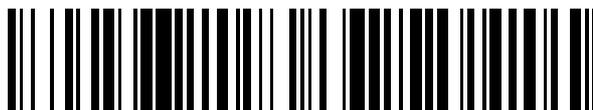


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 634**

51 Int. Cl.:

**C07C 317/22** (2006.01) **C07D 211/22** (2006.01)

**C07D 205/04** (2006.01)

**C07D 295/088** (2006.01)

**A61K 31/138** (2006.01)

**A61K 31/145** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61K 31/4453** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012 E 12714704 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2699543**

54 Título: **Nuevos moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por los receptores NMDA y dopaminérgica cortical**

30 Prioridad:

**19.04.2011 DK 201170187 P**

**19.04.2011 US 201161476810 P**

**06.09.2011 DK 201170495 P**

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

**14.04.2016**

73 Titular/es:

**INTEGRATIVE RESEARCH LABORATORIES  
SWEDEN AB (100.0%)  
Solbänkgatan 22  
411 19 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**SONESSON, CLAS;  
KARLSSON, JONAS y  
SVENSSON, PEDER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 566 634 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

Nuevos moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por los receptores NMDA y dopaminérgica cortical

**Campo técnico**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenoxi-etil-amina sustituida, útiles como moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y dopaminérgica de los ganglios corticales y basales. En otros aspectos, la invención se refiere al uso de estos compuestos en un método para terapia y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención.

**Fundamento técnico**

- 10 La dopamina es un neurotransmisor del cerebro. Desde este descubrimiento, hecho en los años 1950, ha sido intensamente explorada la función de la dopamina en el cerebro. Hasta la fecha, está bien establecido que la dopamina es esencial en varios aspectos de la función cerebral, incluyendo funciones motoras, cognitivas, sensoriales, emocionales y autónomas (por ejemplo, la regulación del apetito, la temperatura corporal y el sueño). Por tanto, 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 fármacos que actúan, directa o indirectamente, sobre los receptores centrales de la dopamina se utilizan comúnmente en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, por ejemplo, las enfermedades de Huntington y de Parkinson y la esquizofrenia.

- 15 Los fármacos antipsicóticos (o neurolépticos) son una clase de compuestos con efectos diversos sobre diferentes sistemas receptores. Sin embargo, tienen en común la capacidad de bloquear los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina en los ganglios basales (es decir, el cuerpo estriado) y se utilizan para gestionar la psicosis (incluyendo delirios o alucinaciones, así como el pensamiento desordenado), particularmente en la esquizofrenia y el trastorno bipolar.

- 20 La corteza cerebral abarca varias regiones principales que están implicadas en funciones superiores como el pensamiento, los sentimientos, la memoria y la planificación. Las aminas biogénicas, tal como la dopamina son importantes para la función cortical de mamíferos. Las vías ascendentes de la dopamina inervan la corteza. Las disfunciones primarias o secundarias en la actividad de estas vías conducen a la desregulación de la actividad en la dopamina en estas zonas del cerebro y, posteriormente, a manifestaciones de síntomas psiquiátricos y neurológicos. Tanto los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina como los N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza prefrontal desempeñan un papel crítico en la plasticidad sináptica, los mecanismos de la memoria y la cognición.

- 25 La enfermedad de Huntington (abreviadamente en lo sucesivo HD por la expresión inglesa *Huntington's Disease*) es un raro trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por el deterioro progresivo de las funciones motoras y cognitivas, así como trastornos conductuales y psiquiátricos. Está bien establecido que ciertos aspectos de las funciones dopaminérgicas se ven también afectados en la enfermedad de Huntington. Los cambios neuropatológicos en la enfermedad de Huntington implican pérdida de células prominentes y atrofia en el cuerpo estriado, pero también en muchas otras regiones del cerebro, tales como la corteza, la sustancia negra, el hipotálamo, el cerebelo y el tálamo.

- 30 En la HD, está alterada la transmisión por glutamato y dopamina (DA), lo que es probable que induzca un desequilibrio en la actividad de las vías directas e indirectas y contribuya a los síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos de la HD (es decir, la comunicación entre la corteza y el cuerpo estriado, (*Capeda et al; ASN Neuro* 2010 2 (2) e00033). Por lo tanto, los compuestos que puedan fortalecer la transmisión por la dopamina y NMDA corticales, y ejercer un antagonismo a la excesiva transmisión por dopamina subcortical, pueden equilibrar el funcionamiento anómalo en el retículo cortico-estriado-talámico que controla las funciones motoras (*Alexander et al; Ann. Rev. Neurosci.* 1986 9 357-381).

El documento JP 2006-193494 (Dainippon Ink and Chemicals, Inc) describe ciertos compuestos de amonio cuaternario útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades cardíacas.

- 45 El documento WO 2009/133107 (*NSAB, Filial af NeuroSearch Sweden AB, Sverige*) describe ciertos derivados de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanamina, el documento WO 2009/133109 (*NSAB, Filial af NeuroSearch Sweden AB, Sverige*) describe ciertos derivados de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metanamina y el documento WO 2009/133110 (*NSAB, Filial af NeuroSearch Sweden AB, Sverige*) describe ciertos derivados de 1-(4H-1,3-benzodioxin-2-il)metanamina, útiles como moduladores de la neurotransmisión por dopamina, y más específicamente como estabilizantes dopaminérgicos. El documento WO 2007 (sic) describe difenilsulfonas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

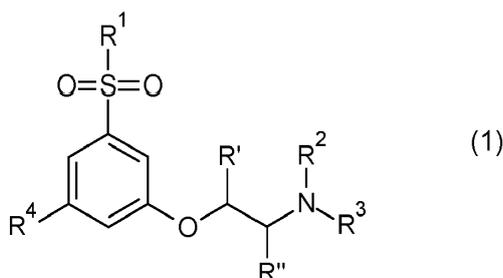
El documento WO 02/00602 describe fenoxipropilaminas para el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, no se han descrito anteriormente los derivados de fenoxi-etil-amina de la presente invención.

**Sumario de la invención**

5 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos farmacéuticamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Un objeto adicional es la creación de compuestos para la modulación de sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos en el cerebro de mamíferos, incluyendo el cerebro humano.

En su primer aspecto, la invención proporciona un derivado de fenoxi-etil-amina de Fórmula 1



10 un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R' y R'' son como se definen más adelante.

15 En su segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de fenoxi-etil-amina de la invención, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

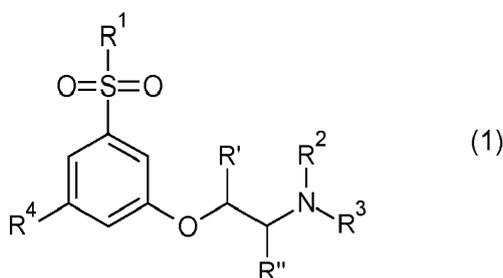
20 En otro aspecto, la invención proporciona el derivados de fenoxi-etil-amina de la invención, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección de un mamífero, incluyendo un ser humano, siendo la enfermedad, trastorno o afección sensible a la modulación de la función dopaminérgica y glutamatérgica del sistema nervioso central.

Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

**Descripción detallada de la invención**

**Derivados de fenoxi-etil-amina**

25 En su primer aspecto la presente invención proporciona derivados de fenoxi-etil-amina de fórmula 1



un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R<sup>1</sup> representa CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

30 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo; y

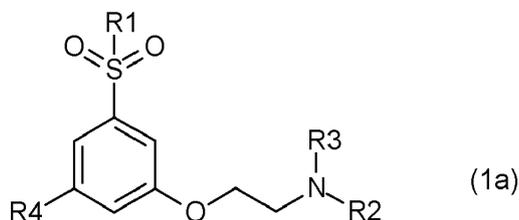
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

$R^2$  y  $R^3$  forman juntos  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ;

$R^4$  representa F o Cl; y

$R^1$  y  $R^2$  representan independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización preferida el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de Fórmula 1a



un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{CH}_3$  o  $\text{CF}_3$ ;

10  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , alilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ , 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; y

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en F y Cl.

15 En otra realización preferida el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de Fórmula 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $\text{CH}_3$  o  $\text{CF}_3$ ;

20  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , alilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ , 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo;

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;

o  $R^2$  y  $R^3$  forman juntos  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ ; y

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en F y Cl.

25 En una tercera realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de Fórmula 1 o 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^1$  representa  $\text{CH}_3$  o  $\text{CF}_3$ .

En una realización más preferida  $R^1$  representa  $\text{CH}_3$ .

En otra realización más preferida  $R^1$  representa  $\text{CF}_3$ .

30 En una cuarta realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de fórmula 1 o 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , alilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ , 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo.

35 En una realización más preferida  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En otra realización más preferida  $R^2$  representa alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ .

En una tercera realización más preferida  $R^2$  representa  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo.

En una cuarta realización más preferida  $R^2$  representa ciclobutilo.

En una quinta realización más preferida  $R^2$  representa ciclopentilo.

En una quinta realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de fórmula 1 o 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H y  $CH_3$ .

5 En una realización más preferida  $R^3$  representa H.

En otra realización más preferida  $R^3$  representa  $CH_3$ .

En una sexta realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de fórmula 1 o 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^2$  y  $R^3$  forman juntos  $CH_2(CH_2)CH_2$  o  $CH_2(CH_2)_3CH_2$ .

10 En una realización más preferida  $R^2$  y  $R^3$  forman juntos  $CH_2(CH_2)CH_2$ .

En otra realización más preferida  $R^2$  y  $R^3$  forman juntos  $CH_2(CH_2)_3CH_2$ .

En una séptima realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de Fórmula 1 o 1a, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  representa F o Cl.

15 En una realización más preferida  $R^4$  representa F.

En otra realización más preferida  $R^4$  representa Cl.

En una octava realización preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es un compuesto de Fórmula 1, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que  $R'$  y  $R''$  representan independientemente hidrógeno o metilo.

20 En una realización más preferida uno de  $R'$  y  $R''$  representa hidrógeno; y el otro de  $R'$  y  $R''$  representa metilo.

En otra realización más preferida  $R'$  representa hidrógeno; y  $R''$  representa metilo.

En una tercera realización más preferida  $R'$  representa metilo; y  $R''$  representa hidrógeno.

En una cuarta realización más preferida  $R'$  y  $R''$ , representan ambos hidrógeno.

En una quinta realización más preferida  $R'$  y  $R''$ , representan ambos metilo.

25 En una realización más preferida, el derivado de fenoxi-etil-amina de la invención es:

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-1-amina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-1-amina;

N-Etil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]-N-metil-propan-1-amina;

30 N-[2-(3-Cloro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-1-amina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-2-amina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclopentamina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]-2-metil-butan-2-amina;

N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclobutamina;

35 N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-2-amina;

1-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]piperidina;

N,N-Dietil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina;

N-1,1-di-Deuterio-propil-[2-(3-fluoro-5-metanosulfonyl-fenoxi)-etil]-amina;

N-(Ciclopropilmetil)-N-[2-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenoxi]etil]amina;

40 N-[2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonyl)fenoxi]etil]-N-isobutilamina;

- 1- [2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]azetidina;  
 1-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)-N-propil-propan-2-amina; o  
 2- (3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)-N-propil-propan-1-amina;

5 un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cualquier combinación de dos o más de las realizaciones descritas anteriormente se considera dentro del alcance de la presente invención.

### Definición de términos

10 En el contexto de esta invención alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> significa una cadena lineal o cadena ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo.

El término "alilo" se refiere al grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

15 El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, significa la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, trastorno o afección. El término pretende incluir el retraso del progreso de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio o atenuación de los síntomas y complicaciones y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El paciente que se ha de tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Los términos "enfermedad", "afección" y "trastorno", como se usan en la presente memoria, se emplean indistintamente para especificar el estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal del hombre.

20 El término "medicamento", como se usa en la presente memoria, significa una composición farmacéutica adecuada para la administración a un paciente del compuesto farmacéuticamente activo.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, significa adecuado para aplicaciones farmacéuticas normales, es decir, que no da lugar a ningún episodio adverso en pacientes, etc.

25 El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente memoria, significa una dosificación que es suficiente para que sea eficaz el tratamiento del paciente en comparación con ningún tratamiento.

30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, como se usa en la presente memoria, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación apropiada se puede conseguir usando experimentación habitual, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos de la matriz, estando todo al alcance de los conocimientos usuales de un médico o veterinario cualificado.

### Sales farmacéuticamente aceptables

35 El compuesto de la invención puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración pretendida. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables del compuesto de la invención.

Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología usual para su preparación son conocidas en la técnica. Más detalles se pueden encontrar en *P Stahl et al, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Wiley-VCH, 2002*.

40 El compuesto químico de la invención puede proporcionarse en formas solubles o insolubles junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, etanol, y similares. Las formas solubles también pueden incluir formas hidratadas tales como monohidrato, dihidrato, hemihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares. En general, las formas solubles se consideran equivalentes a las formas insolubles para los propósitos de esta invención.

### Isómeros estéricos

45 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisómeras, incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros cis-trans.

La invención incluye todos estos isómeros y cualquiera de sus mezclas incluyendo las mezclas racémicas.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas por métodos y técnicas conocidos. Una forma de separar los compuestos enantiómeros (incluyendo los compuestos intermedios enantiómeros) es, en el caso de que el compuesto sea un ácido quiral, por uso de una amina ópticamente activa, y la liberación de la sal diastereoisómera desdoblada, por tratamiento con un ácido. Otro método para desdoblar racematos en los antípodas ópticas se basa en cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden desdoblarse por tanto en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de las sales D- o L- (tartratos, mandelatos, o alcanforsulfonato).

