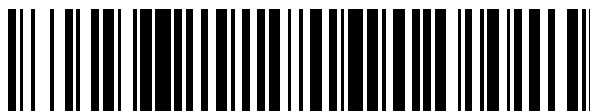


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 171**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/08** (2006.01)

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09795857 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2370405**

54 Título: **Inhibidores de reabsorción triples y su uso en métodos**

30 Prioridad:

**16.12.2008 US 138062 P**

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

**29.08.2013**

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
84 Waterford Drive  
Marlborough, MA 01752, US**

72 Inventor/es:

**SHAO, LIMING;  
WANG, FENGJIANG;  
MALCOLM, SCOTT C. y  
HEWITT, MICHAEL C.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 421 171 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

Inhibidores de reabsorción triples y su uso en métodos

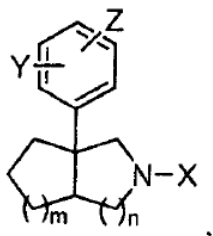
Se proporcionan en esta memoria compuestos útiles como inhibidores de reabsorción triples, composiciones que comprenden los compuestos, y los compuestos para uso en métodos.

- 5 Los neurotransmisores monoamínicos han sido implicados en la respuesta del organismo a trastornos neurológicos tales como el dolor y la depresión. La norepinefrina (NE) y la serotonina (5-HT) son neurotransmisores monoamínicos que se originan en el cerebro y se proyectan difusamente por todo el sistema nervioso central. Se ha comunicado que la 5-HT y la NE están implicadas en la modulación de la transmisión del dolor desde la médula espinal hasta el cerebro y también en la regulación de los estados de ánimo del organismo y las respuestas al estrés.
- 10 La depresión se refiere a un estado anormal del ánimo o a una colección de síntomas que constituyen un trastorno psiquiátrico. Los síntomas de la depresión incluyen alteraciones del estado de ánimo y el estado afectivo (estado de ánimo deprimido e interés y placer disminuidos en relación con actividades), las funciones corporales (cambios en el peso y el apetito, alteraciones psicomotoras, alteraciones del sueño, fatiga y pérdida de energía) y los procesos cognitivos (sentimientos de inutilidad y culpa, dificultades para la concentración, indecisión, pensamientos de muerte o suicidio, y posiblemente delirios/alucinaciones). Estos síntomas varían en cuanto a la intensidad, la duración y la frecuencia y permiten la clasificación de la depresión en diferentes clases. Otros síntomas de episodios depresivos importantes incluyen accesos de llanto, autocompasión, desesperación, irritabilidad, melancolía, autoestima disminuida, libido disminuida, nihilismo, renuncia social, deterioro de la memoria, sentimientos de incompetencia, y pesimismo.
- 15 Se ha comunicado que la estimulación eléctrica de ciertas regiones del cerebro libera 5-HT y NE, de las que se cree que producen una analgesia tanto en animales como en seres humanos. Por el contrario, se ha comunicado que la reducción de serotonina en la rata da lugar a una respuesta potenciada al dolor. También parece que hay acciones sinérgicas entre NE y 5-HT en cuanto a la modulación de la sensación de dolor. Estudios en ratas muestran que la analgesia de la 5-HT exógenamente administrada puede ser bloqueada disminuyendo la NE en la médula espinal.
- 20 Los antidepresivos comunes aumentan la disponibilidad sináptica de aminas biogénicas al bloquear sus medios principales de inactivación fisiológica, lo que implica el transporte o la reabsorción en terminales nerviosos. Los ejemplos incluyen agentes de acción "dual" que inhiben la reabsorción tanto de NE como de 5-HT (por ejemplo, venlafaxina y milnacipram), inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRIs; del inglés, selective serotonin reuptake inhibitors) (por ejemplo, fluoxetina y sertralina) e inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (por ejemplo, reboxetina). Un inconveniente principal de todos estos agentes es el retraso terapéutico asociado con su uso; los pacientes deben tomar el fármaco durante hasta 3 semanas para alcanzar un alivio sintomático clínicamente significativo. Además, un número significativo de pacientes no responde en absoluto a las terapias actuales. Por ejemplo, se estima actualmente que hasta el treinta por ciento (30%) de los casos de depresión clínicamente diagnosticados son resistentes a todas las formas actuales de terapia con fármacos. En consecuencia, existe la significativa necesidad de tratamientos eficaces para diversos trastornos neurológicos.
- 25
- 30
- 35

Los documentos US 4.544.665 y US 2006/0223875 A1 se refieren a ciertos 1-aril-3-azabicyclo[3.2.0]heptanos de los que se dice que son útiles para el tratamiento de la depresión y trastornos del sistema nervioso central, respectivamente. El documento US 4.529.736 se refiere a ciertos 3a-(sustituido con fenilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro [o 3a-(sustituido con fenilo)octahidro]-4,7-alcano-1H-isoindoles de los que se dice que son útiles para el tratamiento de la depresión.

40

En esta memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos:



45 en donde X, Y, Z, m y n se definen en otra parte de esta memoria. Los compuestos son útiles como "inhibidores triples de la reabsorción".

También se proporcionan en esta memoria composiciones y formas de dosificación que comprenden compuestos proporcionados en esta memoria. Las composiciones y formas de dosificación proporcionadas en esta memoria pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales.

En esta memoria también se proporcionan los compuestos y composiciones aquí proporcionados para uso en métodos para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de diversos trastornos neurológicos. Los trastornos neurológicos que se pueden tratar, prevenir y/o gestionar incluyen, pero no se limitan a, depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar), fibromialgia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático), apnea del sueño, trastorno por déficit de atención (ADD; del inglés, attention deficit disorder), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD; del inglés, attention deficit hyperactivity disorder), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (SAD; del inglés, seasonal affective disorder), disforia premenstrual, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer) y cualesquier otros trastornos neurológicos descritos en otra parte de esta memoria. Además, también se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en métodos para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de la obesidad o para el tratamiento del abuso, la dependencia o la adicción a drogas, incluyendo, pero sin limitarse a, el abuso, la dependencia o la adicción a la nicotina y la cocaína.

También se describe en esta memoria un método para inhibir la unión de un ligando de transportador de monoaminas a un transportador de monoaminas, tal como el transportador de serotonina, el transportador de dopamina o el transportador de norepinefrina. El método comprende poner el transportador de monoaminas en contacto con un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el ligando de transportador de monoaminas es una monoamina, tal como serotonina, dopamina o norepinefrina.

También se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para inhibir la actividad de al menos un transportador de monoaminas, tal como el transportador de serotonina, el transportador de dopamina o el transportador de norepinefrina. El método comprende poner el transportador de monoaminas en contacto con un compuesto proporcionado en esta memoria.

También se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para inhibir la absorción de al menos una monoamina, tal como serotonina, dopamina o norepinefrina, por una célula. El método comprende poner la célula en contacto con un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la célula es una célula cerebral, tal como una célula neuronal o una célula glial.

En la **Figura 1** se ilustran los niveles cerebrales de compuestos examinados, después de una administración oral en una dosis de 10 mg/kg.

En la **Figura 2** se ilustra la relación de los niveles cerebrales y plasmáticos de los compuestos examinados, después de una administración oral en una dosis de 10 mg/kg.

En la **Figura 3** se ilustran los efectos del (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-octahidrociclopenta[c]pirrol ("el compuesto de ensayo") sobre las respuestas de encogimiento [V: vehículo; 3: 3 mg/kg de compuesto de ensayo; 10: 10 mg/kg de compuesto de ensayo; 30: 30 mg/kg de compuesto de ensayo; y G: gabapentina 100 mg/kg)].

### Definiciones

Como se utiliza en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado, lineal o ramificado, en donde el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquilo" también abarca tanto el alquilo lineal como el ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado y lineal que tiene de 1 a 20 (C<sub>1-20</sub>), 1 a 15 (C<sub>1-15</sub>), 1 a 12 (C<sub>1-12</sub>), 1 a 10 (C<sub>1-10</sub>) o 1 a 6 (C<sub>1-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado y ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Como se emplean en esta memoria, a los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineal y C<sub>3-6</sub> ramificado se hace también referencia como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isómeras), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isómeras), n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isómeras) y hexilo (incluyendo todas las formas isómeras). Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado y lineal de 1 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente saturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alqueno" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o, alternativamente, configuraciones "E" y "Z", como apreciarán quienes tienen una experiencia normal en la técnica. Como se emplea en esta memoria, el término "alqueno" abarca tanto el alqueno lineal como el ramificado, a menos que se especifique otra cosa. Por ejemplo, alqueno C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado y lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarbonado monovalente y lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), 2 a 12 (C<sub>2-12</sub>), 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>) o 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente y ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>)

átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenoilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

5 Como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquinilo" también abarca tanto el alquinilo lineal como el ramificado, a menos que se especifique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquinilo es un radical hidrocarbonado monovalente y lineal de 2 a 20 (C<sub>2-20</sub>), 2 a 15 (C<sub>2-15</sub>), 2 a 12 (C<sub>2-12</sub>), 2 a 10 (C<sub>2-10</sub>) o 2 a 6 (C<sub>2-6</sub>) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente y ramificado de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o 3 a 6 (C<sub>3-6</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH). Por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado y lineal de 2 a 6 átomos de carbono o a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado y ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

15 Como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado y cíclico, con puentes y/o sin puentes, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como los descritos en esta memoria. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C<sub>3-20</sub>), de 3 a 15 (C<sub>3-15</sub>), de 3 a 12 (C<sub>3-12</sub>), de 3 a 10 (C<sub>3-10</sub>) o de 3 a 7 (C<sub>3-7</sub>) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

20 Como se utilizan en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "heteroalquilo", "heteroalquenoilo" y "heteroalquinilo" se refieren a un alquilo, un alquenoilo y un alquinilo, respectivamente, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos.

Como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo distinto de carbono e hidrógeno. En ciertas realizaciones, el término "heteroátomo" se refiere a N, O, S, Si o P. En otras realizaciones, el término "heteroátomo" se refiere a N, O o S.

25 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático monovalente multicíclico que contienen al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C<sub>6-20</sub>), de 6 a 15 (C<sub>6-15</sub>) o de 6 a 10 (C<sub>6-10</sub>) átomos anulares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. El arilo también se refiere a anillos carbonados bicíclicos o tricíclicos, en donde uno de los anillos es aromático y los otros pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, tales como, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, el arilo puede estar también opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

35 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas realizaciones, tanto el alquilo como el arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos atóxicos adecuados incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, los ácidos acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorénico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico y similares. En ciertas realizaciones, la sal se forma a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico. En una realización, la sal se forma a partir de la sal de hidrocioruro.

45 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en esta memoria o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

50 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "estereoisómero" abarca todos los compuestos enantiomérica/estereoisoméricamente puros y enantiomérica/estereoisoméricamente enriquecidos proporcionados en esta memoria.

55 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y carece sustancialmente de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral carecerá sustancialmente del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales carecerá sustancialmente de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en

5 peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

10 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "estereoisoméricamente enriquecida" significa una composición que comprende más de aproximadamente el 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente el 70% en peso, o más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

15 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "enantioméricamente pura" significa una composición estereoisoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. Similarmente, la expresión "enantioméricamente enriquecida" significa una composición estereoisoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

20 Como se emplean en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejoría de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a la minimización de la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o el trastorno, que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en esta memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad concreta.

25 Como se emplean en esta memoria, y a menos que se indique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, la recurrencia o la propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de estos. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con, o a la administración de, un compuesto proporcionado en esta memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de padecer las enfermedades o trastornos proporcionados en esta memoria. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad concreta. Los pacientes con una historia familiar de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes son también posibles candidatos para la prevención. A este respecto, el término "prevención" se puede usar indistintamente con la expresión "tratamiento profiláctico".

