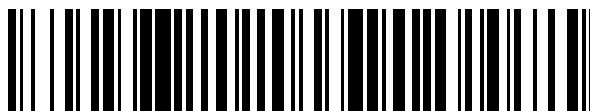


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 371**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007** **E 07742276 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014** **EP 2011796**

54 Título: **Inductor de la neurogénesis o agente terapéutico para la neuropatía que comprende un derivado de éter alquílico o una sal del mismo**

30 Prioridad:

**26.04.2006 JP 2006122080**

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

**05.11.2014**

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU  
TOKYO 160-0023, JP**

72 Inventor/es:

**IWAKAMI, NOBORU;  
MARUBUCHI, SHIGEKI y  
OKUDA, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 518 371 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

Inductor de la neurogénesis o agente terapéutico para la neuropatía que comprende un derivado de éter alquílico o una sal del mismo

**Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un excelente inductor de la neurogénesis y agente terapéutico para trastornos mentales que contiene un derivado de éter alquílico o una sal del mismo.

**Técnica anterior**

Como trastornos mentales, se conocen la esquizofrenia, el trastorno emocional bipolar, el trastorno depresivo recurrente, el trastorno de ansiedad fóbica y similares (Documento no de patente 1). Actualmente, se utilizan clínicamente fármacos antipsicóticos, fármacos antidepresivos, fármacos ansiolíticos y similares para tratar estos trastornos mentales. Se necesita, sin embargo, un fármaco con mayor eficacia y menos reacciones adversas.

Por ejemplo, muchos de los fármacos antipsicóticos son bloqueadores de los receptores de dopamina y pueden inducir síntomas extrapiramidales. Además, el efecto de estos fármacos para mejorar síntomas negativos es insuficiente. Se sabe con respecto a los fármacos antidepresivos que se necesitan aproximadamente varias semanas para que manifiesten su efecto terapéutico, que algunos pacientes son resistentes a la terapia con ellos y que el índice de remisión tras la terapia con los mismos es del 50% o inferior. Se sabe que muchos fármacos antidepresivos son adictivos y tienen efectos adversos, tales como somnolencia.

Por otro lado, se ha informado de un menor volumen cerebral local en diversas condiciones patológicas, tales como depresión, esquizofrenia y trastorno del estado de ánimo. Se piensa que un número menor de neuronas cerebrales observado en trastornos mentales está estrechamente asociado a estas condiciones patológicas de estas enfermedades (Documentos no de patente 2-5).

Recientemente, se ha revelado que las neuronas se generan por proliferación y diferenciación de las células madre neurales y células progenitoras neurales existentes en el cerebro adulto (Documento no de patente 6), y se indica la posibilidad de que la activación y la diferenciación de las células madre neurales y/o células progenitoras neurales endógenas reconstruyan el tejido y la función nerviosa que se encuentran reducidos en diversos trastornos.

Además, en base al hecho de que los fármacos antidepresivos, los fármacos antipsicóticos y similares realmente exhiben un efecto inductor de la neurogénesis, se indica que centrarse en el efecto inductor de la neurogénesis llevará al desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos mentales más efectivos (Documentos no de patente 7 y 8).

Se considera que los compuestos que inducen la proliferación y la diferenciación de las células madre neurales y/o de las células progenitoras neurales son útiles como agentes terapéuticos para trastornos mentales debido a su efecto de reconstrucción del tejido y la función nerviosa que se encuentran reducidos en diversos trastornos (Documento de patente 2).

Hasta la fecha, se ha informado de que los derivados de éteres alquílicos tienen efectos de neuroprotección, regeneración nerviosa y promoción del crecimiento de las neuritas (Documento de patente 1). Sin embargo, no se conoce en absoluto su efecto de inducción de la neurogénesis.