Los compuestos químicos de la presente invención también pueden desdoblarse por la formación de amidas diastereoisómeras por reacción de los compuestos químicos de la presente invención con un ácido carboxílico ópticamente activo, tal como el derivado de (+) o (-)-fenilalanina, (+) o (-)-fenilglicina, (+) o (-)-ácido canfánico o por formación de carbamatos diastereoisómeros por reacción del compuesto químico de la presente invención con un cloroformiato ópticamente activo o similar.

Otros métodos para desdoblar isómeros ópticos son conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen los descritos por *Jaques J, Collet A., & Wilen S., in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions"*, John Wiley and Sons, New York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

### N-óxidos

En el contexto de esta invención, un N-óxido designa un derivado de óxido de una amina terciaria, que incluye un átomo de nitrógeno de un compuesto aromático N-heterocíclico, un compuesto no aromático N-heterocíclico, una trialkilamina y una trialkenilamina.

Los N-óxidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por oxidación de la base nitrogenada correspondiente usando un agente oxidante convencional, tal como peróxido de hidrógeno, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, a una temperatura elevada o por reacción con un perácido, tal como ácido peracético, en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetato de etilo o acetato de metilo, o en cloroformo o diclorometano con ácido 3-cloroperoxisbenzoico.

### Compuestos marcados

Los compuestos de la invención se pueden usar en su forma marcada o no marcada. En el contexto de esta invención, el compuesto marcado tiene uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. El marcaje permitirá la fácil detección cuantitativa de dicho compuesto.

Los compuestos marcados de la invención pueden ser útiles como herramientas de diagnóstico, radiotrazadores o agentes de control en diversos métodos de diagnóstico, y para formación de imágenes del receptor *in vivo*.

El isómero marcado de la invención contiene preferiblemente al menos un radionucleido como marcador. Los radionucleidos que emiten positrones son todos candidatos para uso. En el contexto de esta invención, el radionucleido se selecciona preferiblemente de  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{18}\text{F}$ .

El método físico para detectar el isómero marcado de la presente invención se puede seleccionar de Tomografía de emisión de positrones (abreviadamente PET por la expresión inglesa *Positron Emission Tomography*), Tomografía por ordenador de formación de imagen de un solo protón (abreviadamente SPECT por la expresión inglesa *Single Photon Imaging Computed Tomography*), Espectroscopía de resonancia magnética (abreviadamente MRS por la expresión inglesa *Magnetic Resonance Spectroscopy*), Formación de imágenes por resonancia magnética (abreviadamente MRI por la expresión inglesa *Magnetic Resonance Imaging*) y Tomografía de rayos X axial por ordenador (abreviadamente CAT por la expresión inglesa *Computed Axial X-ray Tomography*) o su combinaciones.

### Análogos deuterados

Los compuestos de la invención se pueden proporcionar en forma de sus análogos deuterados. El deuterio forma enlaces con carbono que vibran a una frecuencia menor y por lo tanto son más fuertes que los enlaces C-H. Por lo tanto, las versiones con "hidrógeno pesado" (deuterio) de fármacos pueden ser más estables frente a la degradación y durar más tiempo en el organismo vivo.

### Procedimientos de preparación

Los compuestos químicos de la invención se pueden preparar por métodos convencionales de síntesis química, por ejemplo, los descritos en los ejemplos de trabajo. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o se pueden preparar fácilmente por métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el mercado.

Un compuesto de la invención se puede convertir también en otro compuesto de la invención usando métodos convencionales.

Los productos finales de las reacciones descritas en la presente memoria se pueden aislar por técnicas convencionales, por ejemplo, por extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

- 5 Los expertos en la técnica apreciarán que, con el fin de obtener los compuestos de la invención en una alternativa, y en algunas ocasiones, de manera más conveniente, las etapas individuales del proceso mencionadas anteriormente en esta memoria se pueden realizar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se puede realizar en diferentes etapas en la ruta global (es decir, las transformaciones químicas se pueden realizar sobre productos intermedios diferentes a los asociados en la presente memoria anteriormente con una reacción particular).

10 **Actividad biológica**

Los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen modulación de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y dopaminérgica de los ganglios corticales y basales y tanto ellos como sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de numerosos trastornos del sistema nervioso central, incluyendo tanto trastornos psiquiátricos como neurológicos. Particularmente, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar en el tratamiento de trastornos del SNC cuando los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico son disfuncionales debido a causas directas o indirectas.

- 15

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar para mejorar todas las formas de psicosis, incluyendo esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes y bipolares, así como trastornos psicóticos inducidos por drogas. También se pueden tratar psicosis iatrogénica y alucinosis y psicosis no iatrogénica y alucinosis.

- 20

En una realización especial la enfermedad, trastorno o afección contemplados de acuerdo con la invención es una forma de psicosis, en particular esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno bipolar, o un trastorno psicótico inducido por drogas.

- 25

Los trastornos del estado anímico y de ansiedad, depresión y enfermedad obsesivo-compulsivas se pueden tratar también con los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención.

Los compuestos con efectos moduladores sobre los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico se pueden usar también para mejorar las funciones motoras y cognitivas y en el tratamiento de perturbaciones emocionales relacionadas con el envejecimiento, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, demencia e incapacidad cognitiva relacionada con la edad) y del desarrollo (tales como trastornos del espectro autista, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (abreviadamente ADHD por la expresión inglesa *Attention Déficit Hyperactivity Disorder*), parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette), así como después de una lesión cerebral. Dicha lesión cerebral puede ser inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas o por reacciones tóxicas por productos químicos exógenos, en las que los productos químicos exógenos se seleccionan del grupo que consiste en sustancias de abuso, compuestos farmacéuticos y toxinas ambientales

- 30

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden usar en trastornos conductuales diagnosticados normalmente por primera vez en la infancia, niñez, o adolescencia, así como en trastornos del control de impulsos.

- 35

También se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias, así como trastornos caracterizados por el mal uso de la alimentación. Son además útiles para el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos de la alimentación, obesidad y cefalea y otros dolores en afecciones caracterizadas por un aumento del tono muscular.

- 40

Las indicaciones neurológicas incluyen el uso de los compuestos y sus composiciones farmacéuticas para mejorar las funciones mental y motora en la enfermedad de Parkinson, y en síndromes parkinsonianos relacionados, discinesias (incluyendo discinesias inducidas por L-DOPA y discinesias tardías) y distonías. También se pueden utilizar para aliviar los tics y temblores de diferentes orígenes.

- 45

También se pueden utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento, así como trastornos del movimiento inducidos por drogas. También se pueden tratar con los compuestos incluidos de acuerdo con la invención piernas inquietas y trastornos relacionados, así como narcolepsia.

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados con la demencia.

- 50

En una realización adicional, la enfermedad, trastorno o afección contemplado de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo de la esquizofrenia, discinesias inducidas por L-DOPA y enfermedad de Huntington.

**Composiciones farmacéuticas**

En otro aspecto, la invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

5 Aunque se puede administrar un compuesto de la invención para uso en terapia en forma del compuesto en bruto, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes, y/u otros compuestos auxiliares farmacéuticos habituales.