35 Como se emplean en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a la prevención o lentificación de la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de estos. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan lugar a la curación de la enfermedad o el trastorno. A este respecto, el término "gestionar" abarca el tratamiento de un paciente que ha padecido la enfermedad concreta, en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

40 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

50 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis global o potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

55 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "sujeto" se define aquí para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "ligando de transportador de monoaminas" se refiere a cualquier compuesto que se une a un transportador de monoaminas. Los ligandos

incluyen monoaminas endógenas, que son los ligandos naturales para un transportador de monoaminas dado, así como moléculas farmacológicas y otros compuestos, tales como moléculas sintéticas conocidas por unirse a un transportador de monoaminas particular. En un ejemplo, el ligando incluye un radioisótopo, tal como tritio, o, si no, está marcado (por ejemplo, fluorescentemente). Dentro de las capacidades de la persona experta está el seleccionar un ligando apropiado para un transportador de monoaminas dado. Por ejemplo, los ligandos conocidos para el transportador de dopamina incluyen dopamina y WIN35428, los ligandos conocidos para el transportador de serotonina incluyen 5-hidroxitriptamina (serotonina) y citalopram, y los ligandos para el transportador de norepinefrina incluyen norepinefrina y nisoxetine.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "trastorno neurológico" se refiere a cualquier estado del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. La expresión "trastorno neurológico" incluye, pero no se limita a, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (por ejemplo, la esquizofrenia y ansiedades, tal como el trastorno de ansiedad generalizada) y trastornos afectivos (por ejemplo, la depresión y el trastorno por déficit de atención). Los trastornos neurológicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, MLS (ataxia cerebelosa), enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia por múltiples infartos, estado epiléptico, lesiones por contusión (por ejemplo, lesión en la médula espinal y lesión en la cabeza), neurodegeneración provocada por una infección vírica (por ejemplo, el sida y encefalopatías), epilepsia, amnesia benigna, lesión craneal cerrada, trastornos del sueño, depresión (por ejemplo, trastorno bipolar), demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno por estrés postraumático y similares. El "trastorno neurológico" también incluye cualquier estado asociado con el trastorno. Por ejemplo, un método para tratar un trastorno neurodegenerativo incluye métodos para tratar la pérdida de memoria y/o la pérdida de cognición asociadas con un trastorno neurodegenerativo. Un método ejemplar también incluiría el tratamiento o la prevención de la pérdida de función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo. El "trastorno neurológico" también incluye cualquier enfermedad o estado (por ejemplo, una enfermedad cardiovascular) en que estén implicadas, al menos en parte, las vías de señalización de monoaminas (por ejemplo, la norepinefrina).

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "trastorno afectivo" incluye depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, estados bipolares y maniacos, y similares. Las expresiones "trastorno por déficit de atención" (ADD) y "trastorno por déficit de atención con hiperactividad" (ADHD; del inglés, *attention deficit disorder with hyperactivity*), o "trastorno por déficit de atención/hiperactividad" (AD/HD), se usan en esta memoria de acuerdo con los significados aceptados que se encuentran en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, *American Psychiatric Association* (1997) (DSM-IV™).

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "depresión" incluye todas las formas de depresión, incluyendo, pero sin limitarse a, el trastorno depresivo mayor (MDD; del inglés, *major depressive disorder*), el trastorno bipolar, el trastorno afectivo estacional (SAD) y la distimia. El "trastorno depresivo mayor" se usa en esta memoria indistintamente con "depresión unipolar" y "depresión mayor". La "depresión" puede también incluir cualquier estado comúnmente asociado con la depresión, tal como todas las formas de fatiga (por ejemplo, el síndrome de fatiga crónica) y los déficits cognitivos.

Como se emplean en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, las expresiones "trastorno obsesivo-compulsivo", "abuso de drogas", "síndrome premenstrual", "ansiedad", "trastornos alimentarios" y "migraña" se usan aquí de una manera coherente con sus significados aceptados en la técnica. Véase, por ejemplo, DSM-IV™. Por ejemplo, la expresión "trastorno alimentario", como se emplea en esta memoria, se refiere a compulsiones anormales para evitar comer o a impulsos incontrolables para consumir cantidades anormalmente grandes de comida. Estos trastornos pueden afectar no sólo al bienestar social sino también al bienestar físico de los pacientes. Los ejemplos de trastornos alimentarios incluyen, pero no se limitan a, la anorexia nerviosa, la bulimia y el atracón compulsivo.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "dolor" se refiere a una experiencia sensorial y emocional desagradable. El término "dolor", como se utiliza en esta memoria, se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo el dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta nerviosa, tal como, por ejemplo, el dolor somático (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y el dolor neuropático (respuesta anormal de una ruta sensorial dañada o alterada, a menudo sin un claro aporte nocivo); el dolor que es categorizado temporalmente, tal como, por ejemplo, el dolor crónico y el dolor agudo; el dolor que es categorizado en términos de su gravedad, por ejemplo, como benigno, moderado o grave; y el dolor que es un síntoma o un resultado de un estado morboso o un síndrome, tal como, por ejemplo, el dolor inflamatorio, el dolor por cáncer, el dolor por sida, la artropatía, la migraña, la neuralgia del trigémino, la isquemia cardíaca y el dolor neuropático periférico diabético [véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, páginas 93-98 (redactado por Wilson et al., 12ª edición, 1991); y Williams et al., *J. of Med. Chem.* 42: 1481-1485 (1999)]. Con "dolor" también se quiere incluir el dolor de etiología mixta, el dolor de mecanismo dual, la alodinia, la causalgia, el dolor central, la hiperestesia, la hiperpatía, la disestesia y la hiperalgesia. Además, el término "dolor" incluye el dolor que resulta de una disfunción del sistema nervioso: estados de dolor orgánicos que comparten características clínicas de dolor neuropático y posibles mecanismos patofisiológicos comunes pero no son iniciados por una lesión identificable en alguna parte del sistema nervioso.

La expresión "dolor somático", como se utiliza en esta memoria, se refiere a una respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo tal como un daño o enfermedad, por ejemplo, un trauma, una quemadura, una infección, una inflamación o un proceso morboso tal como el cáncer, e incluye tanto el dolor cutáneo (por ejemplo, derivado de la piel, músculos o articulaciones) como el dolor visceral (por ejemplo, derivado de un órgano).

5 La expresión "dolor neuropático", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo heterogéneo de estados neurológicos que resultan de un daño en el sistema nervioso. La expresión también se refiere al dolor que resulta de una lesión en, o de disfunciones de, rutas sensoriales periféricas y/o centrales, y de disfunciones del sistema nervioso, en las que el dolor a menudo aparece o persiste sin un aporte nocivo obvio. Esto incluye el dolor relacionado con neuropatías periféricas así como el dolor neuropático central. Los tipos comunes de dolor  
10 neuropático periférico incluyen la neuropatía diabética (también llamada dolor neuropático periférico diabético, o DN, DPN o DPNP), la neuralgia posherpética (PHN; del inglés, post-herpetic neuralgia) y la neuralgia del trigémino (TGN; del inglés, trigeminal neuralgia). El dolor neuropático central, que implica daño en el cerebro o la médula espinal, se puede producir después de un accidente cerebrovascular o una lesión en la médula espinal y como resultado de la esclerosis múltiple, y es también abarcado por la expresión. Otros tipos de dolor que se  
15 pretende que queden incluidos en la definición de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, el dolor del dolor neuropático por cáncer, el dolor provocado por el VIH/sida, el dolor del miembro fantasma y el síndrome de dolor regional complejo.

La expresión también abarca las características clínicas comunes del dolor neuropático, incluyendo, pero sin limitarse a, pérdida sensorial, alodinia (dolor producido por estímulos no nocivos), hiperalgesia e hiperpatía  
20 (percepción retardada, efecto acumulativo, y sensación dolorosa tras cesar el estímulo). El dolor es a menudo una combinación de tipos nociceptivos y neuropáticos, tales como, por ejemplo, el dolor espinal mecánico y la radiculopatía o la mielopatía.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor agudo" se refiere a la prevista respuesta fisiológica normal a un estímulo químico, térmico o mecánico nocivo, típicamente asociada con  
25 procedimientos invasivos, un trauma y una enfermedad. Es generalmente de tiempo limitado y se puede ver como una respuesta apropiada a un estímulo que amenaza y/o produce un daño tisular. La expresión también se refiere al dolor que se caracteriza por una corta duración o un inicio repentino.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor crónico" abarca el dolor que aparece en una gran variedad de trastornos, tales como, por ejemplo, traumas, malignidades y  
30 enfermedades inflamatorias crónicas tales como la artritis reumatoide. El dolor crónico puede durar más de aproximadamente seis meses. Además la intensidad del dolor crónico puede ser desproporcionada con respecto a la intensidad del estímulo nocivo o el proceso subyacente. La expresión también se refiere al dolor asociado con un trastorno crónico, o al dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o la curación de una lesión, y que es a menudo más intenso que lo que permitiría predecir el proceso subyacente. Puede estar sujeto a  
35 una frecuente recurrencia.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor inflamatorio" es el dolor en respuesta a un daño tisular y al proceso inflamatorio resultante. El dolor inflamatorio es adaptativo, ya que  
40 provoca respuestas fisiológicas que promueven la curación. Sin embargo, la inflamación puede también afectar a la función neuronal. Los mediadores inflamatorios, incluyendo la PGE<sub>2</sub> inducida por la enzima COX2, las bradicininas y otras sustancias, se unen a receptores presentes en neuronas transmisoras de dolor y alteran su función, aumentando su excitabilidad y aumentando por ello la sensación de dolor. Gran parte del dolor crónico tiene un componente inflamatorio. La expresión también se refiere al dolor que se produce como un síntoma o un resultado de una inflamación o un trastorno del sistema inmune.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor visceral" se refiere al dolor que se localiza en un órgano interno.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor de etiología mixta" se refiere al dolor que contiene componentes tanto inflamatorios como neuropáticos.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor de mecanismo dual" se refiere al dolor que es amplificado y mantenido por una sensibilización tanto periférica como central.

50 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "causalgia" se refiere a un síndrome de ardor ininterrumpido, alodinia e hiperpatía después de una lesión nerviosa traumática, a menudo combinado con una disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor central" se refiere al dolor iniciado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso central.

55 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "hiperestesia" se refiere a una sensibilidad aumentada a la estimulación, excluyendo los sentidos especiales.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "hiperpatía" se refiere a un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como por un umbral aumentado. Se puede producir con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia o disestesia.

- 5 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "disestesia" se refiere a una sensación desagradable anormal, sea espontánea o sea provocada. En ciertas realizaciones, la disestesia incluye hiperalgesia y alodinia.

10 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "hiperalgesia" se refiere a una respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso. Refleja un dolor aumentado tras una estimulación por encima del umbral.

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "alodinia" se refiere a un dolor debido a un estímulo que no provoca normalmente dolor.

15 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor neuropático periférico diabético (DPNP, del inglés, diabetic peripheral neuropathic pain), también llamado "neuropatía diabética" (DN; del inglés, diabetic neuropathy) o neuropatía periférica diabética, se refiere a un dolor crónico causado por una neuropatía asociada con la diabetes mellitus. La presentación clásica del DPNP es dolor u hormigueo en los pies que se puede describir no sólo como "ardor" o "punzadas" sino también como dolor persistente e intenso. Menos comúnmente, los pacientes pueden describir el dolor como desgarrador, como una comezón o como un dolor de muelas. El dolor puede ir acompañado de alodinia e hiperalgesia y de una ausencia de síntomas, tal como entumecimiento.

20

Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "neuralgia posherpética" (PHN), se refiere a un estado doloroso que afecta a fibras nerviosas y la piel. Sin estar limitada por ninguna teoría concreta, es una complicación del herpes zóster, un segundo brote del virus varicella-zóster (VZV; del inglés, varicella zoster virus), que inicialmente causa la varicela.

25 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor neuropático por cáncer" se refiere a un dolor neuropático periférico como resultado de un cáncer, y puede ser causado directamente por infiltración o compresión de un nervio por un tumor, o indirectamente por los tratamientos del cáncer, tales como la radioterapia y la quimioterapia (neuropatía provocada por quimioterapia).

30 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "neuropatía periférica por VIH/sida" o "neuropatía relacionada con el VIH/sida" se refiere a una neuropatía periférica causada por el VIH/sida, tal como una neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica (AIDP y CIDP, respectivamente; del inglés, acute inflammatory demyelinating neuropathy y chronic inflammatory demyelinating neuropathy), así como a una neuropatía periférica que resulta como un efecto secundario de los fármacos usados para tratar el VIH/sida.

