

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 261**

51 Int. Cl.:  
**C07D 295/185** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**C07D 295/088** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07717010 .8**  
96 Fecha de presentación: **23.01.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1988902**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERAZINA.**

30 Prioridad:  
**15.02.2006 US 773391 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.03.2012**

73 Titular/es:  
**M'S SCIENCE CORPORATION  
KOBE INTERNATIONAL BUSINESS CENTER, 5F  
5-5-2, MINATOJIMA-MINAMIMACHI  
CHUO-KU KOBE 650-0047, JP**

72 Inventor/es:  
**SUN, Connie L. y  
LI, Xiaoyuan**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 376 261 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

Derivados de piperazina

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de 1,4-piperazina, a procedimientos para preparar los derivados novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados, y al uso de derivados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

Se ha desvelado en la bibliografía científica que ciertos trastornos del sistema nervioso central pueden tratarse usando un modulador de la función del receptor sigma. Entro los compuestos que se conoce que poseen afinidad para ligandos sigma están ciertos derivados de piperazina.

10 El documento WO 91/09594 desvela compuestos que tienen afinidad para los receptores sigma, algunos de los cuales son derivados de piperazina, y se describe que son útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis.

15 La Patente de Estados Unidos número 5.736.546 desvela ciertas 1,4-(difenilalquil)-piperazinas que tienen un grupo fenilo sin sustituir y el otro grupo fenilo sustituido con dos grupos alcoxi. Uno de los compuestos desvelados es 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina. También se denomina en la bibliografía científica como SA 4503. Se dice que compuestos del documento US 5.736.546 son útiles en el tratamiento de demencia, depresión, esquizofrenia, neurosis de ansiedad, enfermedades que acompañan a respuestas inmunes anormales, criptorrea y úlcera digestiva.

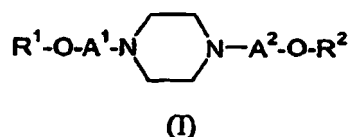
20 El documento WO 2004/110387 desvela que los ligandos sigma, en particular SA 4503, son también útiles en el tratamiento de pacientes para facilitar la regeneración neuronal después de la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, tal como apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática o lesión de la médula espinal.

La Patente de Estados Unidos número 5.389.630 desvela ciertos compuestos de diamina que tienen acción protectora cerebral. El compuesto del Ejemplo 50 es un derivado de piperazina, pero la gran mayoría de los compuestos ilustrados son derivados de homopiperazina. El mecanismo de acción de los compuestos no se analiza.

25 La publicación de solicitud de patente francesa número FR 2073277 desvela genéricamente ciertos derivados de piperazina 1,4-disustituídos, que se dicen que poseen una gran diversidad de actividades farmacológicas. Uno de los compuestos ilustrados es 1,4-bis-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina.

A continuación, se ha descubierto que ciertos derivados de 1,4-piperazina, incluyendo el compuesto conocido 1,4-bis-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina, tienen alta afinidad para los receptores sigma, en particular los receptores sigma-1.

30 De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

35 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor;  
 A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>C(=O);  
 m es 2, 3, 4 ó 5;  
 A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>;  
 n es 2, 3, 4 ó 5; y  
 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxilo (C1-4), un grupo hidroalcoxilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxilo (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4);  
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención tienen una alta afinidad para los receptores sigma, en particular los receptores sigma-1.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique en contra, la expresión átomo de halógeno incluye flúor, cloro y bromo.

El término alquilenodioxo (C1-2) incluye metilenodioxo y etilenodioxo.

Un ejemplo de un grupo alquilo (C1-4) es metilo.

El término haloalquilo (C1-4) como se usa en el presente documento incluye perfluoroalquilo (C1-4), tal como trifluorometilo.

5 Un ejemplo de un grupo alcoxi (C1-4) es metoxi.

Un ejemplo de un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4) es 2-metoxietoxi.

Un ejemplo de un grupo hidroxialcoxi (C1-4) es hidroximetilo.