Documento de patente 1: WO 03/035647 folleto

Documento de patente 2: EE.UU. 6.294.346 memoria descriptiva

Documento no de patente 1: Michio Tohru, Yoshibumi Nakane, Minoru Komiyama, Yuuji Okazaki, Yoshirou Ohkubo, "ICD-10 Seishin oyobi koudou no syougai-Rinshou kijutu to sindan gaidorain-Shinteiban (guías ICD-10 de descripción clínica y diagnóstico de trastornos mentales y conductuales -una edición recientemente revisada)", Igaku-Shoin, Nov. 2005, pp. 23-49

Documento no de patente 2: Br. J. Psychiatry., 1988, 172: pp. 527-532

Documento no de patente 3: Biol. Psychiatry., 1993, 33(4): pp. 236-246

Documento no de patente 4: Biol. Psychiatry., 1996, 40(11): pp. 1091-1099

Documento no de patente 5: Brain, 2002, 125: pp. 1428-1449

Documento no de patente 6: Nat. Med., 1998, 11: pp. 1313-1317

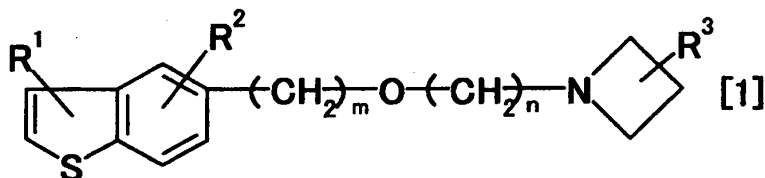
Documento no de patente 7: Science, 2003, 301: pp. 805-809

Documento no de patente 8: J. Neurosci. Res., 2002, 69(1): pp. 72-79 EE.UU. 2002/0042411 divulga derivados de benzotiofeno para tratar la esquizofrenia.

**Divulgación de la invención**

Se necesita un compuesto que exhiba un efecto inductor de la neurogénesis y que sea útil como inductor de la neurogénesis y agente terapéutico para trastornos mentales.

En tales circunstancias, los presentes inventores han visto que un derivado de éter alquílico de benzotiofeno representado por la fórmula general [1]:



[donde R¹ y R², que son idénticos o diferentes, representan uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltío, ariltío, alquenilo, alqueniloxi, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo o heterocíclico eventualmente sustituido, un grupo amino, hidroxilo o carboxilo eventualmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;

R³ representa un grupo alquilamino eventualmente sustituido o un grupo amino o hidroxilo eventualmente protegido; y

m y n, que son idénticos o diferentes, representan un número entero de 1 a 6], o una sal del mismo, tiene un efecto inductor de la neurogénesis y es, por lo tanto, útil como inductor de la neurogénesis y como agente terapéutico para trastornos mentales, y han completado la presente invención.

El derivado de éter alquílico representado por la fórmula general [1] o su sal de la presente invención exhibe un efecto inductor de la neurogénesis y es útil como inductor de la neurogénesis y como agente terapéutico para trastornos mentales.

**Mejor modo de realización de la invención**

A continuación, se ilustrará ahora con detalle la presente invención.

Cada término en esta memoria descriptiva tiene los siguientes significados, a menos que se indique algo diferente.

Un átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo alquilo significa un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo; un grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo; un grupo alquenilo significa un grupo alquenilo C<sub>2-12</sub>, tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo; un grupo alquenilo inferior significa un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo; un grupo acilalquilo significa, por ejemplo, un grupo tal como acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo y 1-benzoilmetilo; un grupo aciloxialquilo significa, por ejemplo, un grupo tal como acetoximetilo, propioniloximetilo y pivaloiloximetilo; un grupo ariltioalquilo significa, por ejemplo, un grupo tal como fenilsulfenilmetilo y 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo; un grupo arilsulfonilalquilo significa, por ejemplo, un grupo tal como p-toluensulfonilmetilo; un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno significa, por ejemplo, un grupo tal como ftalimidometilo y succinimidometilo; un grupo cicloalquilo significa, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; un grupo alquiltioalquilo significa, por ejemplo, un grupo alquiltío C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metiltiometilo, etiltiometilo y propiltiometilo; un grupo alcoxialquilo significa, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metoximetilo y 1-etoxietilo; un grupo aralquiloalquilo significa, por ejemplo, un grupo ar-alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como benciloximetilo y fenetiloximetilo.