10 En una realización preferida, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención o una de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos, conocidos y utilizados en la técnica. El (los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

15 La composición farmacéutica de la invención se puede administrar por cualquier vía conveniente que se adapte a la terapia deseada. Las vías preferidas de administración incluyen administración oral, en particular en forma de comprimidos, en cápsulas, en grageas, en polvo o en forma líquida, y administración parenteral, en particular, inyección cutánea, subcutánea, intramuscular o intravenosa. La composición farmacéutica de la invención se puede fabricar por el experto en la materia utilizando métodos estándares y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, se pueden emplear composiciones adaptadas para dar una liberación prolongada del ingrediente activo.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser las adecuadas para administración oral, rectal, bronquial, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sub-lingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo inyección cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular o infusión), o aquellas en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación, incluyendo polvos y administración por aerosol líquido o por sistemas de liberación prolongada. Los ejemplos adecuados de sistemas de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, matrices que pueden estar en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas.

25 El compuesto químico de la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, puede por tanto ser colocado en forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias. Dichas formas incluyen sólidos, y en particular comprimidos, cápsulas rellenas, formas en polvo y pelets, y líquidos, en particular soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires y cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, supositorios para la administración rectal, y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo de acuerdo con el intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear.

30 El compuesto químico de la presente invención se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto químico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto químico de la invención.

40 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de un compuesto químico de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de puesta en suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregadores de comprimidos o un material encapsulante.

45 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y está compactado en la forma y tamaño deseados.

50 Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de cinco o diez a aproximadamente setenta por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, celulosa, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. Similarmente, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas para chupar se pueden utilizar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primeramente una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicérido de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.

- 5 Las composiciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o esprays que contienen además del ingrediente activo, vehículos tales como los que se conocen en la técnica que se sabe que son apropiados.

10 Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol.

15 El compuesto químico de acuerdo con la presente invención por lo tanto se puede formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y se puede presentar en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de puesta en suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución, para reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógenos.

20 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de puesta en suspensión bien conocidos.

25 También se incluyen preparaciones en forma sólida, destinadas para su conversión, poco antes del uso en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del componente activo, dichas preparaciones pueden comprender colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

30 Para administración tópica a la epidermis, el compuesto químico de la invención se puede formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de puesta en suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

35 Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

40 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las composiciones se pueden proporcionar en forma de unidosis o multidosis.

45 La administración al tracto respiratorio se puede conseguir también por medio de una formulación en aerosol en la que se proporciona el ingrediente activo en un envase presurizado con un agente propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar por la disposición de una válvula dosificadora.

50 Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base en polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases blíster desde los cuales el polvo puede ser administrado por medio de un inhalador.

En composiciones destinadas para administración al tracto respiratorio, incluyendo composiciones para administración intranasal, el compuesto tendrá generalmente un pequeño tamaño de partículas por ejemplo del

orden de 5 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partículas se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización.

Cuando se desee se pueden emplear composiciones adaptadas para proporcionar una liberación prolongada del ingrediente activo.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla para chupar o puede ser el número
- 10 apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa e infusión continua son las composiciones preferidas.

- 15 En una realización, cuando la composición farmacéutica de la invención está destinada al tratamiento de pacientes con riesgo de abuso y los síntomas de abstinencia causados por la adicción a la nicotina, se prevén formulaciones tales como gomas, parches, pulverizaciones, inhaladores, aerosoles, etc.

Más detalles sobre las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en el última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)*.

- 20 Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de ingrediente activo que mejore los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad, por ejemplo, la  $DE_{50}$  y la  $DL_{50}$ , se pueden determinar por procedimientos farmacológicos estándares en cultivos celulares o en animales experimentales. La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y se puede expresar por la relación  $DL_{50}/DE_{50}$ . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos.

- 25 La dosis administrada debe ser ajustada, por supuesto, cuidadosamente a la edad, peso y estado del individuo que está siendo tratado, así como la vía de administración, forma y régimen de dosificación y el resultado deseado, y la dosificación exacta debe ser determinada, por supuesto, por el profesional de la salud.

- 30 La dosificación real depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se trata, del modo exacto de administración y la forma de administración, y está dentro de la discreción del médico, y se puede variar por valoración de la dosificación a las circunstancias particulares de esta invención para producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, se contempla actualmente que las composiciones farmacéuticas que contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo por dosis individual, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, son adecuadas para tratamientos terapéutico.

- 35 El ingrediente activo se puede administrar en una o varias dosis al día. Un resultado satisfactorio puede, en ciertos casos, ser obtenido con una dosificación tan baja como 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. y 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o. El límite superior del intervalo de dosificación se considera actualmente que es aproximadamente 10 mg/kg i.v. y 100 mg/kg p.o. Los intervalos preferidos son desde aproximadamente 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a aproximadamente 10 mg/kg/día i.v., y desde aproximadamente 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a aproximadamente 100 mg/ kg/día p.o.

### **Métodos de terapia**

- 40 Los compuestos de la presente invención son moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y dopaminérgica de los ganglios corticales y basales y por lo tanto útiles para el tratamiento de una serie de dolencias que implican la modulación de la función dopaminérgica y glutamatérgica.

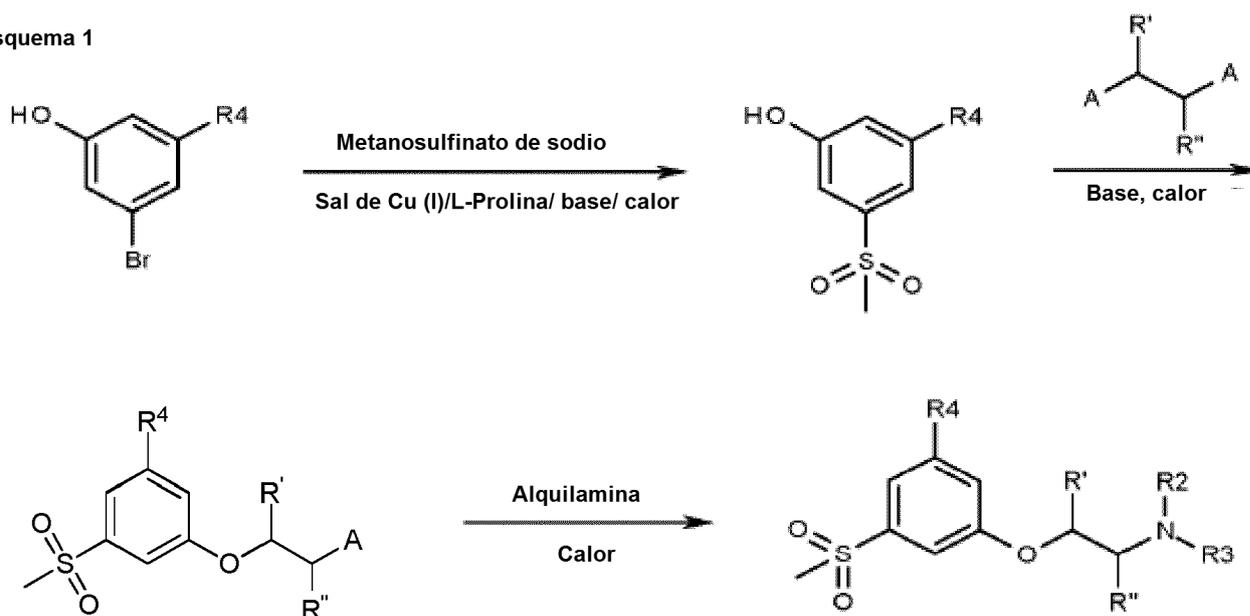
Las indicaciones contempladas son las mencionadas anteriormente.

