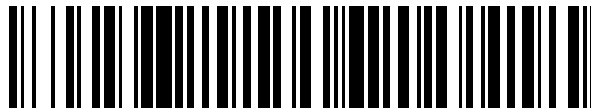


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 592**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/94** (2006.01)  
**A61K 31/451** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08741904 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2146961**

54 Título: **Derivados de N-óxido y/o di-N-óxido de estabilizadores/moduladores de receptores de dopamina que muestran perfiles de efectos secundarios cardiovasculares mejorados**

30 Prioridad:

**12.04.2007 SE 0700893**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.05.2014**

73 Titular/es:

**IVAX INTERNATIONAL GMBH (100.0%)  
Alpenstrasse 2  
8640 Rapperswil , CH**

72 Inventor/es:

**WIKSTRÖM, HÅKAN, V.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 458 592 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de N-óxido y/o di-N-óxido de estabilizadores/moduladores de receptores de dopamina que muestran perfiles de efectos secundarios cardiovasculares mejorados

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a N-óxidos de ciertos estabilizadores/moduladores de receptores de dopamina, que tienen potencial terapéutico mejorado.

**Técnica anterior acerca de N-óxidos/di-N-óxidos**

- 10 Los N-óxidos de ciertos derivados de morfina son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 2.813.097 de Tiffany, describe un N-óxido de 3-hidroxi-N-metil-morfina y su utilidad como analgésico. La patente de EE.UU. No. 2.813.098 de Tiffany describe un N-óxido de 3-metoxi-N-metilmorfina y su utilidad como agente antitusivo. Aunque se afirma que estos N-óxidos tienen un índice terapéutico más alto que las correspondientes aminas terciarias, no hay ninguna sugerencia de que el N-óxido de 3-hidroxi-N-metil-morfina pueda haber mejorado la biodisponibilidad oral con relación al compuesto original.

- 15 La patente de EE.UU. No. 3.299.072 de Bartels-Keith describe derivados de tebaína. Estos compuestos tienen actividad antagonista narcótica y/o analgésica. La referencia reivindica las aminas terciarias, N-óxidos, y varias sales de la fórmula citada sin distinguir los N-óxidos de ningún modo. No hay mención de la ruta de administración.

Se han citado otros derivados de N-óxido de analgésicos no-morfina, patente suiza No. 481.124 de W. Graf.

- 20 K. Orzechowska, Arch. Immunol. Ther. Exp. 15(2), 290 (1967), y B. Bobranski y J. Pomorski, Arch. Immunol. Ther. Exp. 14 (1), 121 (1966) publican la preparación de los N-óxidos de ciertos compuestos de 1-alkil-4-fenil-4-aciloxipiperidina. El N-óxido de HCl de 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina exhibía actividad analgésica igual a la de HCl-Dolantina, pero de duración más larga. La toxicidad también era menor.

- 25 Los N-óxidos de morfina y derivados simples de morfina, como la codeína, hidromorfona (dihidromorfina), y la hidrocodona (dihidrocodeína), se conocen bien, habiendo sido publicados por, entre otros: M. Polonovski et al., Bull. Acad. Med. 103, 174 (1930); N. H. Chang et al., J. Org. Chem. 15, 634 (1950); B. Kelentei et al., Arzneimittel-Forsch. 7, 594 (1957); K. Takagi et al., Yakugaku Zasshi 83, 381 (1963) (Chem. Abs. 59: 9224b); L. Lafon, patente de EE.UU. N° 3.131.185; M.R. Fennessy, Brit. J. Pharmacol. 34, 337 (1968); M.R. Fennessy, Eur. J. Pharmacol. 8, 261 (1969); y M.R. Fennessy, J. Pharm. Pharmacol. 21, 668 (1969). Se publica de varias maneras que el N-óxido de morfina es menos activo o inactivo como analgésico, pero es un antitusivo efectivo, así como que tiene algo menor toxicidad que la morfina. No hay ninguna indicación, sin embargo, de que estos N-óxidos se administrasen nunca oralmente, ni ninguna sugerencia de que pueden exhibir una biodisponibilidad oral mejorada.
- 30

La patente británica N° 1.217.296, de Woods, describe el uso de una combinación de N-óxido de morfina y amifenazol como composición analgésica. Se dice que la combinación mejora la actividad analgésica del N-óxido de morfina, reduciendo los efectos secundarios de ambos compuestos.