Un grupo alcoxi significa un grupo alquilo C<sub>1-12</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi y octiloxi; un grupo alcoxi inferior significa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi; un grupo alqueniloxi significa un grupo alqueniloxi C<sub>2-12</sub>, tal como grupos viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi y octeniloxi.

Un grupo alquiltío significa un grupo alquiltío C<sub>1-12</sub>, tal como metiltío, etiltío, propiltío, isopropiltío, butiltío, isobutiltío, terc-butiltío, pentiltío, hexiltío, heptiltío y octiltío; un grupo alquiltío inferior significa un grupo alquiltío C<sub>1-6</sub>, tal como metiltío, etiltío, propiltío, isopropiltío, butiltío, isobutiltío, terc-butiltío, pentiltío y hexiltío.

Un grupo arilo significa grupos fenilo, naftilo, indanilo e indenilo; un grupo ariloxi significa grupos feniloxi, naftiloxi, indaniloxi e indeniloxi; un grupo aralquilo significa un grupo ar-alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como grupos bencilo, difenilmetilo, tritilo y fenetilo; un grupo ariltío significa grupos feniltío, naftiltío, indaniltío e indeniltío.

- 5 Un grupo acilo significa un grupo formilo, un grupo alcanóilo C<sub>2-12</sub>, tal como acetilo, isovalerilo, propionilo y pivaloilo, un grupo aralquilarcarbonilo, tal como bencilcarbonilo, y un grupo aroilo, tal como benzoilo y naftoilo; un grupo alquiloxycarbonilo significa, por ejemplo, un grupo alquiloxycarbonilo C<sub>1-12</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, 2-etilhexiloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y terc-pentiloxycarbonilo; un grupo aralquilaroxycarbonilo significa, por ejemplo, un grupo ar-alquilaroxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, tal como grupos benciloxycarbonilo y fenetiloxycarbonilo; un grupo ariloxycarbonilo significa, por ejemplo, un grupo tal como feniloxycarbonilo; un grupo heterocíclico-oxycarbonilo significa, por ejemplo, un grupo tal como 2-furfuriloxycarbonilo y 8-quinoliloxycarbonilo.

- 15 Un grupo alquilsulfonilo significa un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-12</sub>, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, heptilsulfonilo y octilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo inferior significa, por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo significa un grupo tal como fenilsulfonilo, p-toluensulfonilo y naftilsulfonilo.

- 20 Un grupo alquilamino significa un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino y dibutilamino.

- 25 Un grupo heterocíclico significa un grupo heterocíclico fusionado o entrecruzado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, tal como grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, morfolilo, tiomorfolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinuclidinilo, imidazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, quinolizínilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo, furilo, tienilo, benzotienilo, piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihydroquinoxalilo, 2,3-dihydrobenzotienilo, 2,3-dihydrobenzopirrolilo, 2,3-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, 1,3-benzodioxonilo y 1,4-benzodioxanilo.

- 35 Un grupo heterocíclico que contiene oxígeno significa, por ejemplo, un grupo tal como 2-tetrahidropiranilo y 2-tetrahydrofuranilo; un grupo heterocíclico que contiene azufre significa, por ejemplo, un grupo tal como tetrahydrotiopiranilo; un grupo sililo substituido significa, por ejemplo, un grupo tal como trimetilsililo, trietilsililo y tributilsililo; un grupo alquilsililalquilo significa, por ejemplo, un grupo tal como 2-(trimetilsilil)etilo.

- 40 Un grupo protector de amino comprende todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores habituales para un grupo amino, por ejemplo, tales como los descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, pp. 494-615, 1999, John Wiley & Sons, INC. Específicamente, por ejemplo, se incluyen un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo ariltío, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo substituido.