El término haloalcoxi (C1-4), como se usa en el presente documento incluye perfluoroalcoxi (C1-4), tal como trifluorometoxi.

10 Un ejemplo de un grupo alquilsulfanilo (C1-4) (también conocido como un grupo alquiltio (C1-4)) es metilsulfanilo.

Un ejemplo de un grupo alquilsulfonilo (C1-4) es metilsulfonilo.

Un ejemplo de un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4) es trifluorometilsulfonilo.

Haciendo referencia a la fórmula (I), ejemplos de valores particulares para  $R^1$  son 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo y 2,4-difluorofenilo.

15 Ejemplos de valores para m son 2 y 3. Un ejemplo de un valor particular para m es 2.

Ejemplos de valores particulares para n son 2 y 3.

En una realización,  $A^1$  es  $(CH_2)_m$ , tal como  $(CH_2)_2$ .

En otra realización,  $A^1$  es  $(CH_2)_{m-1}C(=O)$ , tal como  $(CH_2)C(=O)$  o  $(CH_2)C(=O)$ .

$A^2$  puede estar presente, por ejemplo,  $(CH_2)_n$ .

20 En una realización más,  $R^2$  representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo fluoroalquilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo fluoroalcoxi (C1-4) y un grupo fluoroalquilsulfonilo (C1-4).

Ejemplos de valores particulares para  $R^2$  son 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-trifluorometilsulfonilfenilo y 4-trifluorometil-sulfonilfenilo.

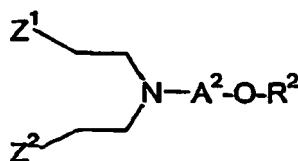
25 Se apreciará que ciertos compuestos de fórmula (I) contienen un centro de asimetría. Por lo tanto, estos compuestos pueden existir y aislarse en forma de estereoisómeros. La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en cualquier forma estereoisomérica.

También se apreciará que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden aislarse en forma de un solvato, y por consiguiente, que cualquiera de dicho solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.

30 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

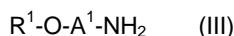
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



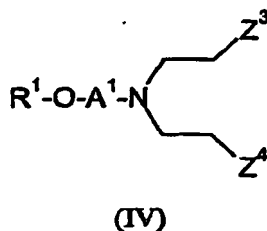
(II)

35

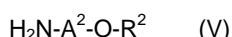
en la que cada uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  representa independientemente un átomo o grupo saliente, o un compuesto correspondiente en el que uno o más sustituyentes en  $R^2$  están protegidos, con un compuesto de fórmula general (III)



b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

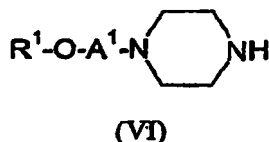


5 en la que cada uno de  $Z^3$  y  $Z^4$  representa independientemente un átomo o grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (V)

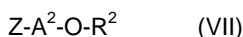


o un compuesto correspondiente en el que uno o más sustituyentes en  $R^2$  están protegidos;

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)

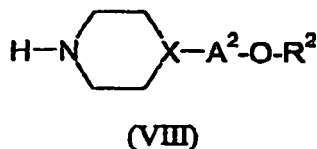


10 con un compuesto de fórmula general (VII)

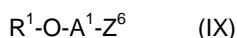


en la que  $Z^2$  representa un átomo o grupo saliente;

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



15 con un compuesto de fórmula general (IX)



en la que  $Z^6$  representa un átomo o grupo saliente; o

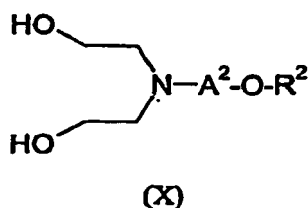
20 e) para un compuesto de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa  $(CH_2)_m$  y  $A^2$  representa  $(CH_2)_n$ , reducir un compuesto correspondiente de fórmula (I) en la que  $A^1$  representa  $(CH_2)_{m-1}C(=O)$  y/o  $A^2$  representa  $C(=O)(CH_2)_{n-1}$ ;

seguido de la eliminación de cualquier grupo protector y, opcionalmente, la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Haciendo referencia a la etapa de procedimiento a), los átomos o grupos salientes representados por  $Z^1$  y  $Z^2$  pueden ser, por ejemplo, grupos hidrocarbilsulfoniloxi, tales como metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, o átomos de halógeno, tales como átomos de cloro.