- 35 El metabolismo oxidativo a un N-óxido que se excreta se encuentra entre los muchos caminos metabólicos que se han identificado en los mamíferos a los que se ha administrado diversas aminas terciarias. J. D. Phillipson et al., Eur. J. Drug Metab. Farmacocinética 3, 119 (1978), publican que la morfina y la codeína se convierten en parte en los correspondientes N-óxidos por una preparación microsomal de hígado de conejillo de indias, y también que estos dos fármacos se metabolizan parcialmente a los N-óxidos cuando se administran a ratas. T. Ishida et al., Drug Metab. Dispos. 7, 162 (1979), y T. Ishida et al., J. Pharmacobio-Dyn. 5, 521 (1982), publican que el N-óxido de oxycodona es uno de varios metabolitos identificables encontrados en la orina de conejos a los que se ha administrado oxycodona por vía subcutánea. Aunque se encontraron otros metabolitos en forma tanto libre como conjugada, el N-óxido de oxycodona se encontró sólo en la forma libre, no conjugada. Se cree que la actividad analgésica de la oxycodona se debe al fármaco sin cambios en lugar de a los metabolitos. S. Y. Yeh et al., J. Pharm. Sci. 68, 133 (1979), también publican el aislamiento del N-óxido de morfina de la orina de cobayas a los que se administra sulfato de morfina.
- 45

- Ciertos N-óxidos de amina terciaria se metabolizan parcialmente por reducción a la amina terciaria tras la administración a los animales de ensayo. R.L.H. Heimans et al., J. Pharm. Pharmacol. 23, 831 (1971) publican que el N-óxido de morfina se reduce parcialmente a morfina después de la administración a ratas. T. Chyczewski, Pol. J. Pharmacol. Pharm. 25, 373 (1973), publican que el N-óxido de propionato de 1-metil-4-fenil-4-piperidinol se reduce parcialmente a la amina terciaria después de la administración a conejos, ratones, y ratas. P. Jenner et al., Xenobiotica 3 (6), 341 (1973), publican que el 1'-N-óxido de nicotina se reduce parcialmente a nicotina en el hombre después de la administración oral, pero no después de la administración intravenosa. La administración oral de 1'-N-óxido de nicotina evita substancialmente el fenómeno de primer paso visto con la nicotina oral. Se cree que la reducción a nicotina que se produce en el tracto gastrointestinal inferior es por la flora GI.
- 50

- 55 Está bien establecido que la N-oxidación del(de los) grupo(s) amina terciaria alifática en la cadena lateral N-10 de

agentes antipsicóticos de fenotiazina es una ruta principal del metabolismo de estos fármacos en seres humanos (Yeung, P.K., et al., J. Pharm. Sci., 1987, 76 (10): p 803-8; Marder, S.R., et al., Psychopharmacol Bull, 1989 25 (3): p 479-82; Aravagiri, M., et al., Ther Drug Monit, 1990 12 (3): p 268-76; Marder, S.R., et al., Psychopharmacol Bull, 1990 26 (2): p 256-9; Marder, S.R., et al., Br J Psychiatry, 1991, 158: p 658-65; Hubbard, J.W., et al., Br J Psychiatry Suppl, 1993 (22): p 19-24; Javorski, T.J. y M.S. Sardesai, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82 (3): p 330-333; Midha, K.K., et al., Ther Drug Monit, 1993, 15 (3): p. 179-89; Yeung, P.K., et al., Eur J Clin Pharmacol, 1993, 45 (6): p 563-9; Aravagiri, M., et al., Ther Drug Monit, 1994 16 (1): p 21-9). El documento WO 01/46146 describe 4-(fenil-N-aleil)piperidina como moduladores de la neurotransmisión de dopamina.

Se han visto niveles altos en plasma de metabolitos de N-óxido en seres humanos para la clorpromazina, flufenazina, y trifluoroperazina. Sin embargo, la verdadera contribución de estos metabolitos a la respuesta clínica se ha investigado sólo en el caso de flufenazina. El N4-óxido de flufenazina estaba más fuertemente asociado a los efectos secundarios que el fármaco original. El N-óxido de clorpromazina estaba, por el contrario, desprovisto de efectos antidopaminérgicos. Sin embargo, el N-óxido de clorpromazina se convierte en clorpromazina en los seres humanos, y su perfil metabólico es muy similar al del fármaco original. Se sabe que tanto el N-óxido de clozapina (Chang, W., et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1998 22 (5): p 723-739) como el N-óxido de olanzapina (solicitud de patente US6.352.984. B1) son metabolitos de la clozapina y la olanzapina, respectivamente. También se sabe que sus correspondientes N-óxidos son profármacos, que generan clozapina y olanzapina, respectivamente.

La administración oral de muchos fármacos provocará usualmente una respuesta substancialmente menor en comparación con una dosis igual administrada parenteralmente. Esta reducción en la potencia lo más comúnmente es el resultado de un extenso metabolismo del fármaco durante su tránsito desde el tracto gastrointestinal hasta la circulación general. Por ejemplo, la mucosa intestinal y el hígado, a través de los que pasa un fármaco administrado oralmente antes de que entre en la circulación sistémica, son muy activas enzimáticamente y por lo tanto pueden metabolizar el fármaco de muchas maneras.

