-301);

* enfermedad de Parkinson (Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 26, pág. 295, Capítulo 1.479-1.482);

* Trastornos de ansiedad (Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 21, pág. 227 y 237, Capítulo 111, pág. 1.317-1.318 y 1.320);

* Trastornos del humor (Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 80, pág. 921-928) y

* Abuso de sustancias (Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 25, pág. 283 y 292, Capítulo 66, pág. 759-760, Capítulo 147, pág. 1.725 (véase también Nisell et al, "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral Tegmental Area; Synapse (1.994) 16: 36-44). Capítulo 149, pág. 1.745-1.747 y 1.751-1.752). Los fármacos de los que abusan los seres humanos preferentemente aumentan las concentraciones de dopamina sinápticas en el sistema mesolímbico de ratas con movimiento libre Di Chiara et al Proc Natl Acad Sci USA 85, 5.274, 1.988. Adición a fármacos como un trastorno de aprendizaje asociativo. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine Ann N. Y. Acad Sci 877, 461, 1.999.

Como se demuestra por estas referencias, las condiciones reivindicadas se reconocen en la técnica como enfermedades que conciernen a la neurotransmisión dopaminérgica,

Además, se cree extensamente que es útil la interacción farmacológica con neurotransmisión dopaminérgica en el tratamiento de diversos trastornos del SNC, que no se cree en general que estén causados directamente por rupturas moleculares en la neurotransmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los síntomas de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento se pueden tratar con agentes dopaminérgicos debido a la implicación de la dopamina en funciones motoras (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso, Capítulo 26, pág. 295-301). Asimismo, se sabe que los trastornos del conocimiento (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso, Capítulos 25, pág. 292, Capítulo 120, pág. 1.417 y 1.420, Capítulo 123, pág. 1.447 y 1.452 y 1.455-1.457), autismo (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso, Capítulo 142, pág. 1.653 y 1.661), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulo 141, pág. 1.643 y 1.649-1.650), trastornos sexuales (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso, Capítulos 65, pág. 743-746 y Capítulo 22, pág. 245 y 254) y trastornos de la alimentación (véase Psychopharmacology 4ª Generación de progreso Capítulos 137, pág. 1.600, Capítulo 138, pág. 1.609-1.610 y 1.612) se pueden tratar con agentes que refuerzan la transmisión dopaminérgica. Así, las referencias anteriores apoyan el argumento de que los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de tales enfermedades.

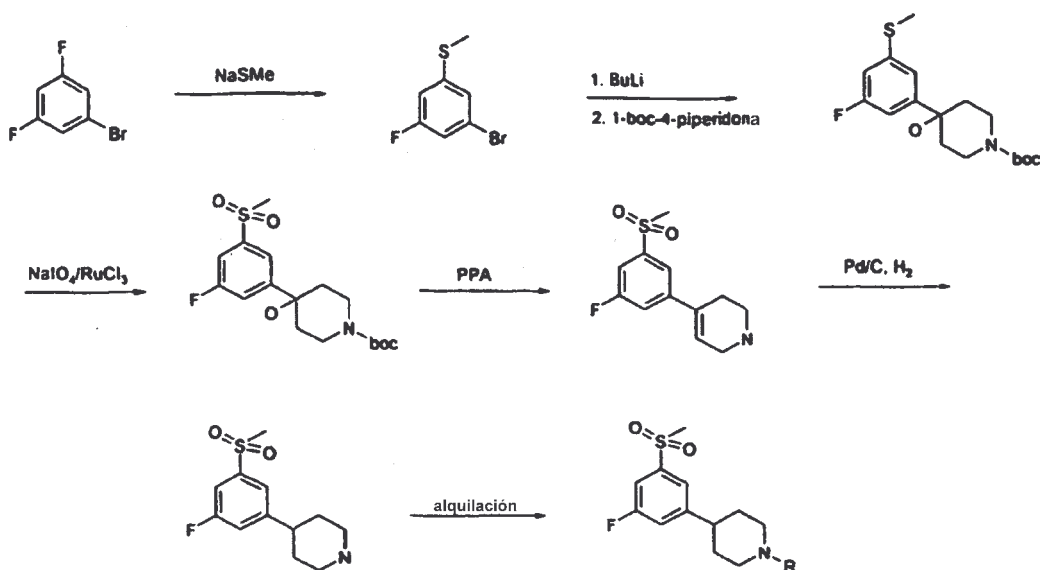
Es ampliamente reconocido que la inhibición del canal HERG, puede inducir graves efectos secundarios cardíacos, incluyendo arritmia letal (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 15, 475, 2.004.; Eur. J. Pharm., 450, 37, 2.002.; Cardiovascular Research, 58, 32, 2.003). Así, en el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos para el SNC, se buscan compuestos con mínima afinidad en el canal HERG, conduciendo a un amplio margen de seguridad.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la invención se pueden preparar como se indica en líneas generales en el Esquema 1. Sin embargo, la invención no está limitada a estos métodos. Los compuestos también se pueden preparar como se describe para compuestos estructuralmente relacionados en la técnica anterior. Las reacciones se pueden realizar según procedimientos^{1,2} clásicos o como se describe en los ejemplos del trabajo. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud se conocen o se pueden preparar fácilmente por métodos convencionales a partir de compuestos químicos comercialmente disponibles.