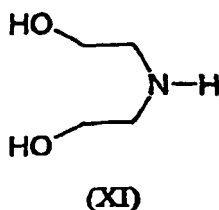
La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C, tal como de 50 a 90 °C. Los disolventes convenientes incluyen disolventes orgánicos, por ejemplo amidas, tales como dimetilformamida. La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador, tal como yoduro sódico.

30 Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula general (X)



por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo para proporcionar un compuesto de fórmula (III) en la que  $Z^1$  y  $Z^2$  representan átomos de cloro.

5 Los compuestos de fórmula general (X) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XI)

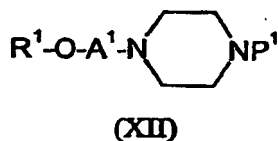


con un compuesto de fórmula general (VII), análogo al procedimiento c) descrito en el presente documento.

10 La etapa de procedimiento b) puede realizarse mediante un procedimiento análogo al descrito en el presente documento para la etapa de procedimiento a). Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (IX), después, por ejemplo, haciendo reaccionar el diol resultante con cloruro de tionilo para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

15 Haciendo referencia al procedimiento c), dependiendo de si  $A^2$  contiene o no un grupo carbonilo, el átomo o grupo saliente representado por  $Z^5$  puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo aciloxi o un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C. Los disolventes convenientes incluyen disolventes orgánicos, por ejemplo amidas, tales como dimetilformamida. Cuando el compuesto de fórmula (VII) es un haluro de alquilo, la reacción se realiza convenientemente en presencia de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de cesio. Cuando  $Z^5$  representa un grupo hidroxilo, la reacción se realiza convenientemente en condiciones de acoplamiento de enlace amida, por ejemplo en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y diciclohexilcarbodiimida.

20 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula (XII)



25 en la que  $P^1$  representa un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo. Por ejemplo, un grupo t-butoxicarbonilo puede eliminarse usando ácido trifluoroacético. Como alternativa, cuando el compuesto de fórmula (I) es simétrico, puede prepararse *in situ* haciendo reaccionar piperazina con dos equivalentes de un compuesto de fórmula (VII) y permitiendo que la reacción se complete.

El procedimiento d) puede realizarse mediante el mismo procedimiento que el procedimiento c).

30 Haciendo referencia a la etapa de procedimiento e), el agente reductor puede ser convenientemente un borano ( $BH_3$ ), un agente reductor de borohidruro, tal como borohidruro sódico, o un hidruro de metal alcalino y aluminio, tal como hidruro de litio y aluminio. La reducción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente, tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano. La temperatura a la que la reducción se realiza está convenientemente en el intervalo de -25 a 100 °C, tal como de -10 a 40 °C.

Una sal farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante un procedimiento convencional, tal como haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico.

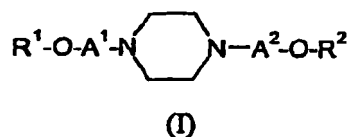
35 Algunos de los intermedios pueden ser nuevos. La invención también proporciona todos los intermedios nuevos desvelados en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o por vía transdérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes formadores de volumen, y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de solución o suspensión adecuadas para inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en terapia.