Cuando un fármaco administrado oralmente se metaboliza rápidamente a una forma inactiva o significativamente menos activa por el sistema gastrointestinal o el hígado antes de entrar en la circulación general, su biodisponibilidad es baja. En ciertos casos, este problema se puede evitar mediante la administración del fármaco por otra ruta. Los ejemplos de tales rutas alternativas incluyen nasal (propranolol), sublingual (nitroglicerina) e inhalación (cromolina de sodio). Los fármacos administrados por estas rutas evitan el metabolismo hepático y de la pared intestinal en su camino a la circulación sistémica.

En algunos casos, el metabolismo presistémico de ciertos fármacos administrados oralmente se puede superar mediante la derivación del grupo funcional en la molécula que es susceptible de metabolismo gastrointestinal o hepático. Esta modificación protege el grupo del ataque metabólico durante el proceso de absorción o primer paso a través del hígado. Sin embargo, el grupo de enmascaramiento se debe retirar finalmente para permitir que el fármaco ejerza su máximo efecto, y dado que el grupo de enmascaramiento se libera en el cuerpo, debe ser relativamente no tóxico. Esta conversión puede tener lugar en la sangre o tejidos. Estos tipos de medicamentos enmascarados se denominan generalmente profármacos.

#### **Antecedentes de la técnica acerca de la regulación/modulación dopaminérgica**

La dopamina es un neurotransmisor en el cerebro. Desde este descubrimiento, hecho en la década de 1950, la función de la dopamina en el cerebro ha sido intensamente explorada. Hasta la fecha, está bien establecido que la dopamina es esencial en varios aspectos de la función cerebral, incluyendo las funciones motoras, cognitivas, sensoriales, emocionales y autónomas (por ejemplo, la regulación del apetito, la temperatura corporal, el sueño). De este modo, la modulación de la función dopaminérgica puede ser beneficiosa en el tratamiento de una amplia gama de trastornos que afectan a las funciones cerebrales. De hecho, los trastornos tanto neurológicos como psiquiátricos se tratan con medicaciones basadas en las interacciones con los sistemas de dopamina y los receptores de dopamina en el cerebro.

Los fármacos que actúan, directa o indirectamente, en los receptores centrales de dopamina se usan comúnmente en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. Los productos farmacéuticos dopaminérgicos actualmente disponibles tienen severos efectos secundarios, tales como efectos secundarios extrapiramidales y disquinesia tardía en antagonistas dopaminérgicos usados como agentes antipsicóticos, y disquinesias y psicosis en agonistas dopaminérgicos usados como agentes anti-Parkinson. Los efectos terapéuticos son insatisfactorios en muchos aspectos. Para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los productos farmacéuticos dopaminérgicos, se buscan nuevos ligandos de receptor de dopamina específicos o selectividad regional. En este contexto, también los agonistas parciales de receptor de dopamina, es decir los ligandos de receptor de dopamina con alguna, pero no toda la actividad intrínseca en los receptores de dopamina, se están desarrollando para conseguir un grado óptimo de estimulación en los receptores de dopamina, evitando el bloqueo excesivo del receptor de dopamina o la estimulación excesiva de dopamina.

Los compuestos que pertenecen a la clase de 3-(fenil-N-alquil)piperidinas sustituidas, 4-(fenil-N-alquil)piperazinas sustituidas y 4-(fenil-N-alquil)piperidinas sustituidas se han publicado previamente (por ejemplo OSU6162 y

ACR16). Entre estos compuestos, algunos son inactivos en el SNC, algunos muestran perfiles farmacológicos serotoninérgicos o mixtos serotoninérgicos/dopaminérgicos, mientras que algunos son antagonistas totales o parciales del receptor de la dopamina o agonistas con alta afinidad por los receptores de dopamina.

5 Se conocen y describen varios derivados de 4-fenilpiperazinas y 4-fenilpiperidinas, por ejemplo, Costall et al. European J. Pharm. 31, 94, (1975), y Mewshaw et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 295, (1998). Los compuestos publicados son 4-fenilpiperazinas sustituidas, siendo la mayoría de ellos 2-, 3- o 4-OH fenilsubstituidos y mostrando propiedades de agonistas autorreceptor de DA.

10 Fuller R.W. et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 218, 636, (1981) describen piperazinas sustituidas (por ejemplo, 1-(m-trifluorometilfenil)piperazina) que supuestamente actúan como agonistas de serotonina e inhiben la captación de serotonina. Fuller R.W. et al., Res., Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 17, 551, (1977) describen los efectos comparativos sobre el ácido 3,4-dihidroxifenilacético y Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 29, 201, (1980) describen los efectos comparativos sobre la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en cerebro de rata por 1-(p-clorofenol)piperazina.

15 Boissier J. et al., Chem. Abstr. 61:10691c, describen piperazinas disubstituidas. Los compuestos son supuestamente adrenolíticos, antihipertensivos, potenciadores de barbitúricos y depresores del sistema nervioso central. Además, Akasaka et al. (EP 0675118) describen bifenilderivados de piperazinas, que exhibe antagonismo del receptor D2 de la dopamina y/o antagonismo del receptor 5-HT2.