Los expertos en la materia apreciarán que para obtener compuestos de la invención en una manera alternativa y en algunas ocasiones en una manera más conveniente, las etapas del proceso individual mencionadas antes se pueden realizar en un orden diferente y/o se pueden realizar las reacciones individuales en una fase diferente en una ruta global (es decir, se pueden realizar transformaciones químicas en diferentes compuestos intermedios a los asociados anteriormente con una reacción particular).

Esquema 1



Ref.

1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations Richard C. Larock, 22, octubre de 1.999. Wiley-VCH ISBN: 0471190314

5 2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª Edición. Michael B. Smith, Jerry March, 15 de enero de 2.001 Wiley-Interscience ISBN: 0471585890.

10 Como se usa en la presente memoria la terminología alquilo **C₁-C₃** se refiere a un alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono en cualquier forma isómera. Los diversos restos de carbono se definen como sigue: Alquilo se refiere a un radical hidrocarbonado alifático e incluye formas no ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo. La terminología "alilo" se refiere al grupo -CH₂-CH=CH₂.

La terminología "paciente" usada en la presente memoria se refiere a un individuo con necesidad del tratamiento según la invención.

15 La terminología "tratamiento" usada en la presente memoria se refiere tanto al tratamiento para curar o aliviar una enfermedad o una afección como al tratamiento para evitar el desarrollo de una enfermedad o una afección. El tratamiento o se puede realizar de una manera aguda o de una manera crónica.

20 Se pueden emplear tanto ácidos orgánicos como inorgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos según la invención. Las sales de adición de ácido adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen las formadas con sales farmacéuticamente aceptables tales como toluenosulfonato, metanosulfonato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, carboxilato alifático, alicíclico, aromático o heterocíclico, succinato, maleato, fumarato, gluconato, glicolato, sacarato, ascorbato, acetato, propionato, benzoato, piruvato, pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidrox-3-naftoato)], fosfato, fosfato ácido, sales de sulfato o bisulfato. Estas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. También se tiene que entender que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas.

La composición farmacéutica que contiene un compuesto según la invención también puede comprender sustancias usadas para facilitar la producción de la preparación farmacéutica o la administración de las preparaciones. Tales sustancias son conocidas para los expertos en la materia y por ejemplo pueden ser adyuvantes, portadores y conservantes farmacéuticamente aceptables.

30 En la práctica clínica los compuestos usados según la presente invención se administrarán normalmente por vía oral,

por vía rectal, por vía nasal o por inyección en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o como base libre o como sal de adición de ácido, no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como el hidrócloruro, lactato, acetato, sal de sulfamato, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser una preparación sólida, semisólida o líquida. Normalmente la sustancia activa constituirá entre 0,1 y 99% en peso de la preparación, más específicamente entre 0,5 y 20% en peso para preparaciones deseadas para inyección y entre 0,2 y 50% en peso para preparaciones adecuadas para administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto según la invención en forma de unidades posológicas para aplicación oral, se puede mezclar el componente seleccionado con un excipiente sólido, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante tal como gelatina o polivinilpirrolidina y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, ceras, parafina y similares y comprimirlas después en comprimidos. Si se requieren comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, se pueden recubrir con una disolución de azúcar concentrada que puede contener por ejemplo goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, el comprimido se puede recubrir con un polímero conocido para el experto en la materia, disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil o mezclas de disolventes orgánicos. Se pueden añadir materias colorantes a estos recubrimientos para distinguir fácilmente entre comprimidos que contengan diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, la sustancia activa se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de la sustancia activa usando o los excipientes mencionados para comprimidos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. También se pueden llenar líquidos o semisólidos del fármaco en cápsulas de gelatina dura. Ejemplos de formulaciones de comprimidos y cápsulas adecuadas para administración oral se dan a continuación:

Comprimido I	mg/comprimido
Compuesto	100
Lactosa Ph.Eur	182,75
Croscarmelosa de sodio	12,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

Comprimido II	mg/comprimido
Compuesto	50
Lactosa Ph.Eur	223,75
Croscarmelosa de sodio	6,0
Almidón de maíz	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta al 5% p/v)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

Comprimido III	mg/comprimido
Compuesto	1,0
Lactosa Ph.Eur	93,25

Croscarmelosa de sodio	4,0
Pasta de almidón de maíz (pasta al 5% p/v)	0,75
Estearato de magnesio	1,0

Cápsula	mg/cápsula
Compuesto	10
Lactosa Ph.Eur	488,5
Magnesio	1,5

5 Las unidades posológicas para aplicación rectal pueden ser disoluciones o suspensiones o se pueden preparar en forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en una mezcla con una base grasa neutral o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina. Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20% en peso de la sustancia activa descrita en la presente memoria, siendo el equilibrio azúcar y mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por el experto en la materia.

15 Se pueden preparar disoluciones para aplicaciones parenterales por inyección en una disolución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua, de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración de desde 0,5% a aproximadamente 10% en peso. Estas disoluciones también pueden contener agentes estabilizantes y/o tampones y se pueden proporcionar convenientemente en varias ampollas posológicas. El uso y la administración a un paciente que se tuviera que tratar en la clínica sería fácilmente evidente para un experto en la materia.

20 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en la forma de disolución, polvo seco o suspensión. La administración puede tener lugar mediante un envase de pulverización por bombeo que presiona o bombea el paciente o a través de una presentación de pulverización en aerosol desde un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante un inhalador de polvo seco, o como polvo finamente dividido junto con una sustancia portadora (por ejemplo, un sacárido) o como microesferas. El inhalador, pulverización por bombeo o pulverización de aerosol puede ser de una sola dosis o de dosis múltiples. La dosis se puede controlar por una válvula que suministra una cantidad medida de compuesto activo.

30 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en una formulación de liberación controlada. Los compuestos se liberan a la velocidad requerida para mantener actividad farmacológica constante durante un periodo de tiempo deseable. Tales formas farmacéuticas proporcionan un suministro de un fármaco al cuerpo durante un periodo de tiempo predeterminado y mantienen así niveles de fármaco en el intervalo terapéutico durante periodos de tiempo más largos que formulaciones no controladas convencionales. Los compuestos también se pueden formular en formulaciones de liberación controlada en que se fija como objetivo la liberación del compuesto activo. Por ejemplo, la liberación del compuesto puede estar limitada a una región específica del sistema digestivo por la sensibilidad del pH de la formulación. Tales formulaciones son conocidas para los expertos en la materia.

35 Dependiendo del trastorno y el paciente que se tiene que tratar y la ruta de administración las composiciones se pueden administrar a diversas dosis. La dosificación también dependerá de la relación de la potencia y la absorbabilidad y la frecuencia y la ruta de administración. Tales dosis se pueden administrar una vez, dos veces o tres o más veces al día. Los compuestos de esta invención se pueden administrar a individuos en dosis que oscilan de 0,01 mg a 500 mg por kg de peso corporal al día, aunque tendrán lugar necesariamente variaciones dependiendo del peso, sexo y afección del individuo que se tenga que tratar, el estado de la enfermedad que se tenga que tratar y la ruta de administración particular elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que está en el intervalo de 0,1mg a 40 10 mg por kg de peso corporal al día, la dosis única o dividida es lo más deseablemente empleado en seres

humanos para el tratamiento de enfermedades. Alternativamente, el nivel de dosis es tal que se obtiene una concentración de suero de entre 0,1 nM y 10 µM del compuesto.

Cualquier fórmula o nombre químico en la presente memoria significa que incluye todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos y mezclas de los mismos en cualquier relación. Se pueden obtener los diversos isómeros por métodos clásicos conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Por ejemplo, se pueden separar mezclas cis/trans en los estereoisómeros individuales por síntesis estereoselectiva. Se pueden aislar enantiómeros o diastereoisómeros por separación de sus mezclas por ejemplo por cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Alternativamente, la separación se puede dar por derivación con un reactivo quiral. Los estereoisómeros se pueden preparar por síntesis estereoselectiva de materiales de partida estereoquímicamente puros en condiciones que no causen pérdida de integridad estereoquímica. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar en un nivel de pureza por métodos clásicos y se puede conseguir la purificación por medios convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como destilación, recristalización y cromatografía.