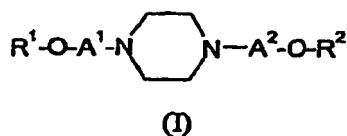
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor;  
 A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>C(=O);  
 m es 2, 3, 4 ó 5;  
 A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>;  
 n es 2, 3, 4 ó 5; y  
 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4), un grupo hidroxialcoxi (C1-4), un grupo alquilsulfanilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxi (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4);  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha vinculado a los receptores sigma.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente invención proporciona a un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor; A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>C(=O);  
 m es 2, 3, 4 ó 5;  
 A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>;  
 n es 2, 3, 4 ó 5; y  
 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4), un grupo hidroxialcoxi (C1-4), un grupo alquilsulfanilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxi (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4);  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha vinculado a los receptores sigma, o un paciente.

El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano, tal como un mamífero no humano, por ejemplo un gato,

perro, caballo, vaca u oveja. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

El trastorno sensible a un modulador del receptor sigma puede ser, por ejemplo, un trastorno del sistema nervioso central, tal como un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha vinculado a los receptores sigma. Ejemplos de trastornos neurológicos incluyen déficits cerebrales posteriores a una cirugía de derivación cardiaca e injerto, isquemia cerebral (por ejemplo, asociada con ictus o paro cardiaco); traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; demencia inducida por SIDA; espasmos musculares; convulsiones; tolerancia a fármacos, retirada y suspensión (es decir opiáceos, benzodiazepinas, nicotina, cocaína o etanol); lesión ocular y retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; dolor; y trastornos del movimiento tales como disquinesia tardía. Ejemplos de trastornos psiquiátricos que se tratan con un compuesto de fórmula I incluyen esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados (por ejemplo, ataque de pánico y trastornos relacionados con el estrés), depresión, trastorno bipolar, psicosis y trastornos obsesivos compulsivos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son de particular interés para su uso como agentes neuroprotectores y en el tratamiento de pacientes para facilitar la regeneración neuronal y la recuperación funcional después de la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, en particular apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, la vía de administración y el tamaño y especie del sujeto. En general, se administrarán cantidades en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye el uso profiláctico. La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de fórmula (I) que es eficaz para reducir o inhibir el desarrollo de los síntomas del trastorno que se va a tratar.

El compuesto de acuerdo con la invención puede administrarse solo o junto con otro agente terapéutico que tiene un modo de acción diferente.

La capacidad de un compuesto para unirse a un receptor sigma puede demostrarse por uno o más de los siguientes ensayos.

Los ensayos de unión al receptor sigma-1 ( $\sigma_1$ ) y sigma-2 ( $\sigma_2$ ) se realizan en membranas de células HEK-293 (Embrionarias Humanas del Riñón).

#### Preparación de la membrana:

Las células HEK-293 confluentes se recolectan en PBS/EDTA 5 mM. Se centrifugan a 2000 rpm durante 5 min y después se lavan dos veces en PBS. Las células se homogenizan en Tris-HCl 20 mM (pH = 7,5) que contienen EDTA 5 mM, PMSF 0,5 mM y 0,5  $\mu\text{g/ml}$  de leupeptina usando un homogeneizador Dounce y se sonicaron durante 5 minutos.

Los desechos nucleares y las células intactas se retiran por centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se centrifuga a 12000 rpm durante 30 minutos y el gránulo resultante se suspende de nuevo en Tris-HCl 25 mM (pH = 7,5),  $\text{Mg}_2\text{Cl}$  25 mM, sacarosa al 10% que contiene PMSF 0,5 mM, AEBBSF 2 mM, EDTA 1 mM, bestatina 130  $\mu\text{M}$ , E-64 14  $\mu\text{M}$ , leupeptina 1  $\mu\text{M}$  y aprotinina 0,3 mM.

Las proteínas se determinan usando el Reactivo de Tinte de Ensayo de Proteínas Bio y las membranas se alicuotan y se congelan a -80°C.

#### Ensayo de unión al receptor $\sigma_1$

Los ensayos de unión se realizan en placas de 96 pocillos.

Los receptores  $\sigma_1$  se etiquetan usando la sonda  $\sigma_1$  selectiva (+) - [ $^3\text{H}$ ] Pentazocina (Bowen WD y col., Mol Neuropharmacol 3, 117-126, 1993).