- 45 Un grupo protector de hidroxilo comprende todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores habituales para un grupo hidroxilo, por ejemplo, tales como los descritos en W. Greene *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, pp. 17-245, 1999, John Wiley & Sons, INC. Específicamente, por ejemplo, se incluyen un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo heterocíclico-oxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxilalquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo substituido.

- 55 Un grupo protector de carboxilo comprende todos los grupos que pueden ser utilizados como grupos protectores habituales para un grupo carboxilo, por ejemplo, tales como los descritos en W. Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, pp. 369-453, 1999, John Wiley & Sons, INC. Específicamente, por ejemplo, se incluyen un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo acilalquilo, un grupo ariltioalquilo, un grupo arilsulfonilalquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo alquilsililalquilo, un grupo aciloxialquilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxilalquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alquiltioalquilo y un grupo sililo substituido.

- 60 Como substituyentes para el grupo alquilo, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo alcoxi, el grupo ariloxi, el grupo alquiltío, el grupo ariltío, el grupo alquenilo, el grupo alqueniloxi, el grupo amino, el grupo alquilsulfonilo, el grupo arilsulfonilo, el grupo carbamoilo y el grupo heterocíclico en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, y como substituyentes para el grupo alquilamino

en  $R^3$ , se incluyen grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo alquiltío inferior, un grupo ariltío, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquilamino, un grupo amino eventualmente protegido, un grupo hidroxilo eventualmente protegido, un grupo carboxilo eventualmente protegido, un grupo acilo y un grupo heterocíclico.

La sal del compuesto de fórmula general [1] incluye una sal generalmente conocida formada en un grupo básico, tal como un grupo amino, o en un grupo ácido, tal como un grupo hidroxilo o carboxilo.

Las sales formadas en un grupo básico incluyen, por ejemplo, sales con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con un ácido sulfónico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

Las sales formadas en un grupo ácido incluyen, por ejemplo, sales con un metal alcalino, tal como sodio y potasio; sales con un metal alcalinotérreo, tal como calcio y magnesio; una sal de amonio; y sales con una base orgánica que contiene nitrógeno, tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- $\beta$ -fenetilamina, 1-efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

Entre las sales anteriormente mencionadas, como sales preferibles se incluyen sales farmacológicamente aceptables.

Cuando existe un isómero, por ejemplo, un isómero óptico, un isómero geométrico y un tautómero, en el derivado de éter alquílico de fórmula general [1] o una sal del mismo, la presente invención incluye todos esos isómeros, e incluye un hidrato, un solvato y todas las formas cristalinas.

Preferiblemente, el presente derivado de éter alquílico de fórmula general [1] o su sal incluye los siguientes compuestos:

se prefiere el compuesto en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno;  
se prefiere el compuesto en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, y es más preferido el compuesto en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno;  
se prefiere el compuesto en el que  $R^3$  es un grupo hidroxilo;  
se prefiere el compuesto en el que m es 2;  
se prefiere el compuesto en el que n es 2 ó 3, y es más preferido el compuesto en el que n es 3; y  
además, el más preferido es el compuesto en el que  $R^1$  y  $R^2$  son un átomo de hidrógeno,  $R^3$  es un grupo hidroxilo, m es 2 y n es 3.

Preferiblemente, el derivado de éter alquílico de fórmula general [1] es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

El presente derivado de éter alquílico de fórmula general [1] o su sal tiene un efecto inductor de la neurogénesis, y un agente caracterizado por contener el derivado de éter alquílico de fórmula general [1] o su sal es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades en las que la neurogénesis es efectiva.

Es sabido que se puede encontrar un agente terapéutico para trastornos mentales en base al efecto inductor de la neurogénesis en células madre neurales cultivadas (Documento de patente 2). Por ejemplo, se sabe que el ácido valproico, utilizado como agente terapéutico para el trastorno bipolar, muestra un efecto inductor de la neurogénesis en células madre neurales cultivadas (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2004, 101(47), pp. 16659-64).