- 45 En la actualidad se contempla que los intervalos de dosificación adecuados son de 0,1 a 1000 miligramos al día, 10-500 miligramos al día, y especialmente 30-100 miligramos al día, dependiendo como es habitual del modo exacto de administración, la forma en que se administra, la indicación para la que la administración está dirigida, el sujeto implicado y del peso del sujeto implicado, y además la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

### **Ejemplos**

- 50 La invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos siguientes y como se describe a continuación en el Esquema 1, los cuales de ningún modo pretenden limitar el alcance de la invención.

## Esquema 1



Los sustituyentes en el Esquema 1 son los siguientes: A es un grupo lábil y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R'$  y  $R''$  son como se han definido anteriormente.

## Ejemplo 1

5 **N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-1-amina**

Una mezcla de 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (2,65 g, 8,9 mmol) y propan-1-amina (5,24 ml, 63,7 mmol) en etanol (32 ml) se dividió en 3 partes alícuotas que fueron cada una calentadas bajo radiación de microondas a 120°C durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura ambiente, se filtraron y se reunieron antes de que se evaporaran los compuestos volátiles. La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 1:0 a 1:1) dio el compuesto del epígrafe (2,14 g, 87%). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 191°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 275 (M+, 2), 246 (32), 73 (5), 72 (bp), 56 (11).

## Ejemplo 2

15 **N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-1-amina**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,3 g, 1,01 mmol) y butan-1-amina (0,61 ml, 0,5907 mmol) en etanol (4 ml). Rendimiento: 290 mg (99%). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en etanol/éter dietílico: P.f. 204°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 246 (35), 86 (bp), 56 (12), 87 (12).

## Ejemplo 3

20 **N-Etil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,321 g, 1,08 mmol) y etanamina (4,3 ml, 8,6 mmol 2 M en metanol) en etanol (6 ml). Rendimiento: 255 mg (90%). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en etanol/éter dietílico: P.f. 200,8-201,1°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 261 (M+, 3), 94 (6), 59 (12), 58 (bp), 56 (8).

25 **Ejemplo 4****N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]-N-metil-propan-1-amina**

Una mezcla del producto del Ejemplo 1 (0,54 g, 1,95 mmol) en ácido fórmico (5,75 ml) y formaldehído (solución al 40%, 5,1 ml) se calentó a 85°C durante 5 horas. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente, se añadieron agua (5 ml) y éter dietílico, las fases se separaron y la fase acuosa se alcalinizó por adición de hidróxido de sodio acuoso (5 M). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas reunidas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron bajo presión reducida obteniéndose el producto en bruto que se purificó a continuación por cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc:MeOH 100:0 a continuación se cambió gradualmente a

0:100). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f.128-130°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 260 (26), 87 (6), 86 (bp), 58 (6).

#### Ejemplo 5

##### **N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-2-amina**

5 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y sec-butilamina (1,37 ml, 13,46 mmol) en etanol (5 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (342 mg, 70%). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f.166,5°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 261 (25), 260 (bp), 86 (49), 70 (12).

#### 10 Ejemplo 6

##### **N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclopentanamina**

15 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y ciclopentilamina (1,34 ml, 13,46 mmol) en etanol (5 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (443 mg, 87,4%). La amina se convirtió en la sal del ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 207,5°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 301 (M+, 2), 272 (7), 99 (24), 98 (bp), 70 (7).

#### Ejemplo 7

##### **N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]-2-metil-butan-2-amina**

20 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y terc-amilamina (1,61 ml, 13,46 mmol) en etanol (5 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (389 mg, 76,2%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 190,2°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 303 (M+, 0), 288 (21), 276 (10), 275 (41), 274 (bp), 84 (10).

#### Ejemplo 8

##### **25 N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclobutanamina**

30 Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y ciclobutilamina (1,17 ml, 13,46 mmol) en etanol (4 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (400 mg, 82,7%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 202°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 287 (M+, 0), 260 (33), 259 (91), 216 (bp), 215 (23), 56 (73).

#### Ejemplo 9

##### **35 N-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-2-amina**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) e isopropilamina (1,15 ml, 13,46 mmol) en etanol (4 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (421 mg, 90,9%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 173°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 275 (M+, 4), 261 (16), 260 (41), 73 (32), 72 (bp).

#### Ejemplo 10

##### **40 1-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]piperidina**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y piperidina (1,33 ml, 13,46 mmol) en etanol (5 ml). La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 100:0 a 85:15) dio el compuesto del epígrafe (480 mg, 94,7%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recristalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 194,6°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 301 (M+, 1), 99 (8), 98 (bp), 96 (4), 55 (5).

#### 45 Ejemplo 11

##### **N,N-Dietil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonyl-benceno (0,5 g, 1,68 mmol) y dietilamina (1,39 ml, 13,46 mmol) en etanol (4 ml). La purificación por cromatografía en

columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 1:0 a 1:1) dio el compuesto del epígrafe (300 mg, 61,6%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recrystalizó en metanol/éter dietílico: P.f. 172,3°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 274 (6), 87 (6), 86 (bp), 58 (5).

#### Ejemplo 12

##### 5 N-[2-(3-Cloro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]propan-1-amina

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-cloro-5-metilsulfonil-benceno (0,5 g, 1,59 mmol) y propan-1-amina (1,04 ml, 12,76 mmol) en etanol (5 ml). Rendimiento: 368 mg (79,1%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recrystalizó en etanol/éter dietílico: P.f. 195-197°C. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 291 (M+, 1), 264 (8), 262 (22), 73 (9), 72 (bp).

#### 10 Ejemplo 13

##### N-{2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etil}-N-propilamina D2

2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etanamina (0,3 g, 1,26 mmol), 4-metilbencenosulfonato de propilo D2 (1,04 ml, 12,76 mmol) y carbonato de potasio (0,35 g, 2,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 45 minutos. Las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura ambiente, se filtraron y se reunieron antes de que se evaporaran los productos volátiles. La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/metanol, 1:0 a 1:1) dio el compuesto del epígrafe (0,15 g, 44%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recrystalizó en metanol/éter dietílico. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 277 (M+, 2), 248 (26), 138 (3), 94 (3), 74 (bp).