La unión total se determina incubando 50  $\mu\text{g}$  de membranas de células HEK-293 con (+)- [ $^3\text{H}$ ]-pentazocina 10 nM (Perkin-Elmer, 35 Ci/mmol) y tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH = 8,3) en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$ . La unión específica se determina en presencia de 10  $\mu\text{M}$  de pentazocina no marcada. Para los experimentos de competición, se añaden 50  $\mu\text{l}$  de compuesto desplazante en 8 concentraciones diferentes. Las incubaciones se realizan durante 120 min a 37 °C. Los ensayos se terminaron por dilución con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH = 8,3 y filtración al vacío a través de fibras de vidrio usando un recolector celular Skatron de Molecular Devices. Los filtros se lavan tres veces y la radioactividad unida a la membrana se determina en un contador de centelleo Microbeta.

Los filtros se impregnan en polietilenoimina al 0,5% durante 1 hora antes de su uso.

La unión específica se determina restando la unión no específica de la unión total. Los valores de  $Cl_{50}$  (concentración de ligando competente requerido para la inhibición al 50% de la unión de [ $^3H$ ]-pentazocina) se analizan por ajuste de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism.

#### Ensayo de unión al receptor $\sigma_2$

5 Los ensayos de unión se realizan en placas de 96 pocillos.

Los receptores  $\sigma_2$  se marcan usando [ $^3H$ ] DTG (Di-o-tolilguanidina), en condiciones en las que los receptores  $\sigma_1$  se enmascaran con el compuesto selectivo  $\sigma_1$  de pentazocina (Hellewell SB y col., Eur. J. Pharmacol, 268, 9-18, 1994).

10 La unión total se determina incubando 50  $\mu g$  de membranas de células HEK-293 con 10 nM [ $^3H$ ]-DTG (Perkin-Elmer, 58 Ci/mmol) en presencia de pentazocina 10  $\mu M$  y tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH = 8,3) en un volumen total de 200  $\mu l$ . La unión no específica se determina en presencia de DTG sin marcar 10  $\mu M$ . Para los experimentos de competición, se añaden 50  $\mu l$  del compuesto desplazante en 8 concentraciones diferentes. Las incubaciones se realizan durante 120 min a 37  $^{\circ}C$ . Los ensayos se terminan por dilución con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo, pH = 8,3 y filtración al vacío a través de fibras de vidrio usando un recolector celular Skatron de Molecular Devices. Los filtros se lavan tres veces y la radioactividad unida a la membrana se determina en un contador de centelleo

15 Microbeta.

Los filtros se impregnan en polietilenoimina al 0,5% durante 1 hora antes de su uso.

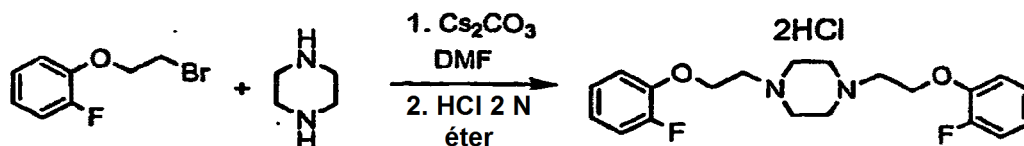
La unión específica se determina restando la unión no específica de la unión total. Los valores de  $Cl_{50}$  (concentración de ligando competente requerido para la inhibición al 50% de la unión de [ $^3H$ ]-DTG) se analizan por ajuste de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism.

20 Se ha descubierto que tanto el compuesto conocido 1,4-bis-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina como el compuesto del Ejemplo de Referencia 1 tienen un  $Cl_{50}$  de menos de 700 nM en el ensayo de unión del receptor  $\sigma_1$ .