20 Se han publicado varias piperazinas sustituidas diferentes como ligandos en los receptores 5-HT1A, por ejemplo, Glennon R.A. et al., J. Med. Chem., 31, 1968, (1988) y van Steen B.J., J. Med. Chem., 36, 2751, (1993), Dukat M.L., J. Med. Chem., 39, 4017, (1996). Glennon R.A. describe, en las solicitudes de patente internacional WO 93/00313 y WO 91/09594, varias aminas, entre ellas piperazinas sustituidas, como ligandos del receptor sigma. Los estudios clínicos que investigan las propiedades de los ligandos del receptor sigma en pacientes esquizofrénicos no han generado evidencia de actividad antipsicótica, o actividad en cualquier otro trastorno del SNC. Dos de los antagonistas selectivos de receptor sigma más extensamente estudiados, BW234U (rimcazol) y BMY14802, han fracasado ambos en los estudios clínicos en pacientes esquizofrénicos (Borison et al., 1991, Psychopharmacol Bull 27 (2): 103-106; Gewirtz et al., 1994, Neuropsychopharmacology 10:37-40).

30 La reciente solicitud de patente titulada "Compuestos farmacéuticos no cardiotoxicos" por Donald L. Barbeau (EE.UU.) (Pub. N°/Fecha Pub: 20060035863/16-Feb-2006. Número de serie/Fecha de presentación: 11199866/9-Ago-2005, Clase de EE.UU.: 514/89; 546/21, Clase internacional: A61K 31/675; C07F 9/59, solicitud provisional N° 60600699, presentada el 11-Ago-2004, solicitud provisional N° 60673545, presentada el 21-abr-2005), se refiere a nuevos compuestos no cardiotoxicos y composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de varios trastornos, que incluyen el tratamiento de la depresión, alergias, psicosis, cáncer y trastornos gastrointestinales. En particular, esa invención describe composiciones farmacéuticas que mitigan arritmias que amenazan la vida tales como la torsade de pointes basado en el hecho de que los niveles altos en plasma de los metabolitos hidroxilados cardiotoxicos se evitan mediante el uso de un profármaco no cardiotoxico, que fue diseñado para ser no cardiotoxico por sí mismo. Evitando el metabolismo secundario del primer paso, los metabolitos hidroxilados solo se formarán en mucho menor concentración de lo que ocurriría cuando se administra el principio activo mismo.

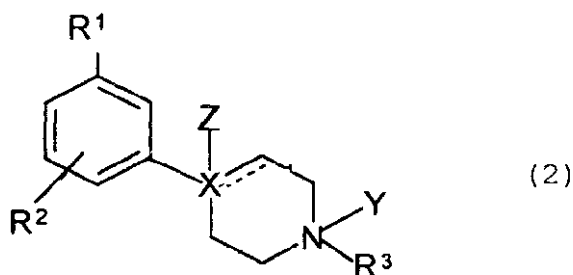
40 Rajsner et al., Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1978, 43 (7), 1760-1777 describen un método para la síntesis de ciertos agentes neurotrópicos y psicotrópicos (siendo bis-4-fluorofenil-butilaminas), y describe el compuesto 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-hidroxi-piperidin-4-ol como reactante.

Sonesson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2735-2753 describen ciertas fenilpiperidinas sustituidas que incluyen el compuesto 3-(3-metilsulfonilfenil)-1-propil-piperidina-1-óxido, que se considera una impureza atribuida al método de síntesis.

45 Aunque los N-óxidos se mencionan en la patente de Barbeau (véase anteriormente), la presente invención se refiere a N-óxidos de una cierta clase de estabilizadores de receptor de dopamina relacionados con OSU6162 y ACR16. Se encontró sorprendentemente que algunos de los compuestos reivindicados, además de su capacidad para estabilizar los receptores DA vía un camino de bioactivación reductora, también tienen un efecto propio en el receptor DA. También sorprendentemente, se encontró que estos profármacos tienen un perfil farmacocinético que disminuye el riesgo de serios efectos secundarios cardiovasculares (por ejemplo, QTc y Torsades de Pointes).

## 50 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a N-óxidos de estabilizadores/moduladores de receptor de dopamina que tienen la Fórmula II



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R<sup>1</sup> representa SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> representa CH<sub>3</sub>, F o Cl;

5 R<sup>3</sup> representa n-propilo o etilo;

X representa C;

Y representa O;

Z representa H; y

10 la línea discontinua representa un enlace. En una realización preferida, el compuesto de la invención es 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-propil-piperidina-1-óxido; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición farmacéutica.