La invención se ilustra además en los ejemplos a continuación, que de ningún modo se pretende que limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1

4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]-1-PROPILPIPERIDINA

A una disolución de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]piperidina (0,5 g, 1,94 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,53 g, 3,83 mmol) y 1-yodopropano (0,189 ml, 1,94 mmol) y se calentó la mezcla con irradiación de microondas durante 20 min a 150 C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). Se extrajo el residuo acuoso con acetato de etilo (3x50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentró y se purificó por cromatografía de columna súbita (acetato de etilo/metanol, 1:1) para dar el compuesto del título (0,27 g, 46%). Se convirtió la amina en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó de etanol/dietil éter: p. f. 187-189°C. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 299 (M+, 3), 271 (15), 270 (bp), 147 (5) 133 (5).

Ejemplo 2:

1-ETIL-4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERIDINA

Preparación según el Ejemplo 1: 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]piperidina (0,4 g, 1,55 mmoles), acetonitrilo (5 ml), carbonato de potasio (0,42 g, 3,0 mmoles), 1-yodoetano (0,147 ml, 1,55 mmoles). Rendimiento: 0,28 g (63 %). Se convirtió la amina en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó de etanol/dietil éter: p. f. 176-178°C. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 285 (M+, 15), 284 (16), 271 (16), 270 (bp), 84 (15).

La síntesis de compuestos intermedios usados en los Ejemplos anteriores se describe en las preparaciones a continuación.

Preparación 1:

1-BROMO-3-FLUORO-5-(METILTIO)BENCENO

A una disolución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (5,0 g, 25,9 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se añadió tiometilato de sodio (1,81 g, 25,9 mmol) y se calentó la mezcla a 150 C durante 10 min. Se llevó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con cloruro de amonio saturado acuoso (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentró a vacío para soportar el compuesto del título puro (3,84 g). MS m/z (Intensidad rel, 70 eV) 222 (M+, 100), 220 (M+, 100), 189 (49), 187 (50), 126 (75).

Preparación 2:

4-[3-FLUORO-5-(METILTIO)FENIL]-4-HIDROXIPIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

A una disolución de 1-bromo-3-fluoro-5-(metiltio)benceno (3,7 g, 16,7 mmoles) en dietil éter seco (100 ml), bajo nitrógeno, a -78 C se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano, 6,7 ml, 16,7 mmoles). Se agitó la mezcla

durante 30 min a -78°C y después se llevó a -20°C durante 2 min y se enfrió de nuevo a -78°C . A la mezcla resultante a -78°C , se añadió gota a gota una disolución de 4-Boc-1-piperidona (3,3 g, 16,7 mmol) en dietil éter seco (50 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 10 min y después se llevó a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentró y se purificó por cromatografía de columna súbita (isooctano/acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título (3,76 g). MS m/z (intensidad rel., 70 eV) 341 (M^+ , 7), 285 (11), 241 (11), 196 (4), 57 (bp).

Preparación 3:

4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]-4-HIDROXIPIPERIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

A una disolución de 4-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,66 g, 10,6 mmol) en tetracloruro de carbono (13 ml), acetonitrilo (13 ml) y agua (26 ml), se añadió peryodato de sodio (6,8 g, 31,8 mmol) y tricloruro de rutenio (3 mg, 0,05 % en moles) y se agitó la mezcla durante 20 min. a temperatura ambiente.

Se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo (3x100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentró a vacío para soportar el compuesto del título puro (3,3 g). MS m/z (Intensidad rel., 70 eV) 373 (M^+ , 0), 273 (25), 255 (74), 133 (28), 56 (bp).

Preparación 4:

4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA

Una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 8,8 mmol) y se calentó ácido polifosfórico (20 ml) a 120°C durante 3 h. Se vertió la mezcla sobre hielo y se alcalinizó con hidróxido de sodio 5 M. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x100 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se evaporó y se purificó por cromatografía de columna súbita (metanol /acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título (2,02 g). MS m/z (intensidad rel., 70 eV) 255 (M^+ , bp), 254 (50), 251 (87), 172 (87), 146 (53).