Como enfermedades en las que la inducción de la neurogénesis es efectiva para su tratamiento o prevención, se incluyen, por ejemplo, trastornos mentales y lesión de la médula espinal. Como enfermedades preferibles, se incluyen los trastornos mentales.

Los trastornos mentales en la presente invención incluyen, por ejemplo, la esquizofrenia y sus enfermedades relacionadas, tales como esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno esquizoafectivo y otros trastornos psicóticos no orgánicos; trastornos del estado de ánimo, tales como episodio maníaco, trastorno afectivo bipolar (psicosis maníaco-depresiva), episodio depresivo, trastorno depresivo recurrente y trastornos persistentes del estado de ánimo; y trastornos neuróticos, tales como trastornos de ansiedad fóbica, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de adaptación, y, preferiblemente, esquizofrenia, trastorno afectivo bipolar (psicosis maníaco-depresiva),

episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente.

El presente derivado de éter alquílico de fórmula general [1] o su sal utilizado en la presente invención puede ser producido por métodos ya conocidos o una combinación apropiada de los mismos, o mediante el método descrito en el Documento de patente 1.

El compuesto de la presente invención puede ser formulado en preparaciones farmacéuticas, tales como agentes orales (una tableta, una cápsula, un polvo, un gránulo, un polvo fino, una píldora, una suspensión, una emulsión, una solución, un jarabe, etc.) o inyecciones, añadiendo al mismo diversos tipos de aditivos farmacéuticos, tales como un excipiente, un ligante, un desintegrante, un inhibidor de la desintegración, un agente antiapelmazante/antiadherente, un lubricante, un soporte de absorción/adsorción, un solvente, un expansor, un agente isotonizante, un solubilizador, un emulsionante, un agente suspensor, un espesante, un agente de revestimiento, un absorbefaciente, un promotor de la gelificación/aglutinación, un estabilizador frente a la luz, un conservante, un agente antihumedad, un estabilizador de la emulsión/suspensión/dispersión, un agente para evitar la coloración, un desoxidante/antioxidante, correctores, un agente colorante, un agente de batido, un agente antiespumante, un agente calmante, un agente antiestático o un tampón/ajustador del pH.

Los agentes antes mencionados son formulados del modo convencional.

Se pueden preparar preparaciones sólidas orales, tales como una tableta, un polvo o un gránulo, según métodos habituales, utilizando los siguientes aditivos farmacéuticos para dichas preparaciones sólidas, por ejemplo: excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, fosfato dibásico de calcio anhidro, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de maíz o ácido algínico; ligantes, tales como jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua o etanol; desintegrantes, tales como almidón seco, ácido algínico, polvos de agar, almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sodio entrecruzada, carboximetilcelulosa calcio o glicolato de sodio y almidón; inhibidores de la desintegración, tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao o aceite hidrogenado; agentes antiapelmazantes/antiadherentes, tales como silicato de aluminio, hidrógeno fosfato de calcio, óxido de magnesio, talco o anhídrido del ácido silícico; lubricantes, tales como cera de carnauba, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, aceite endurecido, derivado de aceite vegetal endurecido, aceite de sésamo, cera de abejas blanca, óxido de titanio, gel de hidróxido de aluminio seco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, hidrógeno fosfato de calcio, laurilsulfato de sodio o polietilenglicol; promotores de la absorción, tales como sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, urea o enzima; y soportes de absorción/adsorción, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, anhídrido del ácido silícico, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio o ácido silícico coloidal.

Además, según sea necesario, se puede procesar una tableta para obtener una tableta revestida con un agente de revestimiento común, tal como una tableta revestida de azúcar, una tableta revestida de gelatina, una tableta con revestimiento gástrico, una tableta con revestimiento entérico y una tableta revestida con una película hidrosoluble.

Se prepara una cápsula mezclando el presente compuesto con los diversos tipos antes mencionados de agentes farmacéuticos e introduciendo la mezcla obtenida en una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda.