15 Los compuestos según esta invención poseen, directa y/o indirectamente, propiedades estabilizadoras/moduladoras de dopamina y son útiles en el tratamiento de numerosos trastornos del sistema nervioso central que incluyen síntomas tanto psiquiátricos como neurológicos. Las enfermedades en las que los compuestos con efectos estabilizadores/moduladores en los sistemas dopaminérgicos pueden ser beneficiosos son los trastornos relacionados con el envejecimiento, para prevenir la bradiquinesia y la depresión y para la mejora de las funciones mentales. También se pueden utilizar para mejorar los síntomas de trastornos del estado de ánimo. Se pueden usar en la obesidad como agente anoréxico y en otros trastornos de la alimentación. Se pueden usar para mejorar las funciones cognitivas y las alteraciones emocionales relacionadas en trastornos neurodegenerativos, así como después de daño cerebral inducido por agresiones vasculares o traumáticas. Similarmente, pueden mejorar las disfunciones cognitivas y motoras asociadas a trastornos del desarrollo que aparecen en la infancia, la niñez o la adolescencia. Se pueden usar para mejorar todos los síntomas de la esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes, para mejorar los síntomas en curso así como para prevenir la aparición de nuevos episodios psicóticos. También pueden mejorar otros trastornos psicóticos no caracterizados como esquizofrenia, síndromes esquizoafectivos, así como los síntomas psicóticos, los delirios y las alucinaciones inducidas por otros fármacos. Los trastornos de comportamiento disruptivo, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno de conducta y el trastorno de oposición desafiante también pueden mejorar. También se pueden usar en trastornos de tics tales como el síndrome de Gilles de la Tourette y otros trastornos de tics. Además, los trastornos del habla, como la tartamudez pueden mejorar. También pueden ser para regular los trastornos patológicos del consumo de comida, café, té, tabaco, alcohol y drogas adictivas y también para mejorar los trastornos mentales asociados con el uso excesivo de sustancias psicoactivas (incluyendo el alcohol), que incluyen alucinaciones, síntomas de abstinencia, delirios, trastornos del estado de ánimo, alteraciones sexuales y cognitivas.

Los trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos del control de impulsos, síndrome de estrés postraumático, trastornos de la personalidad, e histeria de conversión también se pueden tratar con los compuestos de la invención. Otras indicaciones incluyen trastornos del sueño, "desfase horario" y los trastornos de las funciones sexuales.

40 Las indicaciones neurológicas incluyen el tratamiento de la enfermedad de Huntington, trastornos del movimiento, tales como disquinesias, que incluyen otras coreas, así como las distonías primaria, secundaria y paroxística, trastornos del movimiento tardío como la disquinesia tardía y distonía tardía, así como otros trastornos del movimiento inducidos por medicamentos. Las piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas y la narcolepsia también se pueden tratar con los compuestos incluidos en la invención. También pueden mejorar la función mental y motora en la enfermedad de Parkinson, y en síndromes parkinsonianos relacionados, tales como

atrofias del sistema múltiple, parálisis supranuclear progresiva, trastorno con cuerpos de Lewy difusos y parkinsonismo vascular. Se pueden usar también para mejorar el temblor de diferentes orígenes. Los compuestos de la invención también se pueden usar para el tratamiento de dolores de cabeza vasculares tales como migraña y la cefalea en racimo, tanto el tratamiento agudo como profiláctico. Pueden mejorar la rehabilitación después de  
 5 lesión cerebral vascular o traumática. Además, se pueden usar para aliviar el dolor en estados caracterizados por el aumento del tono muscular.

Los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central, y particularmente para el tratamiento de trastornos mediados por la dopamina. Se pueden usar, por ejemplo, para mejorar los síntomas de los trastornos del estado de ánimo, en obesidad como agente anoréxico y en  
 10 otros trastornos de la alimentación, para mejorar las funciones cognitivas y las alteraciones emocionales relacionadas, para mejorar las disfunciones cognitivas y motoras asociadas con trastornos del desarrollo, para mejorar todos los síntomas de la psicosis, que incluyen la esquizofrenia y los trastornos esquizofreniformes, para mejorar los síntomas en curso así como para prevenir la aparición de nuevos episodios psicóticos, para regular trastornos patológicos debidos al consumo de alimentos, café, té, tabaco, alcohol y drogas adictivas, etc.