Preparación 5:

4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERIDINA

Se hidrogenó una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,02 g, 7,9 mmol), paladio sobre carbono (0,56 g) y ácido fórmico (1,9 ml) en alcohol isopropílico (60 ml) a 345 kPa (50 psi) durante 24 h bajo nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción por una almohadilla de celite y se concentró el líquido filtrado y se evaporó a sequedad para dar 1,66 g del producto bruto. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 257 (M^+ , bp), 256 (80), 133 (21), 69 (25) 56 (99).

Se usaron los siguientes ensayos para la evaluación de los compuestos según la invención.

Ensayo in vivo: Comportamiento

Se midió la actividad del comportamiento usando ocho monitores de actividad Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), conectado a un analizador Omnitech Digiscan y un ordenador Apple Macintosh equipado con un tablero de interfase digital (NB DIO-24, National Instruments, USA). Cada monitor de actividad constaba de una estructura de metal cuadrática (AxL 40x40 cm) equipada con sensores de haz fotónico. Durante las mediciones de actividad del comportamiento, se puso una rata en una jaula acrílica transparente (AxLxA, 40x40x30 cm) que a su vez se puso en el monitor de actividad. Cada monitor de actividad estaba equipado con tres filas de sensores de haz fotónico de infrarrojo, constanding cada fila de 16 sensores. Se pusieron dos filas a lo largo del frente y en el lado de la jaula, a un ángulo de 90° y se puso la tercera fila 10 cm por encima del suelo para medir la actividad vertical. Los sensores de haz fotónico estaban espaciados 2,5 cm aparte. Cada monitor de actividad estaba equipado con una caja de atenuación del sonido y la luz idéntica conteniendo una luz de alojamiento débil y un ventilador.

El software del ordenador se escribió usando programación orientada al objeto (LabVIEW®, National instruments, Austin, TX, USA).

Los datos del comportamiento de cada monitor de actividad, representando la posición (centro horizontal de gravedad y actividad vertical) del animal cada vez, se registraron a una frecuencia de muestreo de 25 Hz y se

recogieron usando una aplicación LABView™ escrita a medida. Los datos de cada sesión registrados se almacenaron y se analizaron con respecto a la distancia recorrida. Cada sesión de registro de comportamiento duró 60 min, empezando aproximadamente 4 min después de la inyección del compuesto de ensayo. Se aplicaron procedimientos de registro del comportamiento similares para ratas no pretratadas con fármaco y pretratadas con fármaco. A ratas pretratadas con d-anfetamina se les dio una dosis de 1,5 mg/kg i.p.. 10 min antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. A las ratas pretratadas con MK-801 se les dio una dosis de 0,7 mg/kg i.p.. 90 min antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. Los resultados se presentan como recuento/60 minutos o recuento/30 minutos, en unidades de longitud arbitrarias. Se llevaron a cabo comparaciones estadísticas usando la prueba t de student frente al grupo de control. En animales pretratados con MK-801 o anfetaminas, se hicieron comparaciones estadísticas frente a controles de MK801 o d-anfetaminas, respectivamente.

Se calcularon valores ED_{50} para la reducción de hiperlocomoción inducida por anfetaminas por ajuste de curvas. Para la mayoría de los compuestos, la evaluación se basa en 16 animales pretratados con anfetaminas por el intervalo de administración 0, 11, 33 y 100 $\mu\text{mol/kg}$ s.c. en un solo experimento, con dosis complementarias en experimentos separados. Los cálculos se basaron en distancia durante los últimos 45 minutos de una hora de medición. Las distancias se normalizan a control de anfetamina y se fijan por minimización de mínimos cuadrados para la función " $\text{Final} - (\text{Control} - \text{Final}) / (1 + (\text{dosis} / ED_{50})^{\text{Pendiente}})$ ". Los cuatro parámetros se fijaron con las restricciones: $ED_{50} > 0,0,5 < \text{Pendiente} < 3$, $\text{Final} > 0\%$ del control. Para estimar límites de confianza para los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con un peso cuadrado distribuido de manera uniforme aleatoria (0 a 1) para cada valor de medida. Los intervalos de ED_{50} presentados cubrieron el 95% de estos valores.

Ensayo in vivo: Neuroquímica

Después de las sesiones de actividad del comportamiento, se decapitaron las ratas y se extrajeron rápidamente sus cerebros y se pusieron en placas de Petri enfriadas en hielo. Se realizó la disección del lóbulo frontal límbico, el cuerpo estriado, el cortex frontal y las restantes partes hemisferales de cada rata y se congelaron. Cada parte del cerebro se analizó con posterioridad con respecto a su contenido en monoaminas y sus metabolitos.