Además, el compuesto de la presente invención puede ser también formulado en una suspensión de tipo acuoso u oleoso, una solución, un jarabe y un elixir por métodos comunes, usando los diversos tipos antes mencionados de aditivos para preparaciones líquidas, tales como un solvente, un expansor, un agente isotonizante, un solubilizador, un emulsionante, un agente suspensor o un espesante.

Se puede preparar una inyección por métodos comunes, usando aditivos farmacéuticos para preparaciones líquidas, que incluyen: diluyentes, tales como agua, alcohol etílico, Macrogol, propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido láctico, lactato de sodio, ácido sulfúrico o hidróxido de sodio; ajustadores del pH y tampones, tales como citrato de sodio, acetato de sodio o fosfato de sodio; estabilizadores, tales como piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico o ácido tioláctico; agentes isotonizantes, tales como cloruro de sodio, glucosa, manitol o glicerina; solubilizadores, tales como carboximetilcelulosa sodio, propilenglicol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, uretano, etanolamina o glicerina; agentes calmantes, tales como gluconato de calcio, clorobutanol, glucosa o alcohol bencílico; y anestésicos locales.

Se puede preparar un colirio según métodos comunes mezclando apropiadamente el compuesto de la presente invención con conservantes, tales como clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol fenético, parahidroxibenzoato de metilo o cloruro de bencetonio; tampones, tales como bórax, ácido bórico o dihidrógeno fosfato de potasio; espesantes, tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa,

carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sodio o sulfato de condroitina; solubilizadores, tales como polisorbato 80 o aceite de ricino endurecido polioxietileno 60; estabilizadores, tales como edetato de sodio o bisulfito de sodio; o agentes isotonzantes, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio o glicerina.

El método de administración de las preparaciones antes mencionadas no está particularmente limitado. Se determina según sea apropiado, dependiendo de la forma de la preparación, de la edad del paciente, de su sexo y del grado de los síntomas del paciente y de otras condiciones.

La dosificación del principio activo de la preparación de la presente invención es seleccionada según sea apropiado, dependiendo de la utilización, de la edad del paciente, de su sexo, de la forma de la enfermedad y de otras condiciones. En general, la presente preparación puede ser administrada a una dosificación de entre 1 y 1.500 mg por adulto al día, de una vez o dividida en varias administraciones; preferiblemente, puede ser administrada a una dosificación de entre 40 y 500 mg por adulto al día, de una vez o dividida en varias administraciones.

### Ejemplos

Se ilustrará ahora la presente invención mediante un ejemplo de ensayo y ejemplos de formulación, los cuales en modo alguno limitan la presente invención.

Para mostrar su utilidad como agente terapéutico para trastornos mentales, se demuestra el efecto inductor de la neurogénesis del compuesto de la presente invención en células madre neurales cultivadas.

Como sustancia de ensayo, se usó 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidina-3-ol (al que a partir de ahora se hará aquí referencia como T-817) maleato (al que a partir de ahora se hará aquí referencia como T-817MA).

### Ejemplo de ensayo: Efecto sobre la diferenciación de células madre neurales cultivadas

Se prepararon células madre neurales cultivadas según el método parcialmente modificado de Hirabayashi (Development, 2004, 131(12), pp. 2791-2801). Se extrajo el cerebro de un embrión de ratón ICR (día embrionario 14) y se incubó en líquido cefalorraquídeo artificial (NaCl 124 mM, KCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,3 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 26 mM, D-Glucosa 10 mM, pH 7,4) que contenía un 0,0625% de tripsina y 0,1 mg/ml de DNase I a 37°C durante 5 min. Se añadió entonces un inhibidor de tripsina (concentración final: 0,35 mg/ml) y se centrifugó la mezcla a 800 rpm durante 5 min. Se dispersó la pella obtenida pipeteando en un medio de cultivo de células madre neurales (medio de cultivo DMEM/F-12 que contenía 20 ng/ml de factor de crecimiento de fibroblastos básico, 20 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico y suplemento B27 (Invitrogen)), para obtener una sola suspensión celular. La suspensión celular obtenida fue diluida a 1x10<sup>5</sup> células/ml en 10 ml del medio de cultivo de células madre neurales y se cultivó durante 7 días (usando una placa de 10 cm). Al 7º día de cultivo, se digirieron las neuroesferas formadas con tripsina y se dispersaron pipeteando como se ha descrito antes, para obtener una sola suspensión celular. Se cultivaron las células aisladas obtenidas durante 7 días más en el medio de cultivo de células madre neurales.