35 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "dolor del miembro fantasma" se refiere a un dolor que parece proceder de donde solía estar un miembro amputado. El dolor del miembro fantasma también puede aparecer en miembros después de una parálisis (por ejemplo, después de una lesión en la médula espinal). El "dolor del miembro fantasma" es normalmente de naturaleza crónica.

40 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "neuralgia del trigémino" (TN; del inglés, trigeminal neuralgia) se refiere a un trastorno del quinto nervio craneal (trigeminal) que causa episodios de un dolor intenso y punzante, de tipo descarga eléctrica, en las zonas de la cara donde se distribuyen las ramas del nervio (labios, ojos, nariz, cuero cabelludo, frente, maxilar superior y mandíbula). Es también conocida como la "enfermedad del suicidio".

45 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "síndrome de dolor regional complejo" (CRPS; del inglés, complex regional pain syndrome), antiguamente conocido como distrofia simpática refleja (RSD; del inglés, reflex sympathetic dystrophy), se refiere a un estado de dolor crónico cuyo síntoma esencial es un dolor continuo e intenso que no guarda proporción con la gravedad de la lesión y que con el tiempo empeora en lugar de mejorar. La expresión abarca el CRPS de tipo 1, que incluye estados causados por una lesión en un tejido en vez de en un nervio periférico, y el CRPS de tipo 2, en que el síndrome es provocado por una lesión en un nervio principal, y es a veces denominado causalgia.

50 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "fibromialgia" se refiere a un estado crónico caracterizado por un dolor difuso o específico en músculos, articulaciones o huesos, junto con fatiga y una variedad de diferentes síntomas. La fibromialgia fue previamente conocida con otros nombres, tales como fibrositis, síndrome de dolor muscular crónico, reumatismo psicogénico y mialgias por tensión.

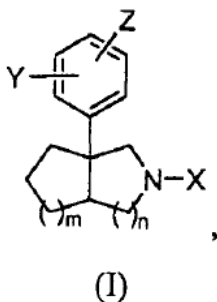
55 Como se emplea en esta memoria, y a menos que se especifique otra cosa, el término "convulsión" se refiere a un trastorno neurológico y se utiliza indistintamente con "ataque convulsivo", aunque hay muchos tipos de ataque convulsivo, algunos de los cuales tienen síntomas tenues o benignos en lugar de convulsiones. Los ataques



convulsivos de todos los tipos pueden ser causados por una actividad eléctrica desorganizada y repentina en el cerebro. En algunas realizaciones, las convulsiones son unas sacudidas rápidas e incontrolables durante las cuales los músculos se contraen y relajan repetidamente.

**Compuestos**

5 En esta memoria se proporcionan compuestos de fórmula (I):



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

tanto m como n son 1, o m es 2 y n es 1;

X es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

10 cada uno de Y y Z es independientemente halógeno.

En una realización, m es 1. En otra realización, m es 2.

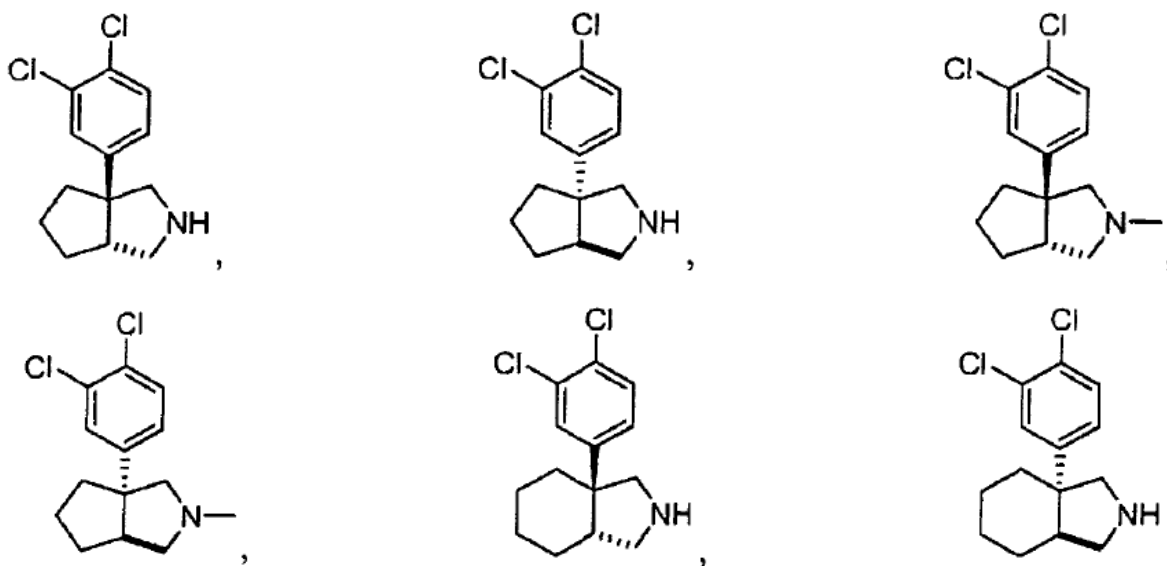
En una realización, X es hidrógeno. En otra realización, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

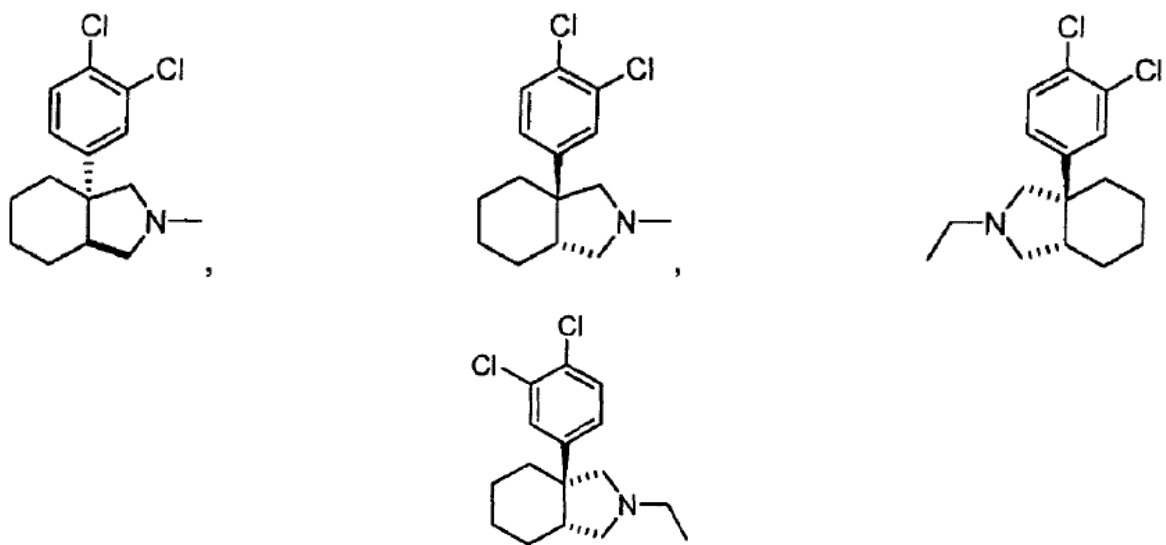
Cualesquiera de las combinaciones de m, n, X, Y y Z son abarcadas por esta descripción y son específicamente proporcionadas en esta memoria.

15 En una realización, X es hidrógeno. En otra realización, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>). En otra realización, X es metilo. En otra realización, X es etilo.

En una realización, tanto Y como Z son cloruro.

Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos siguientes, o una sal, solvato o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



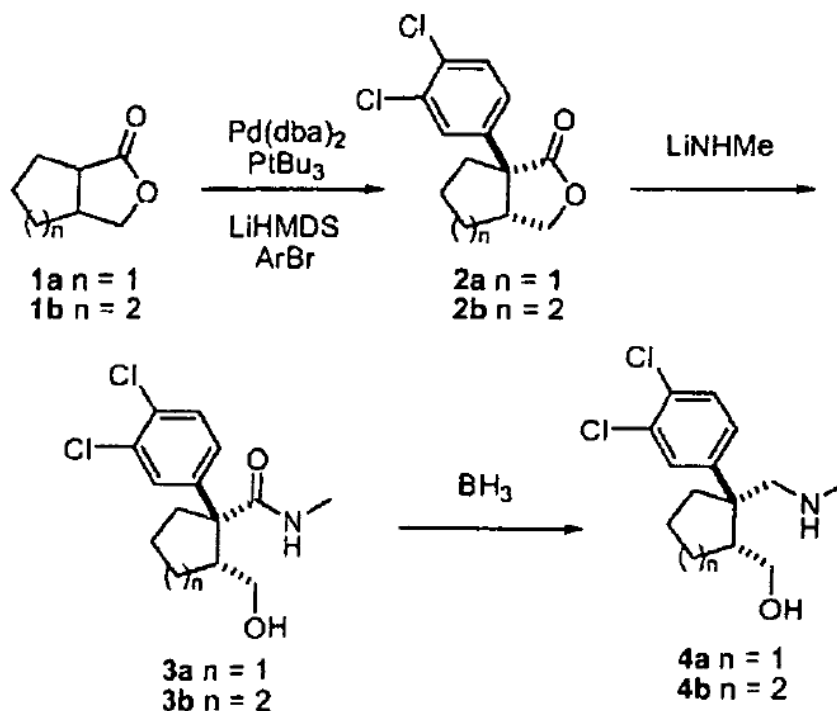


Se ha de advertir que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se concede más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, se ha de interpretar que la estructura o la porción de la estructura abarca todos sus estereoisómeros.

#### 5 Esquemas sintéticos

Se pueden sintetizar aril-lactonas con anillos de cinco y seis miembros por medio de los procedimientos de arilación de lactonas sustancialmente similares a los descritos por Malcolm et al., *Tetrahedron Lett.* 46: 6871 (2005), para obtener los compuestos análogos diclorados **2a** y **2b**. La apertura de la lactona **2a/2b** con metilamido de litio se desarrolla con un excelente rendimiento para obtener el alcohol **3a/3b**, lo que va seguido de una reducción con borano para obtener el amino-alcohol **4a/4b**. Un procedimiento alternativo en que se utiliza metilamina en etanol también proporciona buenos resultados en la operación de apertura de anillo. Los procedimientos se resumen a continuación en el Esquema 1:

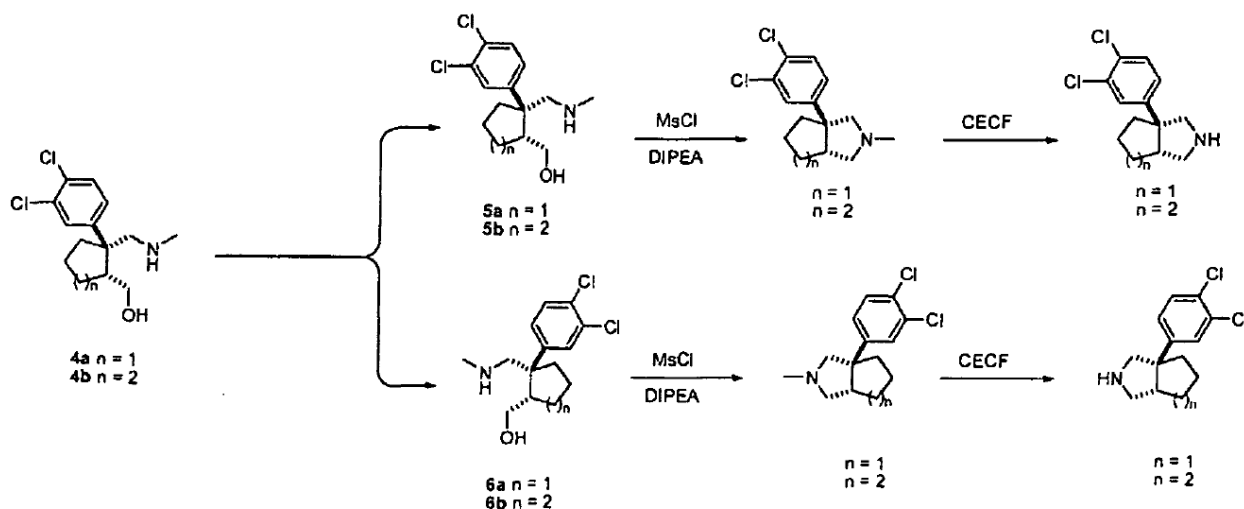
10



Esquema 1. Síntesis de amino-alcoholes **4a/4b** racémicos

Los amino-alcoholes **4a/4b** son separados por HPLC quiral (por ejemplo, AD – MeOH/EtOH/Hex/DEA, 2:3:95:0,1) para obtener los enantiómeros **5a/b** y **6a/b**. Cada enantiómero es luego sometido a ciclación para obtener las correspondientes aminas bicíclicas 5-5 y 6-5. La metilamina es desmetilada usando cloroformiato de 1-cloroetilo (CECF) neto para obtener las aminas secundarias 5-5 y las aminas secundarias 6-5. La separación se puede llevar a cabo usando diversos métodos conocidos en la técnica. Los procedimientos se resumen a continuación en el Esquema 2:

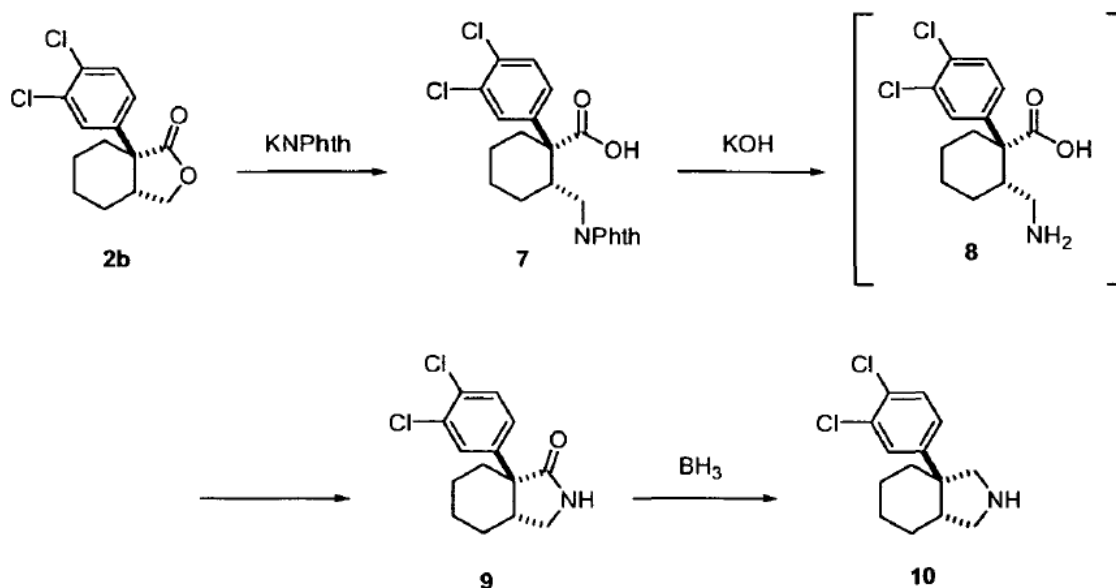
5



**Esquema 2.** Síntesis de los compuestos análogos 5-5 y 6-5

También se desarrolló una vía alternativa para la amina desmetilada bicíclica 6-5 racémica (**10**, Esquema 3), que comenzaba con la lactona **2b**. El calentamiento de la lactona **2b** en presencia de ftalimida potásica proporciona el aminoácido **7**, el cual se puede convertir directamente en la lactama **9** (a través del producto intermedio **8**) tras calentamiento en  $\text{KOH}$ . La reducción de la lactama **9** con borano proporcionó el deseado compuesto análogo desmetilado 6-5 racémico **10**.

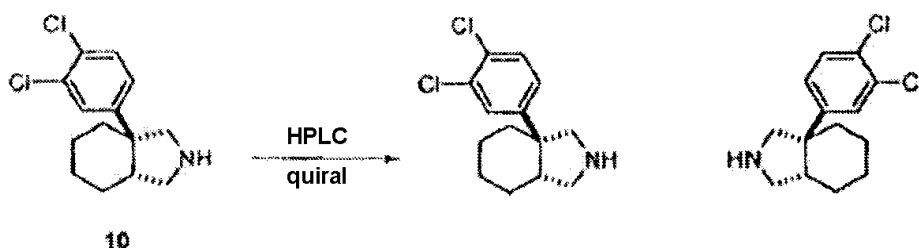
10



15

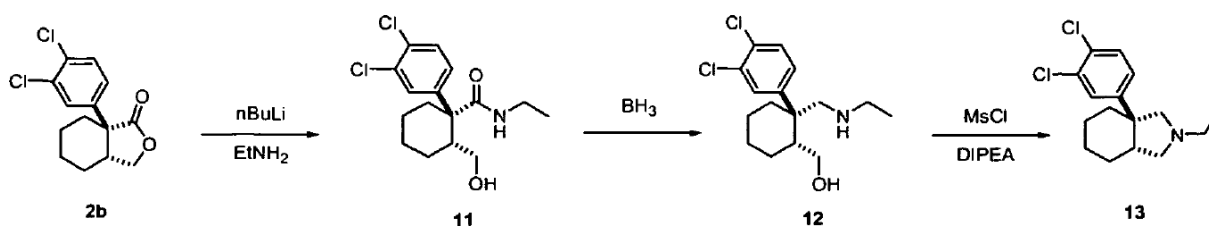
**Esquema 3.** Vía alternativa para compuestos análogos desmetilados 6-5 racémicos

La amina bicíclica 6-5 racémica **10** puede ser también sometida a separación mediante HPLC quiral (por ejemplo, Chiralcel AD – hex/IPA/DEA, 95:5:0,1) para obtener los correspondientes enantiómeros (Esquema 4).



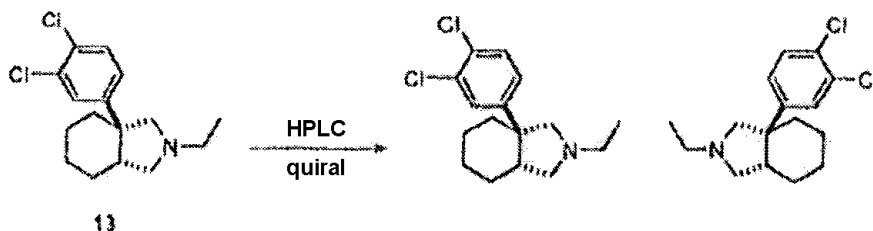
**Esquema 4.** Separación quiral del compuesto análogo desmetilado **10**

También se puede emplear la lactona 6-5 **2b** como punto de partida para la síntesis de los compuestos análogos sustituidos con N-etilo (es decir, **13**, Esquema 5). La apertura de la lactona con etilamina proporciona el amida-alcohol **11**, que es reducida con borano para obtener el amino-alcohol **12**. La mesilación de **12** y la ciclación intramolecular proporcionan el producto N-etílico racémico **13**.



**Esquema 5.** Síntesis del compuesto análogo N-etílico **13**

La amina bicyclica N-etílica 6-5 racémica **13** puede ser purificada mediante HPLC quiral (por ejemplo, Chiraltech OD, hex/IPA/DEA, 95:5:0,05) para obtener los correspondientes enantiómeros:



**Esquema 6.** Separación quiral del compuesto análogo N-etílico **13**

### Métodos de tratamiento, prevención y/o gestión

Unión a un transportador de monoaminas

Se describe en esta memoria un método para unir un compuesto aquí proporcionado a un transportador de monoaminas. El método comprende poner el transportador de monoaminas en contacto con un compuesto aquí proporcionado.

Se describe además en esta memoria un método para inhibir la unión de un ligando de transportador de monoaminas a un transportador de monoaminas (tal como el transportador de serotonina, el transportador de dopamina o el transportador de norepinefrina). El método comprende poner el transportador de monoaminas en contacto con un compuesto aquí proporcionado. El ligando de transportador de monoaminas puede ser una monoamina endógena, tal como serotonina, dopamina o norepinefrina. El ligando puede ser una molécula farmacológica u otra pequeña molécula conocida por presentar afinidad ligante hacia un transportador de monoaminas. El ligando de transportador de monoaminas puede ser un compuesto radiactivamente marcado, del que se sabe que se une al transportador de monoaminas.

La inhibición de la unión del ligando puede ser evaluada utilizando un ensayo de unión *ex vivo*, tal como uno de los descritos en esta memoria. El compuesto proporcionado en esta memoria puede inhibir la unión media en un valor de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 100%, de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 100%, y de entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90%, en comparación con el vehículo. La inhibición de la unión media puede ser dependiente de la dosis.

Inhibición de la actividad de transportadores de monoaminas

En diversas realizaciones, se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para modular (por ejemplo, inhibir o aumentar) la actividad de al menos un transportador de monoaminas, tal como el transportador de serotonina, el transportador de dopamina o el transportador de norepinefrina. El método comprende poner el transportador de monoaminas en contacto con un compuesto aquí proporcionado. En una realización, el transportador de monoaminas es puesto en contacto con un compuesto aquí proporcionado al administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto aquí proporcionado, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. El sujeto puede ser un ser humano. En otra realización, el transportador de monoaminas es el transportador de dopamina (DAT; del inglés, *dopamine transporter*), el transportador de serotonina (SERT; del inglés, *serotonin transporter*) o el transportador de norepinefrina (NET; del inglés, *norepinephrine transporter*). En otras realizaciones, el compuesto aquí proporcionado inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoaminas distintos. La inhibición de la actividad de transportadores de monoaminas puede ser medida usando ensayos conocidos en la técnica. Los métodos de ensayo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ensayos de absorción funcional *in vitro*. En una realización, en el ensayo de absorción funcional se utiliza una línea celular apropiada que expresa un transportador de monoaminas deseado. En otras realizaciones, en el ensayo de absorción funcional se utilizan sinaptosomas aislados de tejido cerebral de un organismo apropiado. En otras realizaciones, la inhibición de la actividad de transportadores de monoaminas puede ser evaluada usando experimentos de unión al receptor conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando preparaciones de membrana apropiadas. En una realización, el ensayo implica el tratamiento de un sujeto de ensayo (por ejemplo, una rata) con un compuesto aquí proporcionado así como con un compuesto de referencia, lo que va seguido del aislamiento de tejido cerebral y del análisis *ex vivo* de la ocupación del receptor, como se describe en esta memoria.

#### Inhibición de la absorción de monoaminas

En ciertas realizaciones, se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para inhibir la absorción de al menos una monoamina (por ejemplo, dopamina, serotonina o norepinefrina) por una célula. El método incluye poner la célula en contacto con un compuesto aquí proporcionado. En una realización, la célula es una célula cerebral, tal como una neurona o una célula glial. En una realización, la inhibición de la absorción de monoaminas se produce *in vivo*. En un organismo, la absorción (también denominada reabsorción) neuronal de una monoamina tal como dopamina o serotonina puede tener lugar, por ejemplo, desde la hendidura sináptica. De esta manera, en una realización, la célula neuronal está en contacto con una hendidura sináptica de un mamífero. En otra realización, la inhibición de la absorción de monoaminas se produce *in vitro*. En ciertas realizaciones, la célula puede ser una célula cerebral, tal como una célula neuronal o un tipo celular, que expresa un transportador de monoaminas recombinante.

En una realización, el compuesto inhibe la absorción de al menos dos monoaminas diferentes. Esto puede ser mostrado, por ejemplo, llevando a cabo diversos ensayos de absorción funcional *in vitro* utilizando un tipo celular que expresa simultáneamente múltiples transportadores de monoaminas distintos (tales como sinaptosomas aislados), o puede ser mostrado usando dos tipos celulares diferentes, cada uno de los cuales expresa un transportador de monoaminas diferente, tal como un transportador recombinante de dopamina, junto con una apropiada monoamina marcada. En ciertas realizaciones, se demuestra la inhibición de la absorción de monoaminas cuando el inhibidor (por ejemplo, un compuesto aquí proporcionado) tiene una  $IC_{50}$  de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 nM y aproximadamente 10  $\mu$ M, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1  $\mu$ M, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, y entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, en un ensayo de absorción funcional de monoaminas, tal como uno de los descritos más adelante en esta memoria.