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

#### **Ejemplo de Referencia 1**

##### **Diclorhidrato de 1,4-Bis-[2-(2-fluorofenoxi)etil]piperazina**



25 A piperazina (0,29 g, 3 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron  $Cs_2CO_3$  (4,4 g, 13,5 mmol) y 1-(2-bromo-etoxi)-2-fluorobenceno (1,5 g, 6,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró, dando un sólido de color blanco (0,88 g, 81%). Parte de este sólido (0,2 g) se suspendió en éter y HCl 2 N en éter (1 ml). El sólido de color blanco se filtró, dando el compuesto del título (0,23 g, 96%).

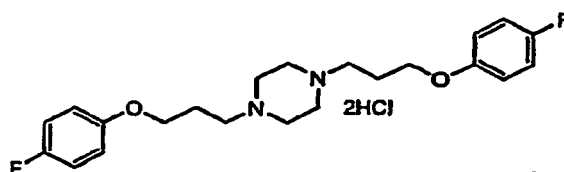
30

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD-d_4$ ):  $\delta$  3,70-3,76 (m, 12H), 4,49 (t, 4H), 7,03 (m, 2H), 7,18 (m, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

#### **Ejemplo de Referencia 2**

35 **1,4-Bis-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperazina**

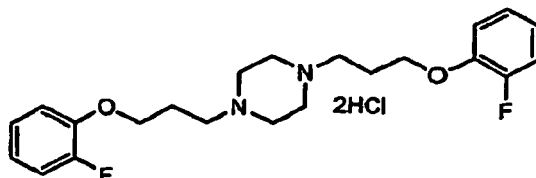




RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 2,29 (m, 4H), 3,5-4,0 (m, 12H), 4,11 (t, 4H), 6,95 (m, 4H), 7,02 (m, 4H).

### Ejemplo de Referencia 3

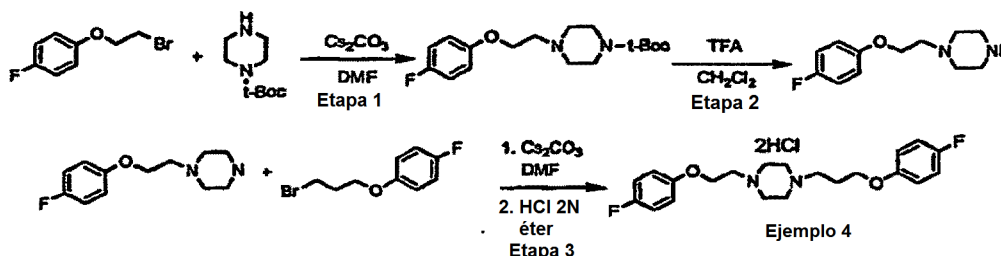
#### Diclorhidrato de 1,4-Bis-[3-(2-fluorofenoxi)propil]piperazina



5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 2,36 (m, 4H), 3,5-4,0 (m, 12H), 4,23 (t, 4H), 6,96 (m 2H), 7,12 (m, 6H).

### Ejemplo de Referencia 4

#### Diclorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-4-[3-[4-fluorofenoxi]propil]piperazina



#### Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperidin-1-carboxílico

10 A una solución de éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (1,86 g, 10 mmol) y 1-(2-bromoetoxi)-4-fluorobenceno (2,19 g, 10 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,5 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró, produciendo el compuesto del título cuantitativamente en forma de un aceite (3,25 g) que se usó sin purificación adicional.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,39 (s, 9H), 2,42 (t, 4H), 2,69 (t, 2H), 3,31 (t, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,10 (t, 2H).

#### Etapa 2: 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]etil]piperazina

20 A la solución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina-1-carboxílico (3,2 g, 10 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió con ácido trifluoroacético (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> extraída con diclorometano. La fase orgánica se recogió y se concentró, dando el compuesto del título cuantitativamente (5,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

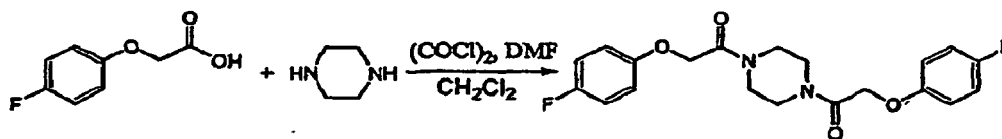
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,35 (m, 10H), 4,13 (t, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 9,20 (a, 1H).