#### Ejemplo 14

##### 20 N-(Ciclopropilmetil)-N-{2-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etil}amina

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonil-benceno (0,05 g, 0,16 mmol) y aminometilciclopropano (0,11 ml, 1,3 mmol) en etanol (5 ml). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 287 (M+, 2), 246 (6), 138 (2), 84 (bp), 56 (14).

#### Ejemplo 15

##### 25 N-{2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etil}-N-isobutilamina

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1, pero realizada en una porción: 1-(2-bromoetoxi)-3-cloro-5-metilsulfonil-benceno (0,05 g, 0,16 mmol) e isobutilamina (0,2 ml, 1,3 mmol) en etanol (5 ml). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 246 (bp), 138 (2), 86 (70), 56 (17).

#### Ejemplo 16

##### 30 1-[2-(3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]azetidina

1-(2-Bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonil-benceno (0,5 g, 1,6 mmol), azetidina (0,23 ml, 3,2 mmol) y carbonato de potasio (0,58 g, 4,2 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó en un recipiente sellado a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), los sólidos se separaron por filtración y se evaporaron los productos volátiles. La amina se convirtió en la sal de ácido fumárico y se recrystalizó en metanol/éter dietílico. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 273 (M+, 1), 94 (5), 82 (3), 71 (5), 70 (bp).

#### Ejemplo 17

##### 1-(3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)-N-propil-propan-2-amina

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,16 g, 5,51 mmol) a una mezcla agitada de 1-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-2-ona (0,905 g, 3,67 mmol), propilamina (0,24 g, 4,04 mmol), ácido acético (0,5 g, 8,33 mmol) y tamices moleculares (2 g, 4 Å, malla 4-8) en 1,2-dicloroetano anhidro (20 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, la suspensión se filtró y se añadió carbonato de sodio (100 ml, solución acuosa al 10%). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. Purificación en cromatografía de desarrollo rápido (acetato de etilo:metanol 1:0 a 4:1). 0,3 g, 28%. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 260 (9), 152 (4), 87 (6), 86 (bp).

#### Ejemplo 18

##### 2-(3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)-N-propil-propan-1-amina

5 Se añadió cloruro de toluenosulfonilo (0,60 g, 3,1 mmol) a una mezcla agitada de 4-dimetilaminopiridina (0,41 g, 3,4 mmol), trietilamina (0,53 g, 5,26 mmol) y una mezcla de 1-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-2-ol y 2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-1-ol (0,65 g, 2,63 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió HCl (100 ml, solución acuosa al 5%), la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml) y carbonato de sodio (50 ml, solución acuosa al 5%).

10 El aceite resultante se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió metanol (5 ml) y propilamina (3,24 ml, 39,51 mmol), la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla en bruto se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (acetato de etilo:metanol 1:0 a 5:1). 0,52 g (en forma de una mezcla de 2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)-N-propil-propan-1-amina y 1-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)-N-propil-propan-2-amina), 68%. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 289 (M+, 1), 260 (3), 73 (5), 72 (bp), 70 (9).

## Preparaciones

### Preparación 1

#### 3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenol

15 Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (10 g, 51,31 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (70 ml) durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron metanosulfonato de sodio (8,27 g, 76,96 mmol), yoduro de cobre(I) (5,86 g, 30,79 mmol), L-prolina (7,09 g, 61,57 mmol) y carbonato de potasio (4,25 g, 30,79 mmol). El flujo de nitrógeno se continuó durante 10 minutos más, después de lo cual la mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con cloruro de litio acuoso (100 ml, 5%) y ácido clorhídrico acuoso (100 ml, 5%), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/isooctano, 0:1 a 1:1) dio el compuesto del epígrafe (7,17 g, 73%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 190 (M+, 81), 175 (27), 128 (50), 111 (bp), 83 (58).

20

### Preparación 2

#### 1-(2-Bromoetoxi)-3-fluoro-5-metilsulfonil-benceno

25 Una mezcla de 3-fluoro-5-metilsulfonil-fenol (4,2 g, 22,08 mmol), 1,2-dibromoetano (24 ml, 27,7 mmol) y carbonato de potasio (6,1 g, 44,2 mmol) en acetonitrilo (36 ml) se dividió en 6 partes alícuotas que se calentó cada una bajo radiación de microondas a 120°C durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se enfriaron hasta la temperatura ambiente, se filtraron y se reunieron. Se evaporaron los productos volátiles, se añadió carbonato de sodio acuoso (100 ml, 10%) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/isooctano, 0:1 a 1:0) dio el compuesto del epígrafe (4,77 g, 73%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 298 (M+, 18), 296 (M+, 18), 109 (bp), 107 (99), 82 (15).

30

### Preparación 3

#### 2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etilcarbamato de terc-butilo

35 Una mezcla de trifetilfosfina (1,9 g, 7,3 mmol) en THF anhidro (20 ml) se barrió con N<sub>2</sub> (gaseoso) y se añadió gota a gota DEAD (3,1 ml, 6,9 mmol), 1,2-dibromoetano seguido de 3-fluoro-5-metilsulfonil-fenol (1,1 g, 6,1 mmol) y después Boc-glicinol (1,0 ml, 6,1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 70°C durante 20 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaOH acuoso (3 M, 50 ml) y salmuera (75 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna de desarrollo rápido (acetato de etilo/isooctano, 0:1 a 1:0) dio el compuesto del epígrafe (1,4 g, 70%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 298 (M+, 18), 296 (M+, 18), 109 (bp), 107 (99), 82 (15).

40

### Preparación 4

#### 2-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etanamina

45 A una mezcla de 2-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenoxi]etilcarbamato de terc-butilo (1,4 g, 4,2 mmol) en EtOH (18 ml) se añadió HCl (1,25 M en EtOH, 6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La fase acuosa se hizo básica por adición de NaOH acuoso (1 M, 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron obteniéndose el compuesto del epígrafe (0,77 g, 77%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 298 (M+, 18), 296 (M+, 18), 109 (bp), 107 (99), 82 (15).

50

### Preparación 5

**3-Cloro-5-metilsulfonil-fenol**

Preparación de acuerdo con la Preparación 1: 3-bromo-5-clorofenol (4,0 g, 19,3 mmol), metanosulfonato de sodio (3,1 g, 28,9 mmol), yoduro de cobre(I) (2,2 g, 11,5 mmol), L-prolina (2,7 g, 23,1 mmol), carbonato de potasio (1,6 g, 11,6 mmol), dimetilsulfóxido anhidro (70 ml). Rendimiento: 3,7 g (92%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 206 (M+, 88), 191 (36), 144 (58), 127 (bp), 99 (76).

**Preparación 6****1-(2-Bromoetoxi)-3-cloro-5-metilsulfonil-benceno**

Preparación de acuerdo con la Preparación 2: 3-cloro-5-metilsulfonil-fenol (2,8 g, 13,5 mmol), 1,2-dibromoetano (12 ml, 135 mmol), carbonato de potasio (3,7 g, 27,1 mmol), acetonitrilo (15 ml). Rendimiento: 2,1 g, (50%). EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 314 (M+, 35), 312 (M+, 25), 206 (7), 126 (9), 109 (98), 107 (bp).