Después de 7 días de cultivo, se digirieron las neuroesferas formadas con tripsina y se dispersaron pipeteando como se ha descrito antes, para obtener una sola suspensión celular. Se diluyó la suspensión celular a 2x10<sup>5</sup> células/ml en un medio de cultivo (medio de cultivo DMEM/F-12 suplementado con B27) y se alicuotó después a razón de 100 µl/pocillo en cada uno de los pocillos de un grupo tratado con T-817MA y un grupo de control. Se habían añadido al pocillo del grupo tratado con T-817MA 100 µl de solución de T-817MA (se disolvió T-817MA en medio de cultivo DMEM/F-12 suplementado con B27 hasta una concentración final de 10 µM). Se habían añadido al pocillo del grupo de control 100 µl del medio de cultivo DMEM/F-12 suplementado con B27. Como placa de cultivo, se utilizó una placa de 48 pocillos revestida con polietilenoimina al 0,5%.

Se cultivaron tanto el grupo tratado con T-817MA como el grupo de control durante 3 días.

Después de 3 días de cultivo, se lavaron las células con solución salina tamponada con fosfatos (PBS), se fijaron con paraformaldehído al 4%/tampón fosfato, se trataron con solución de Tritón X-100 al 0,3%/PBS a temperatura ambiente durante 5 minutos, se lavaron con PBS y se incubaron con leche desnatada al 0,5% a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un anticuerpo Tuj1 de ratón (COVANCE), que había sido diluido 500 veces con leche desnatada al 0,5% y se dejó la mezcla a 4°C durante la noche y se lavó después con PBS. Se añadió además a las células una IgG antirratón marcada con Fluor 546 Alexa (Molecular Probes), que había sido diluida 1.000 veces con PBS, y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavaron las células con PBS y se observaron bajo el microscopio de fluorescencia, y se contó el número de células positivas a Tuj1 que emitían fluorescencia roja y se calculó su proporción con respecto al número total de células como razón de diferenciación en neuronas, que representa un efecto de inducción de la neurogénesis. Se muestra el resultado en la Tabla 1.

Tabla 1

|                                                                                     | Grupo control | Grupo tratado con T-817MA |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| Razón de diferenciación en neuronas (%)<br>(Proporción de células positivas a Tuj1) | 13,0          | 27,4                      |

- 5 En comparación con las células madre neurales cultivadas en el medio de cultivo DMEM/F-12 suplementado con B27 solo (grupo de control), las células cultivadas en el medio que contenía T-817MA (10  $\mu$ M) exhibían una mayor razón de diferenciación, es decir, un efecto inductor de la neurogénesis de T-817MA.

#### Ejemplo de formulación 1

- 10 Se amasó una mezcla de 50 mg de T-817MA, 20 mg de lactosa, 25 mg de almidón de maíz y 40 mg de Avicel PH101 (Asahi Kasei Corporation) con una solución acuosa de polivinilpirrolidona K30 al 5%, se secó a 60°C, se mezcló con una mezcla de 10 mg de Kollidon CL (BASF), 10 mg de Avicel PH302 (Asahi Kasei Corporation), 18 mg de ácido silícico anhidro ligero y 2 mg de estearato de magnesio y se comprimió para obtener una tableta de forma redonda de 7 mm de diámetro y 75 mg de peso, que contenía 50 mg de T-817MA.