#### Tratamiento de trastornos neurológicos

En ciertas realizaciones, se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para tratar, prevenir y/o gestionar un trastorno neurológico. Sin estar limitados por una teoría concreta, el tratamiento, la prevención y/o la gestión se realizan inhibiendo la actividad de al menos un transportador de monoaminas. El método comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición o un compuesto aquí proporcionados, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, el paciente es un ser humano. En otra realización, el compuesto aquí proporcionado inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoaminas distintos. Por ejemplo, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos de entre un transportador de serotonina, un transportador de dopamina y un transportador de norepinefrina. En ciertas realizaciones, la inhibición de la actividad de transportadores de monoaminas puede ser evaluada mediante ensayos de absorción funcional de monoaminas como los descritos más adelante en esta memoria.

La demostración de la actividad del compuesto puede ser llevada a cabo en diversos modelos animales reconocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede evaluar la actividad antidepresiva de un compuesto utilizando un apropiado modelo animal de depresión, tal como, pero sin limitarse a, el ensayo de natación forzada en ratas, el ensayo de suspensión por la cola en ratones y los análisis de actividad locomotora en ratas. El ensayo de natación forzada en ratas es también adecuado para el análisis de compuestos que tienen actividades sobre más de un transportador de monoaminas (actividad mixta sobre transportadores de monoaminas). Por ejemplo, un aumento en la actividad nadadora es indicativo de inhibición de la reabsorción de serotonina, mientras que un aumento en la actividad trepadora es indicativo de inhibición de la reabsorción de norepinefrina.

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en esta memoria son activos en al menos un modelo animal, que puede ser usado para medir la actividad de los compuestos y estimar su eficacia en el tratamiento de un trastorno neurológico. Por ejemplo, cuando el modelo animal es para la depresión (por ejemplo, inmovilidad media), los compuestos son activos cuando inhiben la inmovilidad media en un valor de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50%, y entre aproximadamente 15% y aproximadamente 50%, en al menos un modelo animal, en comparación con el vehículo. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí proporcionados producen una disparidad similar en el punto final medido entre los animales tratados y los animales a los que se administró el vehículo.
- 10 En otras realizaciones, se proporcionan en esta memoria los compuestos para uso en un método para llevar a cabo un efecto de tipo antidepressivo. El método comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición aquí proporcionados, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los efectos de tipo antidepressivo pueden ser medidos utilizando un modelo animal de enfermedad, tal como uno de los conocidos en la técnica y los descritos en esta memoria.
- 15 En ciertas realizaciones, el trastorno neurológico es: depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno unipolar, distimia y trastorno afectivo estacional); déficits cognitivos; fibromialgia; dolor (por ejemplo, dolor neuropático); trastornos relacionados con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia y cataplexia), incluyendo los trastornos del sueño que son producidos por estados psiquiátricos; síndrome de fatiga crónica; trastorno por déficit de atención (ADD); trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD); síndrome de piernas inquietas; esquizofrenia; ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico); trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno por estrés postraumático; trastorno afectivo estacional (SAD); disforia premenstrual; síntomas vasomotores posmenopáusicos (por ejemplo, sofocos y sudores nocturnos); enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica); estados maníacos; trastorno distímico; trastorno ciclotímico; obesidad; y abuso o dependencia de drogas (por ejemplo, adicción a la cocaína y adicción a la nicotina). En otra realización, los compuestos proporcionados en esta memoria son útiles para tratar dos o más estados/trastornos, los cuales son comórbidos, tales como déficit cognitivo y depresión.
- 20
- 25 Los trastornos neurológicos incluyen trastornos de la función cerebral, incluyendo, sin limitación, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, alteraciones de la consciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del lenguaje, síndrome de Lennox, autismo y síndrome hiperkinético.
- 30 El dolor neuropático incluye, sin limitación, neuralgia posherpética (o posherpes), distrofia simpática refleja/causalgia o trauma nervioso, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía que surge de un abuso crónico del alcohol).
- 35 Otras enfermedades y estados ejemplares que se pueden tratar, prevenir y/o gestionar usando los métodos, compuestos y/o composiciones proporcionados en esta memoria incluyen, pero no se limitan a: obesidad; migraña o cefalea migrañosa; incontinencia urinaria, incluyendo, sin limitación, evacuación involuntaria de orina, goteo o pérdida de orina, incontinencia urinaria por estrés (SUI; del inglés, stress urinary incontinence), incontinencia por urgencia, incontinencia urinaria por esfuerzo, incontinencia refleja, incontinencia pasiva e incontinencia por rebosamiento; y disfunción sexual, en hombres o mujeres, incluyendo, sin limitación, disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para alcanzar el orgasmo, y disfunción psicosexual, incluyendo, sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.
- 40
- 45 En una realización, el trastorno neurológico es una depresión. En otra realización, el trastorno neurológico es un trastorno de ansiedad. En otra realización, el trastorno neurológico es un dolor. En otra realización, el trastorno neurológico es un dolor neuropático. En otra realización, el dolor neuropático es una neuropatía diabética.
- En una realización, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson. En otra realización, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.
- 50 En una realización, el trastorno neurológico es una incontinencia, tal como, por ejemplo, una incontinencia urinaria. En otra realización, el trastorno neurológico es una disfunción sexual.
- En una realización, el trastorno neurológico es la obesidad, y la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto que se suministra a un paciente es suficiente para que dicho paciente se sienta saciado.
- 55 En una realización, los compuestos descritos en esta memoria tratan, previenen y/o gestionan un trastorno nervioso central sin causar la adicción a dichos compuestos.
- Se puede emplear cualquier vía adecuada de administración para proporcionar al paciente una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz de un ingrediente activo. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, mucosa (por

ejemplo, nasal, sublingual, bucal, rectal y vaginal), parenteral (por ejemplo, intravenosa e intramuscular), transdérmica y subcutánea. Las vías de administración ejemplares incluyen las vías oral, transdérmica y mucosa. Las formas de dosificación adecuadas para dichas vías incluyen, pero no se limitan a, parches transdérmicos, disoluciones oftálmicas, composiciones pulverizables y aerosoles. Las composiciones transdérmicas pueden también tomar la forma de cremas, lociones y/o emulsiones, que se pueden incluir en un adhesivo apropiado para su aplicación a la piel o se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como son convencionales en la técnica para esta finalidad. Una forma de dosificación transdérmica ejemplar es un parche "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplica a la piel y se lleva durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingrediente activo. Cuando es necesario, el parche puede ser sustituido por un parche nuevo para proporcionar una administración constante del ingrediente activo al paciente.

La cantidad que se va a administrar a un paciente para tratar, prevenir y/o gestionar los trastornos descritos en esta memoria dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular empleado, o del éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, el índice de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y la historia médica previa del paciente que se trata, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos empleados en niveles menores que los requeridos con objeto de alcanzar el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la administración hasta que se alcanzara el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto proporcionado en esta memoria será la cantidad del compuesto que sea la dosis mínima eficaz para producir un efecto terapéutico o profiláctico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores anteriormente descritos. En general, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos aquí proporcionados para un paciente variarán de aproximadamente 0,005 mg por kilogramo a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal al día. En una realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg al día. En otra realización, la dosis oral de un compuesto aquí proporcionado variará de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg al día. Cada uno de los intervalos de dosificación antes citados puede ser formulado como unas formulaciones de dosificación unitaria individuales o múltiples.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta memoria pueden ser usados en combinación con uno o más segundos agentes activos para tratar, prevenir y/o gestionar trastornos descritos en esta memoria. En otra parte de esta memoria también se proporcionan ejemplos de dichos segundos agentes activos.

#### **Formas de dosificación y composiciones farmacéuticas**

Se pueden utilizar composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación unitaria sueltas e individuales. Las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria comprenden un compuesto aquí proporcionado, o una sal, solvato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo. Las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más excipientes.

Las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria pueden también comprender uno o más ingredientes activos adicionales. En esta memoria también se describen ejemplos de ingredientes activos segundos o adicionales opcionales.

Las formas de dosificación unitaria individuales proporcionadas en esta memoria son adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, por inyección de bolos, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; tabletas revestidas; cápsulas, tales como cápsulas blandas de gelatina elástica; sellos; píldoras; pastillas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, inhaladores o pulverizadores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituidos para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de las formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Similarmente, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes que comprende, que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estos y otros modos en que se usan formas de dosificación específicas variarán de uno a otro y resultarán enseguida evidentes a los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing, Easton, Pennsylvania (1990).

En una realización, las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y en esta memoria se proporcionan ejemplos no restrictivos de excipientes adecuados. El que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación a una forma de dosificación o composición farmacéutica depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, el modo en que la forma de dosificación será administrada a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como las tabletas pueden contener excipientes no convenientes para uso en formas de dosificación parenterales. La idoneidad de un excipiente particular puede también depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede verse acelerada por algunos excipientes, tal como la lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan formas de dosificación y composiciones farmacéuticas que contienen poca cantidad, si acaso hubiera algo, de lactosa u otros monosacáridos o disacáridos. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "exento de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si acaso hubiera algo, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.

Las composiciones exentas de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo en la Farmacopea de Estados Unidos (USP; del inglés, U.S. Pharmacopeia) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En una realización, las formas de dosificación exentas de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

También se proporcionan formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, un 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio de simulación del almacenamiento de larga duración con objeto de determinar características tales como el tiempo de conservación y la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª edición, Marcel Dekker, New York, New York, 1995, páginas 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que comúnmente hay que enfrentarse a la humedad durante la fabricación, la manipulación, el envase, el almacenamiento, el transporte y el uso de formulaciones.

Se pueden preparar formas de dosificación y composiciones farmacéuticas anhidras utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad, y condiciones de baja humedad. Las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, el envase y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debería preparar y almacenar de modo que se mantuviera su naturaleza anhidra. En consecuencia, en una realización, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos por evitar la exposición al agua, de modo que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster y envases en tiras.

También se proporcionan formas de dosificación y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la cual se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en esta memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, sistemas amortiguadores del pH y tampones salinos.

Como las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía por la cual se va a administrar dicha forma a los pacientes. En una realización, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en esta memoria en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden un compuesto proporcionado en esta memoria en una cantidad de aproximadamente 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.



En otras realizaciones, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, las enfermedades o trastornos que se tratan o gestionan, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en esta memoria y de cualesquier agentes activos adicionales opcionales concurrentemente administrados al paciente.

#### Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración oral pueden ser proporcionadas como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), tabletas revestidas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes con agentes saboreadores). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden ser preparadas mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing, Easton, Pennsylvania (1990).

Las formas de dosificación oral proporcionadas en esta memoria se preparan combinando los ingredientes activos con al menos un excipiente en una mezcla íntima, de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de composición. Los excipientes pueden tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación oral líquidas o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saboreadores, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y tabletas revestidas) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

En una realización, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, las tabletas pueden ser revestidas mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, se preparan formas de dosificación y composiciones farmacéuticas mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y conformando luego el producto en la presentación deseada si fuera necesario.

Por ejemplo, se puede preparar una tableta mediante compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo los ingredientes activos en una forma suelta, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente, en una máquina adecuada. Las tabletas moldeadas se pueden preparar moldeando una mezcla del compuesto en polvo, humectado con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Los ejemplos de excipientes que se pueden utilizar en formas de dosificación oral proporcionadas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, agentes disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en formas de dosificación y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, ácido alginico, otros alginatos, goma tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, los números 2208, 2906 y 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 y AVICEL-PH-105 (asequibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pennsylvania), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuadas para uso en las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En las composiciones farmacéuticas, el aglutinante o la carga está presente, en una realización, en una cantidad de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la forma de dosificación o composición farmacéutica. Se pueden utilizar agentes disgregantes en las composiciones para obtener tabletas que se desintegren cuando sean expuestas a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado agente disgregante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que puede que aquellas que contienen demasiado poco no se desintegren a la velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, para formar formas de dosificación oral sólidas, se puede utilizar una cantidad suficiente de agente disgregante que no sea demasiada ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos. La cantidad de agente disgregante utilizada varía dependiendo del tipo de formulación y es fácilmente discernible por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por

ciento en peso de agente disgregante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de agente disgregante.