**Preparación 7****2-(3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-1-ol**

Se añadió una mezcla de 1-bromo-2-propanol (70%) y 2-bromo-1-propanol (30%) (5,81 g, 41,8 mmol) a una solución de 3-fluoro-5-metilsulfonil-fenol (1,59 g, 8,36 mmol) y carbonato de potasio (2,37 g, 16,71 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), la mezcla se calentó hasta 120°C durante 20 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con LiCl (solución acuosa al 5%, 4 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. Purificación por cromatografía de desarrollo rápido (isooctano:acetato de etilo 1:0 a 3:2). 0,65 g (mezcla de 1-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-2-ol y 2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-1-ol), 31%. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 248 (M+, 14), 204 (54), 203 (bp), 191 (37), 190 (44).

**Preparación 8****1-(3-Fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)propan-2-ona**

Se añadió 1-cloroacetona (95%, 2,66 g, 27,34 mmol) a una solución agitada de 3-fluoro-5-metilsulfonil-fenol (80%, 1,3 g, 5,46 mmol) y carbonato de potasio (2,26 g, 16,40 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml), la mezcla se calentó hasta 120°C durante 20 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con LiCl (solución acuosa al 5%, 4 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. Purificación en cromatografía de desarrollo rápido (isooctano:acetato de etilo 1:0 a 3:2). 0,905 g, 67%. EM m/z (intensidad relativa, 70 eV) 246 (M+, 79), 204 (55), 203 (bp), 141 (30), 94 (67).

**30 Actividad biológica****Ácido 3,4-dihidroxifenil-acético (DOPAC) en el cuerpo estriado**

El aumento del recambio de dopamina en las zonas terminales de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes del cerebro de mamíferos se puede ilustrar midiendo los cambios en los índices bioquímicos en el cerebro con los aspectos característicos de los antagonistas de la dopamina, por ejemplo, produciendo aumentos de las concentraciones de metabolitos de dopamina, tal como el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) en el cuerpo estriado.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Valores estimados de la DE<sub>50</sub> al aumentar el DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético) en el cuerpo estriado de rata después de la administración sistémica del compuesto de ensayo. Para los métodos y cálculos estadísticos véanse los métodos de ensayo siguientes.

Compuesto	DE <sub>50</sub> de DOPAC (μmol/kg)
Ejemplo 1	8,5 (7,4 - 10,3)

Compuesto	DE <sub>50</sub> de DOPAC ( $\mu\text{mol/kg}$ )
Ejemplo 2	4,2 (3,5 - 5,3)
Ejemplo 4	28,1 (24,5 - 28,1)
Ejemplo 8	36 (25,6-51,1)
Ejemplo 10	14,5 (10,8 - 16,9)
Ejemplo 12	10,5 (7,7 - 15,6)

#### Efectos sobre la locomoción espontánea

5 Se sabe que los antagonistas de los receptores de la dopamina de la técnica anterior inducen una profunda disminución de la actividad locomotora (catalepsia). Efectos de un compuesto de la invención sobre la locomoción espontánea se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Efectos de un compuesto de la invención sobre la actividad locomotora en ratas sin tratamiento con fármacos. Los animales fueron colocados en los medidores de motilidad inmediatamente después de la administración del fármaco y se registró la actividad locomotora durante 60 minutos (números/60 min  $\pm$  SEM (error típico de la media)).

Compuesto	Grupo de control	3,7 $\mu\text{mol/kg}$	11 $\mu\text{mol/kg}$	33 $\mu\text{mol/kg}$
Ejemplo 1	6414	8049	7325	6025
Ejemplo 2	14161	13941	8617	6325
Ejemplo 4	13890	11435	10025	12829
Ejemplo 8	13633	10319	12888	12872
Ejemplo 10	9816	11979	9344	8144
Ejemplo 12	13630	14414	12740	7826

10

#### Hiperlocomoción inducida por anfetamina

15 El aumento de la actividad después de tratamiento con d-anfetamina es un modelo estándar de hiperdopaminergia. En este modelo, la neurotransmisión dopaminérgica aumenta con la administración sistémica de d-anfetamina a una dosis que sea suficientemente alta para producir un gran aumento en la actividad locomotora. La capacidad de un compuesto para antagonizar esta hiperactividad refleja propiedades antidopaminérgicas. Además, el antagonismo de la hiperactividad inducida por la d-anfetamina se utiliza ampliamente como un ensayo estándar de la actividad antipsicótica (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress*, Chapter 68, pp. 793-795).

]Los efectos de un compuesto de la invención sobre el aumento de la actividad inducida por agonistas dopaminérgicos directos o indirectos, es decir, d-anfetamina y congéneres se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

- 5 Efecto del compuesto de la presente invención sobre la reducción de la hiperlocomoción inducida por anfetamina. Para los métodos y cálculos estadísticos véanse los métodos de ensayo siguientes.

Compuesto	DE <sub>50</sub> μmol/kg
Ejemplo 1	24 (18 - 30)
Ejemplo 4	69 (24 - 290)

#### Reducción de la hiperlocomoción inducida por MK-801

- 10 Otro modelo animal de actividad antipsicótica se basa en la administración del antagonista de glutamato MK-801. Los antagonistas de glutamato (es decir, antagonistas de NMDA) pueden inducir psicosis en el hombre (véase *Psychopharmacology, 4th Generation of progress*, Chapter 101, pp. 1205 and 1207) e inducir anomalías conductuales en animales. Por tanto, la capacidad de un fármaco para afectar a la esquizofrenia y a los estados psicóticos se puede medir usando modelos conductuales basados en estados hipoglutamatérgicos inducidos experimentalmente. En este estudio se usó el antagonista de NMDA, MK-801 (0,7 mg/kg i.p.) para crear un estado hipoglutamatérgico cuando las ratas muestran una conducta hiperactiva anómala.

- 15 Los resultados del ensayo para un compuesto de la presente invención se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4

- 20 Efecto del compuesto de la presente invención sobre la reducción de la hiperlocomoción inducida por MK-801 (0,7 mg/kg i.p., 90 minutos antes del compuesto de ensayo). Para los métodos y cálculos estadísticos véanse los métodos de ensayo siguientes. Los animales fueron colocados en los medidores de motilidad inmediatamente después de la administración del compuesto de ensayo y se registró la actividad locomotora entre 45 y 60 minutos después de la administración (número/15 min ± SEM)

Compuesto	DE <sub>50</sub> μmol/kg
Ejemplo 1	5,6 (0,3 - 18)
Ejemplo 8	40 (20 - 100)

#### Aumento de la expresión del gen Arc

- 25 Se sabe que los sistemas dopaminérgicos del cerebro interactúan fuertemente con otros sistemas transmisores (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress*, Chapter 101, pp. 1208-1209).