Se cuantifican las sustancias transmisoras de monoamina (NA (noradrenalina), DA (dopamina), 5-HT (serotonina)) así como su amina (NM (normetanofrina), 3-MT (3-metoxitiramina)) y ácido (DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético), 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindoleacético), HVA (ácido homovanílico)) metabolitos en homogenados de tejido cerebral por separaciones HPLC y detección electroquímica.

El método analítico se basa en dos separaciones cromatográficas dedicadas para aminas o ácidos. Dos sistemas cromatográficos comparten un autoinyector común con una válvula de Puerto 10 y dos bucles de muestra para inyección simultánea en los dos sistemas. Los dos sistemas están equipados con una columna de fase inversa (Luna C18(2), dp 3 μm , 50*2mm i.d., Phenomenex) y se realiza detección electroquímica a dos potenciales en electrodos de carbono vítreo (MF- 1000, Bioanalytical Systems, Inc.). Mediante una conexión de T se hace pasar el efluente de la columna a la celda de detección o a desecho. Esto se realiza por dos válvulas solenoides que bloquean o la salida de desecho o del detector. No permitiendo que el frente cromatográfico alcance el detector, se consiguieron mejores condiciones de detección. La fase móvil acuosa (0,4 ml/min) para el sistema ácido contiene Ácido Cítrico 14 mM, Citrato de Sodio 10 mM, MeOH al 15% (v/v) y AEDT 0,1 mM. Los potenciales de detección relativos a referencia de Ag/AgCl es 0,45 y 0,60 V. La fase móvil de pares iónicos acuosa (0,5 ml/min) para el sistema de la amina contiene Ácido Cítrico 5 mM, Citrato de Sodio 10 mM, MeOH al 9% (v/v), MeCN al 10,5% (v/v), Ácido DecanoSulfónico 0,45 mM y AEDT 0,1 mM. Los potenciales de detección relativos a referencia de Ag/AgCl es 0,45 y 0,65 V.

Ensayo in vivo: Biodisponibilidad oral

Se realizan experimentos 24 horas después de implante de catéteres arteriales y venosos. Se administró por vía oral compuesto de ensayo a 12,5 $\mu\text{mol/kg}$ o intravenosamente a 5 $\mu\text{mol/kg}$ usando los catéteres venosos, n=3 por grupo. Después se toman muestras de sangre arterial durante ocho horas a 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos después de administración del compuesto de ensayo. La biodisponibilidad oral se calculó como la relación del AUC (Área bajo la curva) obtenida después de administración oral por el AUC obtenida después de administración intravenosa para cada rata. Se calculó el parámetro AUC según lo siguiente:

AUC: El área bajo la curva de concentración de plasma frente a tiempo desde tiempo cero a la última concentración medida (Cúlt), calculada por el método log/trapezoidal lineal.

Los niveles de compuesto de ensayo se midieron por medio de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CL-EM). (Hewlett-Packard 1100MSD Series). El módulo incluye un sistema de bombeo cuaternario, desgaseador a vacío, automuestreador termostatzado, compartimento de columna termostatzado, detector de serie de diodos y cámara de pulverización API-ES. La manipulación de los datos se realizó con un sistema HP ChemStation rev.A.06.03. Ajustes del instrumento : modo MSD: Polaridad MSD de modo iones seleccionados (SIM): Positiva Temp. gas: 350° Gas de secado: 13,0 l/min Gas nebulizador: 345 kPa (50 psig) Voltaje capilar: 5.000 v Voltaje Fragmentador: 70 V Columna analítica: Eclipse Zorbax XDB-C8 (4,6*150 mm, 5 µm) a 20°C. La fase móvil fue ácido acético (0,03%) (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). El caudal de la fase móvil fue 0,8 ml/min. La elución se inició al 12% de disolvente B isocrático durante 4,5 min., aumentando después linealmente al 60% durante 4,5 min.