5 Los agentes disgregantes que se pueden utilizar en formas de dosificación y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospondona, polacrilina potásica, almidón-glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

10 Los lubricantes que se pueden emplear en formas de dosificación y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerol, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja) hidrogenado, estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, Maryland), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB-O-SIL (un producto pirógeno de dióxido de silicio, vendido por Cabot Co. de Boston, Massachusetts), y mezclas de los mismos. Si se usan algo, los lubricantes se pueden emplear en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las formas de dosificación o composiciones farmacéuticas a las que se incorporan.

En una realización, una forma sólida de dosificación oral comprende un compuesto proporcionado en esta memoria, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

#### 20 Formas de dosificación de liberación controlada

Los ingredientes activos proporcionados en esta memoria se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de distribución que son bien conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos al emplear, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para obtener el deseado perfil de liberación en proporciones variables. Las adecuadas formulaciones de liberación controlada conocidas por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, incluyendo las descritas en esta memoria, pueden ser rápidamente seleccionadas para uso con los agentes activos aquí proporcionados. En una realización, se proporcionan formas de dosificación unitaria individuales, adecuadas para administración oral, tales como, pero sin limitarse a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina y tabletas revestidas que se adaptan para una liberación controlada.

35 En una realización, los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia farmacológica en relación con la conseguida por sus equivalentes no controlados. En otra realización, el uso de una preparación de liberación controlada en un tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar el estado en un mínimo periodo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia reducida de administración y una aceptación aumentada por el paciente. Además, se pueden utilizar formulaciones de liberación controlada para influir en el momento de inicio de la acción o en otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y, por lo tanto, pueden influir en la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, negativos).

40 En otra realización, las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produzca rápidamente el deseado efecto terapéutico o profiláctico, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. En una realización, con objeto de mantener un nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco puede ser liberado de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, el pH, la temperatura, enzimas, agua u otros compuestos o condiciones fisiológicas.

#### 50 Formas de dosificación parenteral

Se pueden administrar formas de dosificación parenteral a pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, las vías subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolos), intramuscular e intraarterial. En ciertas realizaciones, la administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, y, por lo tanto, en estas realizaciones, las formas de dosificación parenteral son estériles o se pueden esterilizar antes de su administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden ser utilizados para obtener formas de dosificación parenteral son bien conocidos por quienes tienen experiencia en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

A las formas de dosificación parenteral también se pueden incorporar compuestos que aumenten la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en esta memoria. Por ejemplo, se pueden utilizar ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en esta memoria. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n.º 5.134.127.

#### Formas de dosificación tópica y mucosa

Las formas de dosificación tópica y mucosa proporcionadas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, composiciones pulverizables, aerosoles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, y otras formas conocidas por quien tiene experiencia en la técnica. Véanse, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ediciones 16ª y 18ª, Mack Publishing, Easton, Pennsylvania (1980 y 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª edición, Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden ser formuladas como colutorios o como geles orales.

Los excipientes (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales adecuados que se pueden emplear para proporcionar formas de dosificación tópica y mucosa abarcadas en esta memoria son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una forma de dosificación o composición farmacéutica dada. En una realización, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar disoluciones, emulsiones o geles que sean atóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir agentes hidratantes o humectantes a las formas de dosificación y composiciones farmacéuticas. En la técnica se conocen bien ejemplos de ingredientes adicionales. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, ediciones 16ª y 18ª, Mack Publishing, Easton, Pennsylvania (1980 y 1990).

También se puede ajustar el pH de una forma de dosificación o composición farmacéutica para mejorar la distribución de uno o más ingredientes activos. Además, se puede ajustar la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o su tonicidad para mejorar la distribución. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las formas de dosificación o composiciones farmacéuticas para alterar la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos con objeto de mejorar la distribución. En otras realizaciones, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsivo o agente tensioactivo, o como un agente potenciador de la distribución o potenciador de la penetración. En otras realizaciones, se pueden utilizar sales, solvatos, profármacos, clatratos o estereoisómeros de los ingredientes activos para ajustar más las propiedades de la composición resultante.

#### Kits

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en esta memoria no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En otra realización, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en esta memoria. Los kits pueden comprender además uno o más segundos ingredientes activos como los descritos en esta memoria, o un mutante o derivado farmacológicamente activo de los mismos, o una combinación de los mismos.

En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se utilizan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, goteros, parches e inhaladores.

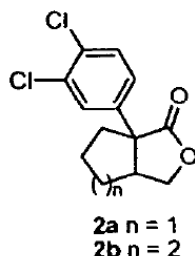
Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplante así como vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe ser reconstituida para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que se pueda disolver el ingrediente activo para formar una disolución estéril y exenta de partículas que sea adecuada para administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro Sódico, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro Sódico, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

## 6. Ejemplos

Se ilustran ciertas realizaciones mediante los siguientes ejemplos no restrictivos.

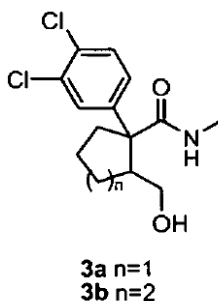
## 6.1 Síntesis de compuestos

## 6.1.1 6a-(3,4-diclorofenil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona y 7a-(3,4-diclorofenil)hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona



**2a:** A una disolución de lactona (hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona, 630 mg, 5 milimoles), paladio dba (145 mg, 5% en moles) y tolueno (6 ml), que estaba agitando bajo nitrógeno en un vial sellado, se añadieron tri-*t*-butilfosfina (250  $\mu$ l, 5% en moles) HMDS de litio (6 ml, 1,2 equivalentes) y bromuro de diclorofenilo (1,69 g, 1,5 equivalentes). La disolución fue calentada en el microondas durante quince minutos (temperatura máxima = 140°C). Una vez enfriada, la mezcla fue diluida con hexano, lavada con HCl 3 M y sometida a evaporación. El aceite marrón crudo fue purificado en gel de sílice para obtener **2a** (578 mg, 44%) en forma de aceite de color marrón pálido. TLC,  $R_f$  (EA al 25%/hex) = 0,34. GC-MS,  $R_t$  = 12,48 min,  $m/z$  = 270 (M+).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,49 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J$  = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 4,50 (dd,  $J$  = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 4,14 (dd,  $J$  = 2,2, 9,6 Hz, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,60 (ddd,  $J$  = 3,0, 6,4, 12,5 Hz, 1H), 2,2-1,6 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 179,7 (0), 140,6 (0), 132,8 (0), 131,5 (0), 130,6 (1), 128,3 (1), 125,8 (1), 72,7 (2), 59,4 (0), 46,2 (1), 40,3 (2), 34,4 (2), 25,8 (2).

**2b:** A un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad, secado a la llama, se añadieron  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (368 mg, 1% en moles) y tolueno. El recipiente fue purgado con nitrógeno y fue sellado antes de que se añadiera tri-*t*-butilfosfina (704  $\mu$ l, 1 M en tolueno, 1,1% en moles) mediante una jeringa, seguida de bromuro de fenilo (5,4 ml, 51,27 milimoles) en forma de disolución en tolueno (15 ml). Se añadió LiHMDS (64 ml, 1,3 equivalentes) y se agitó la disolución de color marrón claro a temperatura ambiental durante 15 minutos. Se añadió gota a gota hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona (10 g, 1,3 equivalentes) en forma de disolución en tolueno (20 ml). En este momento se advirtió un proceso exotérmico, seguido de la formación de un precipitado de color claro. La mezcla fue dejada en agitación a temperatura ambiental durante la noche (16 horas) y fue luego sometida a reparto entre hexano y, sucesivamente, HCl acuoso al 10%,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso al 10% y salmuera. Los componentes volátiles fueron eliminados *in vacuo* para obtener la lactona arilada cruda en forma de aceite marrón-verde (12,6 g). La separación de la lactona sin reaccionar usando un cartucho Redisepp de 120 g proporcionó el compuesto del título en forma de aceite amarillo (7,40 g, 67%). HPLC,  $R_t$  = 9,8 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,4-7,2 (m, 5H), 4,05 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,8-1,3 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 178,6 (0), 140,5 (0), 128,8 (1), 127,3 (1), 126,3 (1), 70,3 (2), 52,5 (0), 41,0 (1), 34,2 (2), 27,5 (2), 23,4 (2), 23,2 (2).

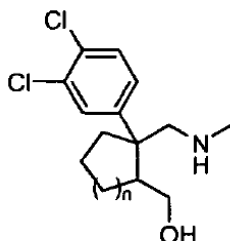
6.1.2 1-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-*N*-metilciclopentanocarboxamida y 1-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-*N*-metilciclohexanocarboxamida

**3a:** A una disolución de metilamina (1,5 ml, 2 M en THF, 2 equivalentes) a -78°C se añadió *n*-BuLi (1,2 ml, 2,5 M en hexanos, 2 equivalentes) gota a gota. Después de 5 minutos, se añadió una disolución de **2a** (413 mg, 1,529 milimoles) en THF (3 ml) de una sola vez. La mezcla fue agitada a baja temperatura durante 5 minutos y a temperatura ambiental durante 2 horas. La disolución fue sofocada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , sometida a extracción con MTBE y sometida a evaporación. El residuo fue purificado en sílice para obtener la metilamida **3a** en forma de aceite de color amarillo pálido (351,0 mg, 76%). TLC,  $R_f$  (EA al 50%/hex) = 0,13. GC-MS,  $R_t$  = 12,4 min,  $m/z$  = 283 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,51 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J$  = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 3,8 (s ancho, 1H).

3,7 (m, 2H), 3,5 (s, 1H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,7-2,4 (m, 2H), 2,1-1,5 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 175,7 (0), 144,4 (0), 132,5 (0), 131,0 (0), 130,4 (1), 129,1 (1), 126,8 (1), 63,9 (2), 61,3 (0), 50,0 (1), 37,9 (2), 27,8 (2), 26,7 (3), 22,1 (2).

Usando procedimientos similares, también se preparó **3b** a partir de **2b**.

- 5 6.1.3 (2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclopentil)metanol y (2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol

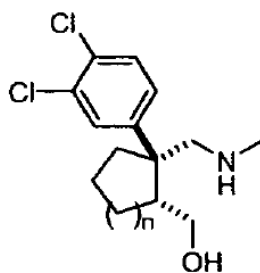


**4a** n=1  
**4b** n=2

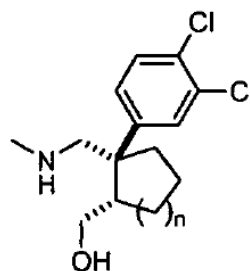
- 10 **4a**: A una disolución de la amida **3a** (110 mg, 0,4412 milimoles) en THF (1,3 ml) se añadió borano-THF (1,3 ml). Después de dos minutos, la disolución fue calentada en el microondas durante 30 minutos (temperatura máxima = 100 °C). Tras un enfriamiento, se sofocó cuidadosamente la reacción con unas pocas gotas de metanol seguido de HCl 3 N (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. La disolución fue lavada con MTBE al 50%/hexanos, enfriada, alcalinizada con KOH y sometida a extracción con MTBE. Tras una evaporación, el compuesto fue separado por filtración a través de un cartucho de aminopropilo para obtener la amina **4a** (315,9 mg, 95% de rendimiento) en forma de aceite de color amarillo pálido. LCMS (14 min),  $R_t$  = 5,98 min, m/z = 288 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 6,8 (s ancho, 1H), 3,7 (m, 2H), 2,8 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,1-1,2 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 147,3 (0), 132,5 (0), 130,2 (1), 130,1 (1), 129,3 (0), 126,9 (1), 63,7 (2), 58,3 (2), 52,9 (0), 47,1 (1), 41,6 (2), 36,0 (3), 28,6 (2), 22,1 (2).
- 15

Usando procedimientos similares, se preparó **4b** a partir de **3b**.

- 20 6.1.4 ((1R,2S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclopentil)metanol (**5a**), ((1R,2S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol (**6a**), ((1S,2R)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclopentil)metanol (**5b**) y ((1S,2R)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexil)metanol



**5a** n=1  
**5b** n=2



**6a** n=1  
**6b** n=2

Se separó el compuesto **4a** por HPLC quiral (AD – MeOH/EtOH/Hex/DEA, 2:3:95:0,1) para obtener los productos **5a** y **6a**. Usando procedimientos similares, se separó el compuesto **4b** en los compuestos **5b** y **6b**.