Los compuestos según la invención se pueden usar de este modo para tratar síntomas en, por ejemplo: esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia catatónica desorganizada, paranoide, residual o diferenciada; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a un estado médico general con delirios y/o alucinaciones; trastornos del estado de ánimo, tales como trastornos depresivos, por ejemplo, el trastorno distímico o trastorno  
 20 depresivo mayor; trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general con características depresivas y/o maníacas; y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias; trastornos de ansiedad, como el trastorno de estrés agudo, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, trastorno de estrés postraumático, fobia específica, fobia social, y trastorno de ansiedad inducido por sustancias; trastornos de la alimentación, como la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y obesidad; trastornos del sueño, tales como disomnias, por ejemplo, trastorno del sueño relacionado con la respiración, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hipersomnia, insomnio, narcolepsia, y "desfase horario"; trastornos del control de impulsos no clasificados en otra parte, tales como el trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, juego patológico, piromanía, tricotilomanía y; trastornos de la personalidad, tales como el trastorno paranoide, esquizoide o esquizotípico; trastorno antisocial, límite, histriónico y narcisista; y el trastorno por evitación, dependiente, obsesivo-compulsivo; trastornos del movimiento inducidos por la medicación, tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda y tardía inducida por neurolepticos, acatisia inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos, temblor inducido por medicación, y disquinesias inducidas por medicación; trastornos relacionados con sustancias, como el abuso, dependencia, trastorno de ansiedad, intoxicación, delirio por intoxicación, trastorno psicótico, trastorno psicótico con delirios, trastornos del estado de ánimo, trastorno amnésico persistente, demencia persistente, trastorno de la percepción persistente, disfunción sexual, trastornos del sueño, abstinencia, y delirio por abstinencia debido al uso o mal uso de alcohol, anfetaminas (o sustancias del tipo de las anfetaminas), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina (o sustancias del tipo de la fenciclidina), sustancias sedantes, sustancias hipnóticas, y/o sustancias ansiolíticas; trastornos normalmente diagnosticados en la infancia, la niñez o la adolescencia, como el retraso mental; trastornos del aprendizaje; trastornos de las habilidades motoras, por ejemplo, trastorno del desarrollo de la coordinación; trastornos de la comunicación, por ejemplo, trastorno del lenguaje expresivo, trastorno fonológico, trastorno del lenguaje receptivo-expresivo y tartamudez; trastornos generalizados del desarrollo, por ejemplo, Trastorno de Asperger, el trastorno autista, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno de Rett; trastornos de déficit de atención y comportamiento perjudicial, por ejemplo, trastorno de déficit de atención, trastorno de conducta y trastorno de oposición desafiante; trastornos de la alimentación de la infancia o la niñez temprana, por ejemplo, trastorno de la alimentación de la infancia o la niñez temprana, pica, trastorno de la rumiación; trastornos de tics, por ejemplo, trastorno de tic vocal o motor crónico, y trastorno de Tourette; otros trastornos de la infancia, la niñez o la adolescencia, por ejemplo, mutismo selectivo, y el trastorno de movimientos estereotipados; delirio, demencia, amnesia y otros trastornos cognitivos, como el Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, traumatismo craneal, la enfermedad de Huntington, la enfermedad del VIH, la enfermedad de Pick y la demencia con cuerpos de Lewy difusos; histeria de conversión; estados relacionados con el envejecimiento normal, tales como alteraciones en las funciones motoras y funciones mentales; enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados, tales como atrofia sistémica múltiple, por ejemplo, degeneración estriatonigral, atrofia olivopontocerebelosa, y síndrome de Shy-Drager; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; y parkinsonismo vascular; temblores, tales como temblor esencial, ortostático, de descanso, cerebeloso, y secundario y dolores de cabeza, como la migraña, cefalea en racimo, cefalea tensional y la cefalea paroxística; trastornos del movimiento, tales como disquinesias, por ejemplo, en condiciones de medicina general, a consecuencia de un traumatismo o lesión vascular, hemibalismo, atetosis, corea de Sydenham, y paroxística; distonías; síndrome de Ekblom (piernas inquietas); enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallerworden-Spatz; medicina de rehabilitación, por ejemplo, para mejorar la rehabilitación después de lesión cerebral vascular o traumática; dolor en estados caracterizados por el aumento del tono muscular, tales como fibromialgia, síndrome miofascial, distonía y parkinsonismo; así como estados relacionados con los anteriores, que caen dentro de las categorías más grandes,

pero no cumplen los criterios de ningún trastorno específico dentro de esas categorías.

Los derivados de esta invención incluyen sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por la expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier sal no tóxica farmacéuticamente apropiada de un compuesto descrito anteriormente que tiene las propiedades farmacológicas deseadas en mamíferos. La preparación de tales sales es bien conocida por los expertos en la ciencia farmacéutica. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores incluyen el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, citrato, tartrato, bitartrato, lactato, fosfato, malato, maleato, fumarato, succinato, acetato y pamoato.

#### Química

10 La síntesis de los intermedios usados como materiales de partida para la N-oxidación se ha descrito en las solicitudes de patente WO 92/18475 y US 2003/0004169 A1.

Un precursor apropiado se puede convertir en su fármaco/profármaco de N-óxido haciendo reaccionar el precursor con un agente oxidante apropiado en un disolvente apropiado.