#### Etapa 3: Diclorhidrato de 1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]piperazina

25 A 1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]piperazina (0,148 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 g, 2,5 mmol) y 1-(3-bromopropoxi)-4-fluorobenceno (139 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y el residuo se suspendió en éter y HCl 2 N en éter (2 ml). El sólido de color blanco se retiró por filtración, dando el compuesto del título (171 mg, 76%).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): δ 2,36 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,5-4,0 (a, 10H), 4,22 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 7,05 (m, 8H).

#### Ejemplo de Referencia 5 2-(4-Fluorefenoxi)-1-{4-[2-(4-fluorofenoxi)acetil]piperazin-1-il}-etanona



A la solución de ácido (4-fluorofenoxi)acético (8,5 g, 0,05 mol) en diclorometano anhidro (120 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (8,9 ml, 0,1 mol) y DMF (0,02 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (60 ml). A esta solución se le añadieron piperazina (1,9 g, 22 mmol) y trietilamina (11 ml, 0,08 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con metanol y se secó, proporcionando el compuesto del título cuantitativamente (9,16 g) en forma de un sólido de color blanco.

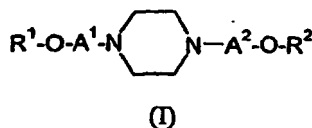
RMN <sup>1</sup>H 400 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,48 (d, 8H), 4,85 (s, 4H), 6,95 (m, 4H), 7,11(m, 4H)

Los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1.

- 4-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 4-(2-{4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 4-(2-{4-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 3-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 3-(2-{4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 3-(2-{4-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]piperazin-1-il]etoxi}benzoniitrilo  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-fluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[(2-(2,4-Difluorofenoxi)etil)-4-[2-(4-trifluorometilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-metanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]4-[2-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[2-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)etil]piperazina  
 4-(3-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 4-(3-{4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 4-(3-{4-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 3-(3-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 3-(3-{4-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 3-(3-{4-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]piperazin-1-il}propoxi)benzoniitrilo  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)-etil]-4-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-metanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]4-[3-(4-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]-piperazina  
 1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]piperazina  
 1-[2-(2-Fluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]piperazina; y  
 1-[2-(2,4-Difluorofenoxi)etil]-4-[3-(3-trifluorometanosulfonilfenoxi)propil]-piperazina.

## REIVINDICACIONES

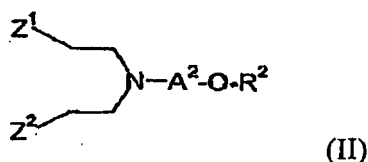
1. Un compuesto de fórmula general (I)



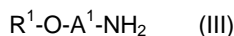
en el que:

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor;  
 A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>C(=O);  
 m es 2, 3, 4 ó 5;  
 A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o C(-O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>;  
 n es 2, 3, 4 ó 5; y
- 10 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxo (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4), un grupo hidroxialcoxi (C1-4), un grupo alquilsulfanilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxi (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4);
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que m es 2 ó 3.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que m es 2.
- 20 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 2 ó 3.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo fluoroalquilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo fluoroalcoxi (C1-4) y un grupo fluoroalquilsulfonilo (C1-4).
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sup>2</sup> representa 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-trifluorometilsulfonilfenilo o 4-trifluorometilsulfonilfenilo.
- 30 10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende

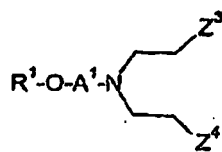
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