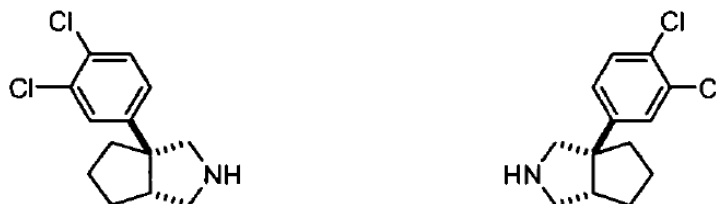
- 25 6.1.5 (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol y (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol



Se disolvió el aminol **5a** (47,3 mg, 0,164 milimoles) en 1 ml de DCM y se dejó que reaccionara con cloruro de mesilo (19  $\mu$ l, 1,5 equivalentes) en presencia de diisopropiletilamina (86  $\mu$ l, 3 equivalentes) durante dos horas. La mezcla fue sofocada con carbonato potásico acuoso y fue sometida a extracción con MTBE. Después de una evaporación, el residuo crudo fue hecho pasar a través de una columna de aminopropilo para obtener (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol (43,5 mg, 99%) en forma de aceite claro. LCMS,  $R_t$  = 8,56 min,  $m/z$  = 270 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,41 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J$  = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 2,87 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,0-1,5 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 150,4 (0), 131,9 (0), 129,9 (1), 128,2 (1), 125,7 (1), 70,4 (2), 64,6 (2), 58,3 (0), 50,2 (1), 42,0 (3), 41,0 (2), 33,6 (2), 25,8 (2).

Usando procedimientos similares y usando el aminol **6a** como compuesto de partida, también se preparó (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol

6.1.6 (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol



Se disolvió (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol (20 mg) en cloroformato de 1-cloroetilo (250  $\mu$ l) y se calentó la disolución a 80  $^\circ\text{C}$  durante 15 horas. La mezcla de reacción fue enfriada y sometida a evaporación. Se disolvió el residuo en metanol y se calentó la disolución a 80  $^\circ\text{C}$  durante 3 horas adicionales. Después de una evaporación, el residuo fue diluido en DCM, lavado con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y separado por filtración (cartucho de aminopropilo). Luego se separó el (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía (Chiracel AD; IPA/Hex/DEA, 95:5:0,1). LCMS,  $R_t$  = 7,14 min,  $m/z$  = 256 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,3 (m, 2H), 7,12 (dd,  $J$  = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0-1,9 (m, 3H), 1,8-1,5 (m, 2H)» 1,5 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 150,2 (0), 132,1 (0), 130,0 (1), 129,4 (0), 128,1 (1), 125,7 (1), 62,2 (2), 60,0 (0), 56,1 (2), 50,7 (1), 40,5 (2), 33,7 (2), 25,8 (2).

Usando procedimientos similares y usando (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol como compuesto de partida, se preparó (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol

6.1.7 (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol y (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

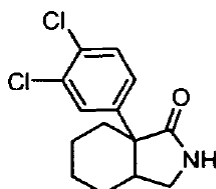


Se disolvió el amino-alcohol **5b** (40 mg, 0,1323 milimoles) en DCM (1 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiental. A esta disolución se añadieron DIPEA (70  $\mu$ l, 3 equivalentes) y MsCl (15  $\mu$ l, 1,5 equivalentes). Después de 2 horas, se sofocó la reacción con carbonato potásico y se sometió la mezcla de reacción a extracción con MTBE. La fase orgánica fue separada y sometida a evaporación. El residuo fue disuelto en DCM, y la disolución fue filtrada (aminopropilo) y sometida a evaporación para obtener (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol (28,3 mg, 75%) en forma de aceite claro. LCMS,  $R_t$  = 8,20 min,  $m/z$  = 284 (M+1).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,43

(d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,78 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,0-1,8, (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,6-1,4 (m, 3H), 1,2-1,0 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 146,9 (0), 132,2 (0), 130,1 (1), 129,8 (0), 128,8 (1), 126,1 (1), 69,8 (2), 58,8 (2), 47,7 (0), 43,3 (3), 40,5 (1), 34,3 (2), 24,6 (2), 21,7 (2), 20,9 (2).

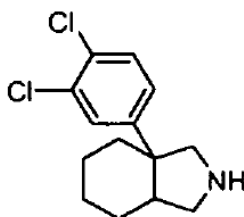
- 5 Usando procedimientos similares y usando el amino-alcohol **6b** como compuesto de partida, se preparó (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

#### 6.1.8 7a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol-1-ona



- 10 Se agitó en un baño a 150 °C, durante 24 horas, una mezcla de la lactona diclorofenilica **2b** (580 mg, 2,049 milimoles), ftalimida potásica (758 mg, 2 equivalentes) y DMF (4 ml). Una evaporación proporcionó el ácido crudo. El material crudo anterior fue diluido con KOH 5 M (10 ml) y fue calentado en un baño a 110 °C durante 24 horas. Una extracción con acetato de etilo seguida de evaporación proporcionaron la lactama cruda. Una separación en gel de sílice proporcionó 7a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol-1-ona pura (67,5 mg, 12 %) en forma de aceite claro.
- 15 TLC,  $R_f$  (EA al 50%/hex) = 0,25. GC-MS,  $R_t$  = 13,77 min,  $m/z$  = 283 (M-1). LCMS,  $R_t$  = 9,09 min. HPLC,  $R_t$  = 10,15 min.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$ ,  $\delta$ ): 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,07 (dd, J = 5,8, 9,9 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6-1,2 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$ ,  $\delta$ , mult.): 179,3 (0), 142,5 (0), 132,2 (0), 130,6 (0), 130,1 (1), 128,8 (1), 126,2 (1), 51,6 (0), 44,2 (2), 40,3 (1), 32,6 (2), 26,9 (2), 22,7 (2), 22,6 (2).

#### 6.1.9 3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol



- 20 Se diluyó 7a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol-1-ona (65 mg, 0,2287 milimoles) en THF (2 ml) y borano (0,7 ml, 1 M en THF, 3 equivalentes) y se calentó la mezcla en el microondas durante 15 minutos (temperatura máxima = 100 °C). Una vez enfriada, la mezcla fue agitada con HCl 6 N durante treinta minutos y fue lavada con MTBE. La capa acuosa fue alcalinizada con KOH y fue sometida a extracción con MTBE. La fase orgánica fue sometida a evaporación y fue filtrada (cartucho de aminopropilo) para obtener 3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol (15,5 mg, 24%) en forma de aceite claro. Más tarde se halló otra porción en el lavado orgánico, que fue separada por filtración en gel de sílice para obtener 19 mg (26%) de producto adicional. LCMS,  $R_t$  = 7,60 min,  $m/z$  = 270 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,0-1,2 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult.): 146,7 (0), 132,3 (0), 130,1 (1), 129,7 (0), 128,9 (1), 126,2 (1), 59,9 (2), 49,6 (2), 47,9 (0), 41,0 (1), 32,8 (2), 24,2 (2), 22,0 (2), 21,4 (2).
- 30

Se sometió el 3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol racémico a separación por HPLC quiral (Chiracel AD – Hex/IPA/DEA, 95:5:0,1) para obtener los isómeros (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol y (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol:



- 35 6.2 Ensayos de reabsorción de monoaminas

Los compuestos descritos en esta memoria fueron examinados en cuanto a su inhibición de la absorción funcional de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA), usando transportadores humanos recombinantes, como se describe en esta memoria más adelante. Los compuestos fueron inicialmente examinados en una concentración 10 µM por duplicado. Los compuestos que mostraban una inhibición de la absorción igual o superior al 50% fueron  
 5 adicionalmente examinados en 10 concentraciones diferentes, por duplicado, con objeto de obtener curvas de inhibición completas. Luego se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración que inhibe la actividad testigo en un 50%) mediante un análisis de las curvas de inhibición por regresión no lineal.

#### 6.2.1 Ensayo de absorción funcional de serotonina para el transportador de reabsorción humano

Se examinó la inhibición del transportador humano de reabsorción de serotonina usando el transportador humano recombinante de serotonina expresado en células HEK-293, usando un método sustancialmente similar al descrito por H. Gu et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (10): 7124-7130. Antes del ensayo se sembraron en placas células HEK-293 que expresaban el transportador humano de serotonina. Se preincubaron el compuesto de ensayo y/o el vehículo con las células en tampón HEPES modificado, pH de 7,1 o pH de 7,4, durante 20 minutos a una temperatura de 18 a 25 °C, y luego se añadió [<sup>3</sup>H]serotonina 65 nM durante un periodo de tiempo de incubación  
 15 adicional (diez a treinta minutos). Se lavaron las células con la [<sup>3</sup>H]serotonina internalizada y se contó la cantidad de tritio introducido en las células usando un contador de centelleo en estado líquido para determinar la absorción de [<sup>3</sup>H]serotonina. Se midió la unión inespecífica de tritio en una reacción testigo que contenía fluoxetina 10 µM y se sustrajo de las cuentas de los ensayos para corregir la unión inespecífica de tritio. Una reducción de la absorción de [<sup>3</sup>H]serotonina de un 50 por ciento o más con respecto a una reacción testigo no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Los compuestos fueron explorados en concentraciones 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM.  
 20

#### 6.2.2 Ensayo de absorción funcional de norepinefrina para el transportador de reabsorción humano

Se examinó la inhibición del transportador humano de reabsorción de norepinefrina usando el transportador humano recombinante de norepinefrina expresado en células HEK293 o MDCK, usando un método sustancialmente similar al descrito por A. Galli et al., *J. Exp. Biol.* 198: 2197-2212 (1995), incorporado en esta memoria por referencia. Antes  
 25 del ensayo se sembraron las células en placas. Se preincubaron el compuesto de ensayo y/o el vehículo con las células en tampón HEPES modificado, pH de 7,1 o pH de 7,4, durante 20 minutos a una temperatura de 18 a 25 °C. Después de la preincubación, se añadió [<sup>3</sup>H]norepinefrina 25 nM durante un periodo de tiempo de incubación adicional (10 a 20 minutos). Una vez que se hubieron lavado las células para eliminar la [<sup>3</sup>H]norepinefrina no internalizada, se lisaron las células y se midió la cantidad de tritio en el lisado celular usando un contador de centelleo en estado líquido para determinar la absorción de [<sup>3</sup>H]norepinefrina. Se midió la unión inespecífica de tritio  
 30 en una reacción testigo que contenía imipramina 10 µM (o nisoxetina 10 µM) y se sustrajo de las cuentas de los ensayos para corregir la unión inespecífica de tritio. Una reducción de la absorción de [<sup>3</sup>H]norepinefrina de un 50 por ciento o más con respecto a una reacción testigo no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Los compuestos fueron explorados en concentraciones 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM.

#### 35 6.2.3 Ensayo de absorción funcional de dopamina para el transportador de reabsorción humano

Se examinó la inhibición del transportador humano de reabsorción de dopamina usando el transportador humano recombinante de dopamina expresado en células CHO-K1 o HEK293, usando un método sustancialmente similar al descrito por Z. B. Pristupa et al., *Mol. Pharmacol.* 45: 125-135 (1994). Antes del ensayo, se sembraron en placas células CHO-K1 o HEK293 que expresaban el transportador recombinante humano de dopamina. Se preincubaron  
 40 el compuesto de ensayo y/o el vehículo con las células en tampón HEPES modificado, pH de 7,1 o pH de 7,4, durante 20 minutos a una temperatura de 18 a 25 °C y luego se añadió [<sup>3</sup>H]dopamina 50 nM durante un periodo de tiempo de incubación adicional (10 a 30 minutos). Una vez que se hubieron lavado las células para eliminar la [<sup>3</sup>H]dopamina no internalizada, se lisaron las células y se midió la cantidad de tritio en el lisado usando un contador de centelleo en estado líquido para determinar la absorción de [<sup>3</sup>H]dopamina. Se midió la unión inespecífica de tritio  
 45 en una reacción testigo que contenía nomifensina 10 µM y se sustrajo de las cuentas de los ensayos para corregir la unión inespecífica de tritio. Una reducción de la absorción de [<sup>3</sup>H]dopamina de un 50 por ciento o más con respecto a una reacción testigo no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Los compuestos fueron explorados en concentraciones 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM.