15 Hay varios agentes oxidantes que se pueden usar para convertir aminas terciarias en N-óxidos de amina terciaria. El ácido metacloroperbenzónico es conveniente porque generalmente reacciona rápidamente para producir el N-óxido. Sin embargo, se pueden usar otros perácidos orgánicos, tales como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido perbenzónico, ácido pertrifluoroacético, ácido permaleico, y ácido perftálico. Alternativamente, el agente oxidante se puede producir in situ disolviendo la amina terciaria en un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético, o ácido trifluoroacético, y añadiendo peróxido de hidrógeno acuoso de 3%-50% de concentración, preferentemente de 30% a 50% de concentración. Un disolvente aprótico tal cloruro de metileno, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o un disolvente prótico tal como CF<sub>3</sub>COOH, metanol, etanol, propanol, o butanol terciario, se puede usar como medio de reacción, o si el agente oxidante se genera in situ, el ácido se puede usar opcionalmente como medio de reacción.

20 En lugar de usar un perácido orgánico como se describe anteriormente, se puede usar un peróxido tal como peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno acuoso se puede usar solo en concentraciones de 3% a 50%, o se puede usar en un disolvente tal como los listados anteriormente. Otros agentes oxidantes que se pueden usar incluyen ozono, hidroperóxido de butilo terciario, e hidroperóxido de cumeno.

25 En general, los agentes oxidantes se emplean a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, más específicamente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, y durante tiempos entre varios minutos y tres días, más específicamente entre una hora y 24 horas. El peróxido se puede usar en una relación de un equivalente de peróxido a un equivalente de la amina, o se puede usar un exceso de peróxido, tal como entre 10% y 100% de exceso o más. Para preparar los di-N-óxidos, se necesitan por lo menos dos equivalentes. Si, al final de la reacción, está presente exceso de peróxido (detectado lo más fácilmente con papel de yoduro de almidón) se debe destruir añadiendo un reactivo reductor inorgánico tal como bisulfito de sodio o sulfito de sodio, un catalizador metálico tal como 5% de platino o paladio sobre carbono o alúmina, o un agente reductor orgánico tal como sulfuro de dimetilo o CS<sub>2</sub>.

30 Otros agentes oxidantes que se pueden usar para la preparación de óxidos de amina terciaria son ozono en un disolvente tal como cloroformo, cloruro de metileno, un freón, o metanol; ozono adsorbido sobre gel de sílice; e hidroperóxidos tales como hidroperóxido de butilo terciario, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como un compuesto de vanadio.

40 Cuando el coste es importante, por ejemplo, en la preparación a escala industrial, el reactivo preferido es peróxido de hidrógeno acuoso al 30%-50% en butanol terciario como disolvente.

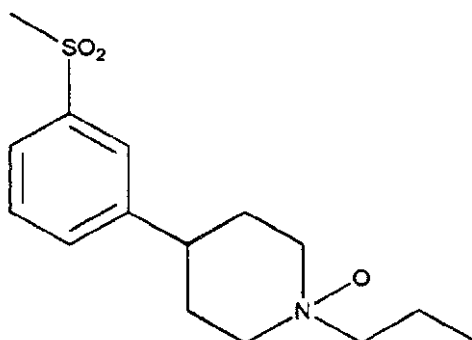
Los métodos para la preparación de varios compuestos de esta invención se demuestran en los siguientes ejemplos, que no se desea que limiten el alcance de la presente invención.

#### Sección experimental

45 General

Se obtuvieron espectros de IR en un espectrómetro FTIR de la serie Genesis de ATI-Mattson. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los desplazamientos químicos se dan en valor  $\delta$  (ppm). Los espectros de masas (ES) se registraron en un espectrómetro de masas de sistema LCMS/MS PE SCIEX API. Los espectros de masas (EI) se registraron en un sistema de GC-MS Shimadzu GC-17A GCMS-QP50000 CP-Sil 5-CB Lowbleed/MS 15 m/0,25 mm ID/0,10  $\mu$ m, muestreador/injector automatico AOS-20. La cromatografía de gases se efectuó en un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II CP-Sil5-CB Chrompack 15 m/0,25 mm ID/0,10  $\mu$ m. La reducción catalítica con hidrógeno gaseoso a presión se efectuó en un aparato Gerhardt Parr. La rotación óptica se efectuó en un polarímetro Perkin-Elmer 241. La HPLC se realizó en una columna Chiral PAK AD de Waters.

4-(3-Metanosulfonyl-fenil)-1-propil-piperidina-1-óxido (4, ACR16-N-óxido)



Fórmula química: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S

Masa exacta: 297,14

Peso molecular: 291,41

5 m/z: 297,14 (100%), 298,14 (17,5%), 299,14 (5,3%), 299,15 (1,3%)

Análisis elemental: C, 60,58; H, 7,79; N, 4,71; O, 16,14; S, 10,78.