- 5 Procedimiento de las extracciones: Se diluyeron muestras de plasma (0,25-0,5 ml) con agua a 1 ml y se añadieron 60 pmol (100 µl) de patrón interno (-)-OSU6241. Se ajustó el pH a 11 por adición de 25 µl de carbonato de sodio acuoso saturado. Después de mezclar se extrajeron las muestras con 4 ml de diclorometano por agitación durante 20 min. Se transfirió la capa orgánica después de centrifugación a un tubo más pequeño y se evaporó a sequedad bajo una corriente de nitrógeno. Después se disolvió el residuo en 120 µl de fase móvil (ácido acético (0,03%): acetonitrilo, 95:5) para análisis CL-EM (10 µl inyectado). Se controló el ión selectivo (MH⁺) para cada Ejemplo y MH⁺ 296 para (-)-OSU6241 ((3-[3-(etilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina).

Se prepara una curva patrón durante el intervalo de 1-500 pmol por adición de cantidades apropiadas de compuesto de ensayo a muestras de plasma en blanco.

Ensayo in vivo: Estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata

- 20 Se aislaron microsomas de hígado de rata como se describe por Förlin (1.980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16α-carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, con mínimas modificaciones, por ejemplo, se añadieron 3 ml/g de hígado de un tampón 0,1 M de Na/K⁺PO₄ con KCl 0,15 M, pH 7,4, (tampón 1) antes de homogeneización, se centrifugó el homogenado durante 20 minutos en vez de 15, se ultracentrifugó el sobrenadante a 100.000 g en vez de 105.000 g y se volvió a suspender el gránulo de la ultracentrifugación en 1 ml/g de hígado de 20% v/v 87% de glicerol en tampón 1.

- 25 1 µl de sustancia de ensayo 0,2 ó 1 mM diluida en agua y 10 µl de microsoma de hígado de rata de 20 mg/ml se mezclaron con 149 µl a 37°C tampones 1 y se inició la reacción por adición de 40 µl de NADPH 4,1 mg/ml. Después de 0 a 15 minutos de incubación en un bloque de calentamiento a 37°C (LAB-LINA, Calentador MULTI-BLOK o lab4you, agitador TS-100 Thermo a 73 rad/s (700 rpm)) se detuvo la reacción por adición de 100 µl de acetonitrilo puro. La precipitación de proteínas se retiró después rechazando el gránulo después de centrifugación a 10.000 g durante 10 minutos (Heraeus, Biofuge fresco) en 4°C. Se analizó el compuesto de ensayo usando HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series) con una columna Zorbax SB-C18 (2,1*150 mm, 5 µm) usando ácido fórmico al 0,03% y acetonitrilo como fase móvil (gradiente) o un Zorbax Eclipse XDB-C18 (3*75 mm, 3,5 µm) usando ácido acético al 0,03% y acetonitrilo como fase móvil (gradiente). Se calculó el recambio de 15 min como la fracción de compuesto de ensayo eliminada después de 15 minutos, expresada en porcentaje de niveles de 0 min, es decir 100*[conc de compuesto de ensayo a 0 min -concentración a 15 min] / conc a 0 min.

Se realizó la preparación de microsomas de hígado como se describe en Förlin (1.980). Protocols for incubation with liver microsomes are provided in Crespi & Stresser (2.000) y Renwick et al (2.001).

- 40 Crespi C L, y DM Stresser (2.000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

Forlin L. (1.980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16α-carbonitrile and: Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

- 45 Renwick, AB et al. (2.001) Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31 (4): 187-204

Afinidad hERG

Se realizó la valoración de afinidad hERG por Rapid ICE™ por Quintiles Limited, Research Avenue South, Heriot-Watt University Research Park, Riccarton Edinburgh, Escocia. Rapid ICE TM (Electrofisiología de Canales de Iones

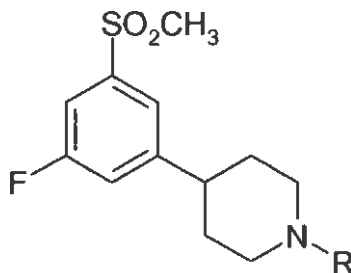
Rápidos) es un ensayo patch-clamp automatizado que utiliza el sistema PatchXpress 7000A (Axon Instruments). Rapid ICE- TM valora el efecto de las sustancias de ensayo en corriente de cola HERG registrada a partir de células HEK293 transfectadas de manera estable con ADNc de HERG. Los compuestos que inhiben la corriente HERG se ha demostrado que prolongan el potencial de acción cardíaca y por lo tanto el intervalo QT en el hombre.