35 en la que cada uno de Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representa independientemente un átomo o grupo saliente, o un compuesto correspondiente en el que uno o más sustituyentes en R<sup>2</sup> están protegidos, con un compuesto de fórmula general (III)



b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

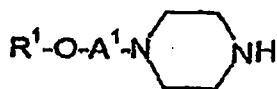


(IV)

en la que cada uno de  $Z^3$  y  $Z^4$  representa independientemente un átomo o grupo saliente, con un compuesto de fórmula general (V)



- 5 o un compuesto correspondiente en el que uno o más sustituyentes en  $R^2$  están protegidos;  
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)

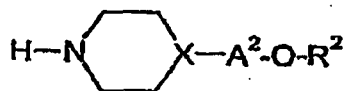


(VI)

con un compuesto de fórmula general (VII)

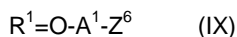


- 10 en la que  $Z^5$  representa un átomo o grupo saliente;  
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

con un compuesto de fórmula general (IX)



- 15 en la que  $Z^6$  representa un átomo o grupo saliente; o  
e) para un compuesto de fórmula (I) en el que  $A^1$  representa  $(CH_2)_m$  y  $A^2$  representa  $(CH_2)_n$ , reducir un compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que  $A^1$  representa  $(CH_2)_{m-1}C(=O)$  y/o  $A^2$  representa  $C(=O)(CH_2)_{n-1}$ ;

- 20 seguido de la eliminación de cualquier grupo protector y, opcionalmente, la formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

- 25 en la que:

$R^1$  representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor;  
 $A^1$  representa  $(CH_2)_m$  o  $(CH_2)_{m-1}C(=O)$ ;  
 $m$  es 2, 3, 4 ó 5;  
 $A^2$  representa  $(CH_2)_n$  o  $C(=O)(CH_2)_{n-1}$ ;

n es 2, 3, 4 ó 5; y

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4), un grupo hidroxialcoxi (C1-4), un grupo alquilsulfanilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxi (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4);

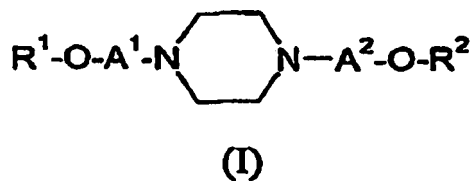
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha vinculado a los receptores sigma de un paciente.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que el trastorno neurológico se selecciona entre déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardiaca e injerto, isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; demencia inducida por SIDA; espasmos musculares; convulsiones; tolerancia, retirada y suspensión de drogas; lesión ocular y retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; dolor; y trastornos del movimiento, tales como disquinesia tardía, y el trastorno psiquiátrico se selecciona entre esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados, depresión, trastorno bipolar, psicosis y trastornos obsesivos compulsivos.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en terapia.

15. Uso de un compuesto de fórmula general (I)



en el que:

R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno o dos átomos de flúor;

A<sup>1</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>C(=O);

m es 2, 3, 4 ó 5;

A<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> o C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>;

n es 2, 3, 4 ó 5; y

R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilenodioxi (C1-2), un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo (C3-6), un grupo haloalquilo (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4), un grupo alcoxi (C1-4)-alcoxi (C1-4), un grupo hidroxialcoxi (C1-4), un grupo alquilsulfanilo (C1-4), un grupo alquilsulfonilo (C1-4), un grupo haloalcoxi (C1-4) y un grupo haloalquilsulfonilo (C1-4); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico que se ha vinculado a los receptores sigma.

16. El uso de la reivindicación 15, en el que el trastorno neurológico se selecciona entre déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardiaca e injerto, isquemia cerebral; traumatismo de la médula espinal; traumatismo craneal; esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer; corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; demencia inducida por SIDA; espasmos musculares; convulsiones; tolerancia, retirada y suspensión de drogas; lesión ocular y retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; dolor; y trastornos del movimiento tales como disquinesia tardía, y el trastorno psiquiátrico se selecciona entre esquizofrenia, ansiedad y trastornos relacionados, depresión, trastorno bipolar, psicosis y trastornos obsesivos compulsivos.