4-(3-metilsulfanil-fenil)-1-propil-piperidina (3) (240 mg, 0,96 mmol), ácido 3-cloroperoxibenzoico (672 mg, 3,88 mmol) y 2 ml de TFA se añadieron a 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mientras se agita y se enfría en agua de hielo. La agitación continuó durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío en un rotavapor. El aceite restante se refrigeró cuando no se usaba. El sólido blanco se trató con disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se evaporó a vacío en un rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna de gradiente (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ácido, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeO 20:1). Las fracciones 19-36 contenían el producto deseado, aunque no puro. Las fracciones 19-36 eran puras, las fracciones 14-18 se purificaron de nuevo por cromatografía en columna de gradiente (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ácido, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeO 20:1). Las fracciones 10-30 contenían el producto deseado aunque no puro. Las fracciones 10-12 eran puras, las fracciones 13-30 se purificaron de nuevo por cromatografía en columna de gradiente (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ácido, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeO 40:1). Las fracciones 11 y 12 contenían el producto deseado puro. Rendimiento: 109 mg (39%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ 7,841 (m), 7,777 (m), 3,4287 (s), 2,731 (m), 1,971 (m), 1,800 (d), 0,999 (t); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub> 300 MHz): δ 144,543, 139,300, 130,546, 128,300, 124,431, 124,189, 76,168, 74,893, 72,261, 62,733, 62,733, 42,933, 39,170, 25,985, 14,355, 9,705; MS (ES): m/z 298 (M+H), 282 (M-O); GCMS (EI): m/z 281 (M-O), 268 (M-O-29); GC (100-320°C, 15°C/min): 8,6 min

#### Farmacología

Las microdiálisis en experimentos de microdiálisis en cuerpo estriado de rata estándar se realizaron en línea en ratas que se mueven libremente. El cuerpo estriado se perfundió con una disolución de Ringer y la dopamina, DOPAC y 5-HIAA se cuantificaron por HPLC con detección electroquímica.

Sorprendentemente, se registró un pronunciado efecto farmacológico con una duración muy larga de acción. Además, y también sorprendentemente, se encontró que la infusión de algo de los compuestos de N-óxido mostró una respuesta bioquímica alterada, comparado con los controles, cuando se infundió a diferentes concentraciones con la disolución de Ringer en el cuerpo estriado de las ratas de microdiálisis. Esto muestra que estos N-óxidos no son inactivos per se en el receptor o en otro nivel de las neuronas de dopamina. Esta actividad es diferente de la mostrada por los correspondientes análogos de amina básica y puede dar un valor añadido a los profármacos de N-óxido, que es beneficioso para el potencial terapéutico de estos nuevos compuestos.

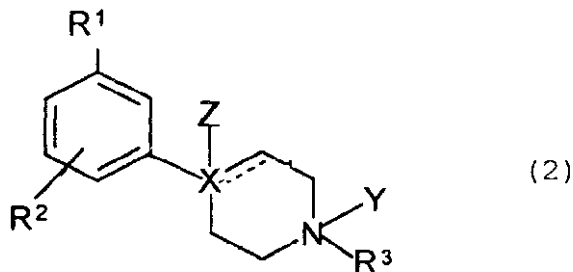
#### 4-(3-Metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina-1-óxido (4, ACR16-N-óxido)

Primero, se administraron 50 μmol/kg per os, dando como resultado una considerable elevación del nivel de dopamina (DA) después de alrededor de 45 minutos y una ligera elevación del nivel de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC). 180 minutos (3 horas), se administraron per os. 100 μmol/kg de ACR16-N-óxido. Casi inmediatamente, el nivel de dopamina se eleva a un máximo después de 240 minutos (4 horas) a una altura máxima de más de 250% de los controles. El nivel del ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) también se eleva.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (2)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

5 R<sup>1</sup> representa SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> representa CH<sub>3</sub>, F o Cl;

R<sup>3</sup> representa n-propilo o etilo;

X representa C;

Y representa O; y

10 Z representa H;

o 4-(3-metanosulfonyl-fenil)-1-propil-piperidina-1-óxido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es 4-(3-metanosulfonyl-fenil)-1-propil-piperidina-1-óxido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en un trastorno del movimiento, tics, temblor, síndrome de Tourette, tartamudeo y otros trastornos del habla.

20 5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicho trastorno de movimiento se selecciona de parkinsonismo iatrogénico y no iatrogénico, disquinesias y distonías.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en psicosis y alucinosis iatrogénica y no iatrogénica.

7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que dicha psicosis y alucinosis iatrogénica y no iatrogénica se selecciona de esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes.

25 8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, depresión y enfermedad obsesivo-compulsiva.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en un trastorno de déficit de atención, un trastorno de autismo, bradiquinesia, bradifrenia y disfunciones cognitivas.

30 10. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno sexual, un trastorno de la alimentación, obesidad, cefalea y dolor.

35 11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 para su uso en la mejora de una función motora o una función cognitiva en trastornos neurodegenerativos y del desarrollo, o para su uso en la mejora de una función motora o una función cognitiva después de lesión cerebral inducida por causas traumáticas, tóxicas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

13. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición farmacéutica.