- 5 Se obtuvieron HERG.T.HEK (células HEK293 transfectadas de manera estable con ADNc HERG) de la Universidad de Wisconsin. Se mantienen estas células en almacenamiento criogénico en Quintiles y también se mantienen en cultivo. Se mantienen las células continuamente dentro y pasan usando medio mínimo esencial enriquecido con suero fetal bovino al 10%, aminoácidos no esenciales al 1%, piruvato de sodio al 1% y 0,4 mg/ml de geneticina. Para uso en estudios Rapid ICE TM, se pusieron 4 ml de las células en tubos de falcon a una densidad
- 10 de $2,5 \times 10^5$ /ml. Los tubos falcon se almacenan en una incubadora gaseada (5% de CO₂) humidificada a 37°C y se usaron células dentro de 2,5 h de almacenaje. Justo antes de la experimentación, se centrifugaron estas células a 105 rad/s (1.000 rpm) durante 1 min, se decantó el sobrenadante y se resuspendieron las células en 150 µl de disolución del baño en un tubo eppendorf de 1,5 ml.
- 15 Se sensibiliza el sistema PatchXpress con disoluciones extracelulares (baño) e intracelulares (pipeta) previamente a conducir un estudio. Se cargó un sealchip de 16 pozos (Sealchip 16, Aviva Biosciences Corp) en la suspensión de disolución del baño en el sistema y se sensibilizó antes de preparar células en la suspensión de disolución del baño. Se puso la celda eppendorf en la posición designada y comienza el procedimiento con la trituración y dispersión de células en cada pozo (cámara de registro) del sealchip. El sistema PatchXpress sigue los principios generales de patch-clamping de células completas convencional: Un cierre de alta resistencia se forma entre el electrodo de
- 20 parche y una célula individual, se rompe la membrana a través de la punta del electrodo y se establece configuración patch-clamp. Si la calidad de la celda se juzga deficiente, se puede terminar el experimento en este punto y si es necesario se repite el proceso en otro sealchip.
- 25 Una vez que se ha conseguido un parche estable, comienza el registro en modo cierre de voltaje, con la célula cerrada inicialmente a -80 mV. El perfil de voltaje clásico es como sigue: etapa desde -80 mV a -50 mV durante 200 ms, +20 mV durante 4,8 s, etapa a -50 mV durante 5 s, después la etapa al potencial de soporte de -80 mV. La etapa de -80 mV a la orden de ensayo (+20 mV) da como resultado una corriente externa (es decir la corriente fluye de la célula) y la etapa de la orden del ensayo (+20 mV) a -50 mV da como resultado en corriente de cola (la corriente de cola representa desactivación de la corriente con el tiempo). Se extrajeron valores de corriente de cola. Cada valor representa la corriente media registrada durante 4 pulsos de voltaje secuenciales. Para cada célula los
- 30 efectos de la sustancia de ensayo se determinan por el cálculo de la corriente residual (% de control) comparado con pretratamiento de vehículos.

Un valor IC₅₀ (µM), u otro marcador de potencia, se estima de la relación concentración-respuesta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1:



(1)

en la que R se selecciona del grupo que consiste en alquilos C_1-C_3 y alilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona del grupo que consiste en n-propilo y etilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 1-etil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, que es sal de cloruro ácido de 1-etil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es sal de cloruro ácido de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 1-alil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de trastornos del movimiento seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo, discinesias (incluyendo discinesias inducidas por L-DOPA), distonias, tics, temblor y enfermedad de Huntington.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en psicosis iatrogénica y no iatrogénica y alucinosis.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes y trastorno bipolar.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del humor y por ansiedad, depresión y trastorno obsesivo compulsivo.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de trastornos del neurodesarrollo seleccionados del grupo que consiste en trastornos del espectro autista, ADHD, Parálisis Cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette y trastornos neurodegenerativos seleccionados del grupo que consiste en demencia y trastorno del conocimiento relacionado con la edad.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos de la alimentación, obesidad y dolores de cabeza y otros dolores en enfermedades caracterizadas por tono muscular aumentado.

- 5 **16.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para mejorar las funciones motoras, funciones cognitivas y trastornos emocionales relacionados y después de lesión cerebral inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas o lesión cerebral inducida por reacciones tóxicas para sustancias químicas exógenas, en las que las sustancias químicas exógenas se seleccionan del grupo que consiste en sustancias de abuso, compuestos farmacéuticos, toxinas medioambientales.
- 17.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de un trastorno relacionado con abuso de sustancias.
- 18.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para tratamiento de enfermedad de Alzheimer o trastornos por demencia relacionados.
- 10 **19.** Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como medicamento.