#### 6.2.4 Resultados

##### 50 6.2.4.1 Inhibición de la absorción de serotonina

Ciertos compuestos proporcionados en esta memoria fueron examinados en cuanto a la inhibición de la reabsorción de serotonina usando los procedimientos descritos en la Sección 6.2.1 anterior. Los compuestos examinados incluían:  
 55 (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol;  
 (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol;  
 (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol;  
 (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol;  
 (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol; y (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol. Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos con estos compuestos variaban de 3 a 551 nM.



## 6.2.4.2 Inhibición de la absorción de norepinefrina

Ciertos compuestos proporcionados en esta memoria fueron examinados en cuanto a la inhibición de la reabsorción de norepinefrina usando los procedimientos descritos en la Sección 6.2.2 anterior. Los compuestos examinados incluían: (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol; y (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol. Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos con estos compuestos variaban de 13 a 212 nM.

## 6.2.4.3 Inhibición de la absorción de dopamina

Ciertos compuestos proporcionados en esta memoria fueron examinados en cuanto a la inhibición de la reabsorción de dopamina usando los procedimientos descritos en la Sección 6.2.3 anterior. Los compuestos examinados incluían: (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol; y (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol. Los valores de IC<sub>50</sub> obtenidos con estos compuestos variaban de 7 a 254 nM.

## 6.3 Estabilidad metabólica

El hígado es el principal órgano de metabolismo de fármacos en el organismo. Ciertos compuestos proporcionados en esta memoria fueron examinados en cuanto a estabilidad microsomal usando los procedimientos siguientes:

Fraciones subcelulares tales como los microsomas del hígado son modelos *in vitro* útiles de aclaramiento hepático. Se incubaron los microsomas humanos o de ratón con los compuestos de ensayo a 37 °C en presencia del cofactor, NADPH, que inició la reacción. La reacción fue terminada mediante la adición de metanol. Después de una centrifugación, se analizó el sobrenadante en el aparato de LC-MS/MS. Se controló la desaparición del compuesto de ensayo a lo largo de un período de tiempo de 45 minutos.

Los compuestos examinados incluían: (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol; (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol; y (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-etiloctahidro-1H-isoindol. Las semividas variaban de 22 a 262 minutos y de 8 a 91 minutos en los microsomas de hígado humano y de ratón, respectivamente.

## 6.4 Modelos de dolor

Se evaluaron los efectos del (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol sobre el dolor inflamatorio agudo y persistente en machos de rata. Se provocó experimentalmente dolor mediante la aplicación de un producto químico irritante, la formalina, que da lugar a una respuesta de comportamiento bifásica que incluye un comportamiento de encogimiento tanto de fase temprana (Fase 1, 0-9 minutos) como de fase tardía (Fase 2, 10-60 minutos). Se considera que la respuesta de fase temprana es el resultado de la activación de fibras C, mientras que parece que la fase tardía depende de la combinación de una respuesta inflamatoria en el tejido y cambios funcionales en el asta dorsal de la médula espinal.

## 6.4.1 Procedimientos

Se alojaron machos de rata (Sprague-Dawley, 272-315 g, Harlan), 4 animales por jaula, en un ambiente de temperatura controlada con un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad y con alimento y agua disponibles *ad libitum*. Se dejó que los animales se aclimataran a la instalación durante al menos 5 días antes del ensayo. El día del estudio, se aplicó a una pata trasera una banda metálica flexible y ligera en forma de "C" y se administró oral (PO, 3 ml/kg, mediante sonda estomacal) o intraperitonealmente (IP, 1 ml/kg) vehículo [tampón de acetato 50 mM (pH de 4,5)], (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol o gabapentina a la rata. El (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol se administró en unas cantidades de 3, 10 y 30 mg/kg PO en vehículo de tampón de acetato 50 mM (pH de 4,5). La gabapentina (AvaChem Scientific) se administró en una cantidad de 100 mg/kg IP en vehículo de disolución salina como un testigo positivo. Sesenta minutos después de la administración del compuesto, se administró a los animales una disolución diluida de formalina (5%, 50 µl) en la cara dorsal de la pata trasera con la banda metálica en forma de "C" y luego se pusieron inmediatamente los animales en cilindros de ensayo individuales (Analizador de Nocicepción Automatizado, UCSF, San Diego, California). Durante 60 minutos se registró el comportamiento de encogimiento provocado por la formalina.

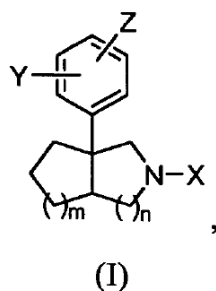
## 6.4.2 Resultados

La administración de formalina dio lugar a una respuesta de encogimiento bifásica en que la suma de comportamientos fue mayor en la fase II (10-60 minutos después de la formalina) que en la fase I (0-9 minutos después de la formalina). La administración de (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol dio lugar a una significativa disminución del comportamiento de encogimiento, relacionada con la dosis, durante las fases I y II. La administración de gabapentina dio lugar a una atenuación significativa y selectiva del comportamiento de encogimiento de fase II provocado por la formalina.

Como se muestra en la **Figura 3**, la administración oral aguda de (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol atenuó significativamente y de forma dependiente de la dosis, de un modo no selectivo, el comportamiento de encogimiento provocado por la formalina cuando se ensayó en machos naïfs de rata en una cantidad de hasta 30 mg/kg. La solidez del ensayo fue confirmada por la atenuación significativa y selectiva del comportamiento de encogimiento de fase II provocado por la formalina, producida por el testigo positivo, la gabapentina. Estos resultados indican que el (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)octahidrociclopenta[c]pirrol redujo eficazmente el dolor inflamatorio agudo y persistente en ratas y, de este modo, indican la posible eficacia del compuesto en cuanto al alivio del dolor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

5 tanto m como n son 1, o m es 2 y n es 1;

X es hidrógeno o X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

cada uno de Y y Z es independientemente halógeno.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde tanto m como n son 1.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde m es 2 y n es 1.

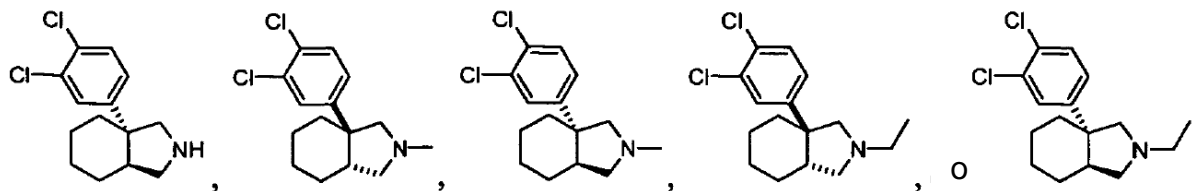
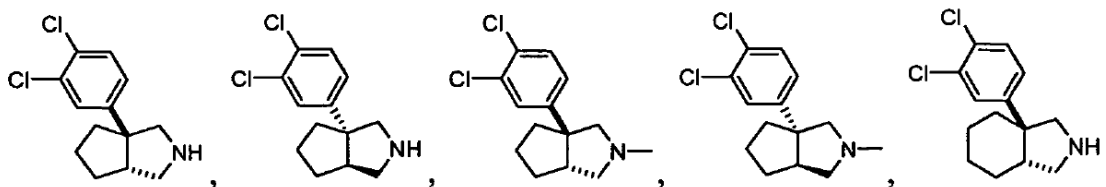
10 4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es hidrógeno.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde X es metilo o etilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde tanto Y como Z son cloruro.

7. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el compuesto es estereoisoméricamente puro.

8. El compuesto de la Reivindicación 1, que es



15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

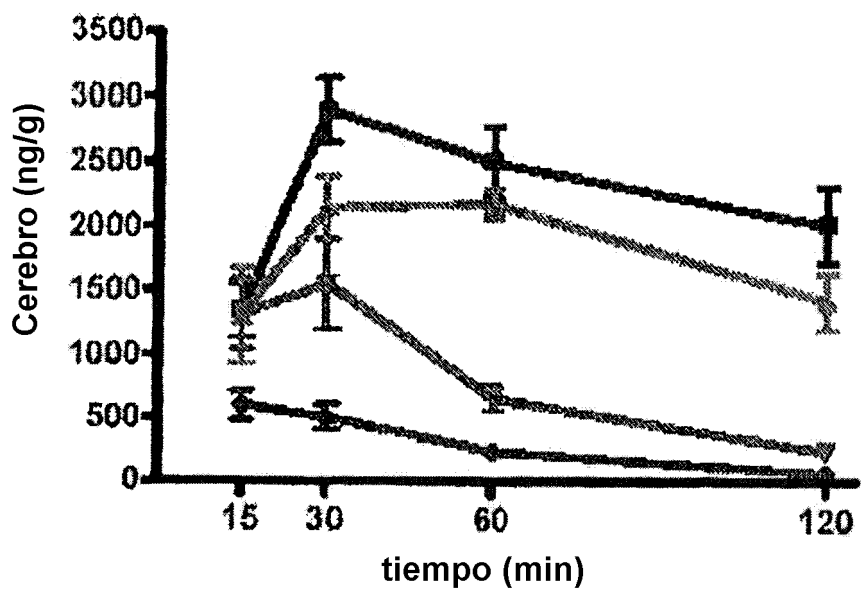
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8.

10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 9, que comprende además uno o más agentes activos adicionales.

20 11. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para inhibir la actividad de al menos un transportador de monoaminas o de al menos dos transportadores de monoaminas distintos, en donde dicho transportador de monoaminas es un transportador de serotonina (SERT), un transportador de dopamina (DAT), un transportador de norepinefrina (NET) o una combinación de los mismos.

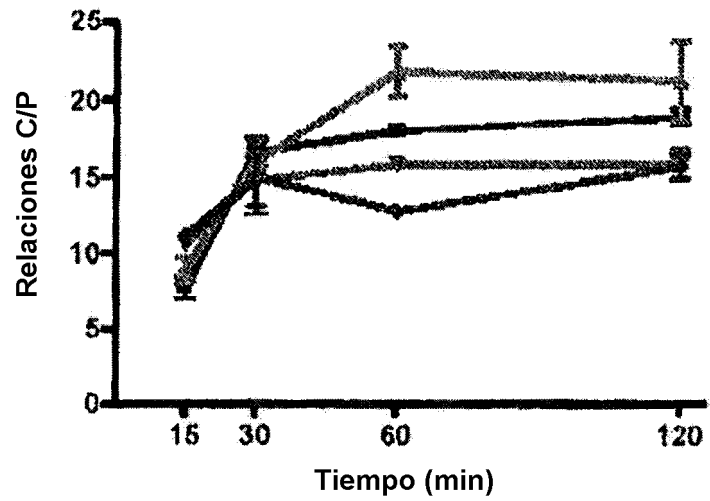
12. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para inhibir la absorción de al menos una monoamina o de al menos dos monoaminas diferentes por una célula, en donde, opcionalmente, dicha monoamina es serotonina, dopamina, norepinefrina o una combinación de las mismas.
- 5 13. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para tratar la depresión o un trastorno del sistema nervioso central.
14. El compuesto para uso en un método de la Reivindicación 13, en donde el método comprende administrar el compuesto a un ser humano.
15. El compuesto para uso en un método de la Reivindicación 13,
- 10 en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión, déficit cognitivo, fibromialgia, dolor, trastorno del sueño, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, disforia premenstrual o una enfermedad neurodegenerativa; o
- en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es trastorno depresivo mayor (MDD), depresión unipolar, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (SAD) o distimia; o
- 15 en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson; o
- en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es apnea del sueño; o
- en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es dolor neuropático.

FIGURA 1



- Superior: (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol  
 Segunda: (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol  
 Tercera: (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol  
 Cuarta: (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol

FIGURA 2



Superior: (3aS,7aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

Segunda: (3aR,7aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidro-1H-isoindol

Tercera: (3aS,6aR)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol

Cuarta: (3aR,6aS)-3a-(3,4-diclorofenil)-2-metiloctahidrociclopenta[c]pirrol

FIGURA 3