15

#### Ejemplo de formulación 2

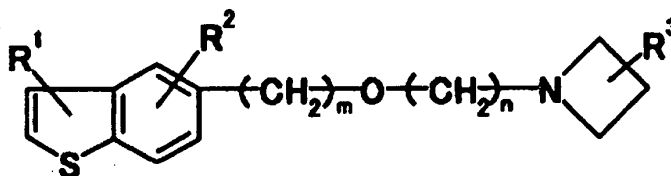
- 20 Se amasó una mezcla de 50 mg de T-817MA, 20 mg de lactosa y 53 mg de almidón de maíz con una solución acuosa de polivinilpirrolidona K30 al 5%, se secó a 60°C, se mezcló con una mezcla de 7 mg de Kollidon CL (BASF), 18 mg de Avicel PH302 (Asahi Kasei Corporation) y 2 mg de estearato de magnesio y se introdujeron luego 150 mg de la mezcla resultante por cápsula en cápsulas de gelatina del N° 4 para preparar cápsulas.

#### Aplicabilidad industrial

- 25 El derivado de éter alquílico o la sal del mismo de la presente invención muestra un efecto inductor de la neurogénesis y es útil como inductor de la neurogénesis y como agente terapéutico para trastornos mentales.

## REIVINDICACIONES

1. Un inductor de la neurogénesis para uso en el tratamiento o la prevención de la lesión de la médula espinal, **caracterizado por que** el inductor de la neurogénesis contiene un derivado de éter alquílico de benzotiofeno representado por la fórmula general:



[donde R¹ y R², que son idénticos o diferentes, representan uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltío, ariltío, alquenilo, alqueniloxi, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo o heterocíclico eventualmente sustituido, un grupo amino, hidroxilo o carboxilo eventualmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;

R³ representa un grupo alquilamino eventualmente sustituido o un grupo amino o hidroxilo eventualmente protegido; y

m y n, que son idénticos o diferentes, representan un número entero de 1 a 6], o una sal del mismo.

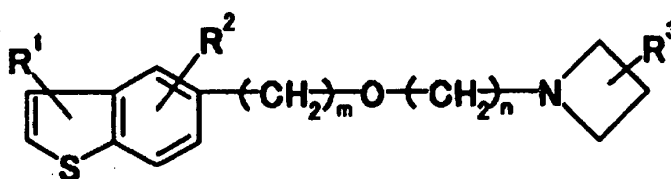
2. El inductor de la neurogénesis según la reivindicación 1, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi.

3. El inductor de la neurogénesis según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde m es 2 y n es 2 ó 3.

4. El inductor de la neurogénesis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde R² es un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo hidroxilo y n es 3.

5. El inductor de la neurogénesis según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el derivado de éter alquílico de benzotiofeno es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

6. Un agente terapéutico para trastornos mentales para uso en el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia y sus enfermedades relacionadas, de trastornos del estado de ánimo o de trastornos neuróticos, **caracterizado por que** el agente terapéutico contiene un derivado de éter alquílico de benzotiofeno representado por la fórmula general:



[donde R¹ y R², que son idénticos o diferentes, representan uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, alquiltío, ariltío, alquenilo, alqueniloxi, amino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo o heterocíclico eventualmente sustituido, un grupo amino, hidroxilo o carboxilo eventualmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;

R³ representa un grupo alquilamino eventualmente sustituido o un grupo amino o hidroxilo eventualmente protegido; y

m y n, que son idénticos o diferentes, representan un número entero de 1 a 6], o una sal del mismo.

7. El agente terapéutico para trastornos mentales según la reivindicación 6, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi.

8. El agente terapéutico para trastornos mentales según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde m es 2 y n es 2 ó 3.

9. El agente terapéutico para trastornos mentales según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** contiene el derivado de éter alquílico de benzotiofeno o su sal donde  $R^2$  es un átomo de hidrógeno,  $R^3$  es un grupo hidroxilo y n es 3.
- 5 10. El agente terapéutico para trastornos mentales según la reivindicación 6, **caracterizado por que** el derivado de éter alquílico de benzotiofeno es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidin-3-ol.