- 30 Para investigar los efectos potenciales de los compuestos de la presente invención sobre la señalización sináptica relacionados con el receptor NMDA cortical y estriado, se evaluó la inducción del mRNA de Arc por administración breve de un compuesto de la presente invención. Arc (Arc/Arg3.1-actividad regulada por la proteína asociada al citoesqueleto/ actividad regulada por el gen 3.1; (*Link W et al.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 5734-5738; *Lyford GL et al; Neuron* 1995, 14, 433-445)), es un gen temprano inmediato (abreviadamente IEG por la expresión

en inglés *Immediate Early Gene*), inducido por la actividad sináptica, cuya expresión y localización en sitios sinápticos es desencadenada específicamente por la activación del receptor NMDA y está fuertemente relacionada con la plasticidad neural (Steward O, Worley PF; *Neuron* 2001, 30, 227-240; Takashi Kawashima et al.; *PNAS* 2009, 106 (1), 316-321; Clive R. Bramham et al.; *Exp. Brain Res.* 2010, 200, 125-140).

5 Los resultados del ensayo para un compuesto de la invención se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Valores estimados de la DE<sub>50</sub> al aumentar la expresión del gen Arc en el cuerpo estriado y en la corteza de rata después de la administración sistémica del compuesto de ensayo. Para métodos y cálculos estadísticos véanse los métodos de ensayo siguientes.

Compuesto	DE <sub>50</sub> Arc ( $\mu\text{mol/kg}$ )
Ejemplo 1 (cuerpo estriado)	13 (5,6 - 77)
Ejemplo 1 (corteza)	<11

10

#### Métodos de ensayo

Los siguientes ensayos se usan para evaluación de los compuestos de acuerdo con la invención.

#### Ensayo in vivo: Conducta

15 La actividad conductual se mide usando ocho monitores de actividad Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), conectados a un analizador Omnitech Digiscan y a un ordenador Apple Macintosh equipado con una tarjeta de interfaz digital (NB DIO-24, National Instruments, USA). Cada monitor de actividad consiste en una estructura metálica cuadrática (WxL = 40 cm x 40 cm), equipada con sensores de fotohaz. Durante las mediciones de la actividad conductual, se coloca una rata en una jaula acrílica transparente (WxLxH, 40x40x30 cm) que a su vez se coloca en el monitor de actividad. Cada monitor de actividad está equipado con tres filas de sensores de fotohaz infrarrojos, constando cada fila de 16 sensores. Dos filas están colocadas a lo largo de la parte frontal y lateral del suelo de la jaula, en un ángulo de 90°, y la tercera fila está colocada 10 cm por encima del suelo para medir la actividad vertical. Los sensores de fotohaz están separados 2,5 cm. Cada monitor de actividad está montado en una caja idéntica atenuante de la luz y el sonido que tiene una iluminación débil y un ventilador.

20 El programa informático del ordenador está escrito utilizando una programación orientada a objetos (LabVIEW®, National Instruments, Austin, TX, USA).

25 Los datos conductuales de cada monitor de actividad, que representan la posición (centro horizontal de gravedad y actividad vertical) del animal en cada momento, se registran a una frecuencia de muestreo de 25 Hz y se recogen usando una aplicación LabVIEW™ escrita personalizada. Los datos de cada sesión de registro se almacenan y analizan con respecto a la distancia recorrida. Cada sesión de registro conductual dura 60 minutos, partiendo aproximadamente a los 4 minutos de la inyección del compuesto de ensayo. Se aplican procedimientos de registro conductuales similares a ratas sin tratamiento con fármacos y a ratas tratadas previamente con fármacos. A las ratas tratadas previamente con d-anfetamina se les administra una dosis de 1,5 mg/kg i.p. 10 minutos antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. A las ratas tratadas previamente con MK-801 se les administra una dosis de 0,7 mg/kg i.p. 90 minutos antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. Los resultados se presentan como números/60 minutos o números/30 minutos, en unidades de longitud arbitrarias. Las comparaciones estadísticas se realizan usando la prueba t de Student frente al grupo de control. En los animales tratados previamente con anfetamina o MK-801, las comparaciones estadísticas se realizan frente a los controles de d-anfetamina o MK-801, respectivamente.

30 El valor de la DE<sub>50</sub> para la reducción de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas se calcula por ajuste de curvas. La evaluación se basa en 16 animales tratados previamente con anfetamina en el intervalo de dosis 0, 11, 33 y 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. en un único experimento. Los cálculos se basan en la distancia durante los últimos 45 minutos de una hora de medición. Las distancias se normalizan al control de anfetamina y se ajustan por minimización por mínimos cuadrados a la función "Fin-(Fin-Control)/(1+(dosis/DE<sub>50</sub>)<sup>Pendiente</sup>)". Los cuatro parámetros (Control, Fin, DE<sub>50</sub> y

40

Pendiente) se ajustan con las restricciones:  $DE_{50} > 0$ ,  $0,5 < \text{Pendiente} < 3$ ,  $\text{Fin} = 0\%$  de control. La restricción con Fin bloqueado se hace para centrarse en la potencia en lugar de la eficacia. Para estimar los niveles de confianza para los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con un peso cuadrado aleatorio distribuido uniformemente (0 a 1) para cada valor de medición. Los intervalos de  $DE_{50}$  presentados abarcan el 95% de estos valores.

- 5 El valor de  $DE_{50}$  para la reducción de la hiperlocomoción inducida por MK-801 se calcula por ajuste de curvas. La evaluación se basa en 16 animales tratados previamente con MK-801 en el intervalo de dosis 0, 11, 33 y 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. en un único experimento. Los cálculos se basan en la distancia durante los últimos 15 minutos de una hora de medición. Las distancias se normalizan al control de MK-801 y se ajustan por minimización por mínimos cuadrados a la función "Fin-(Fin-Control)/(1+(dosis/ $DE_{50}$ )<sup>Pendiente</sup>)". Los cuatro parámetros (Control, Fin,  $DE_{50}$  y Pendiente) se ajustan con las restricciones:  $DE_{50} > 0$ ,  $0,5 < \text{Pendiente} < 3$ ,  $\text{Fin} = 0\%$  de control. La restricción con Fin bloqueado se hace para centrarse en la potencia en lugar de la eficacia. Para estimar los niveles de confianza para los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con un peso cuadrado aleatorio distribuido uniformemente (0 a 1) para cada valor de medición. Los intervalos de  $DE_{50}$  presentados abarcan el 95% de estos valores.

### Ensayo in vivo: Neuroquímica

- 15 Después de las sesiones de actividad conductual, las ratas se decapitan y sus cerebros se extraen rápidamente y se colocan en una placa de Petri enfriada con hielo. El prosencéfalo límbico, el cuerpo estriado, la corteza frontal y las partes hemisféricas restantes de cada rata se disecan y congelan. Cada parte del cerebro se analiza posteriormente para determinar su contenido de monoaminas y sus metabolitos.

- 20 Las sustancias transmisoras de monoaminas (NA (noradrenalina), DA (dopamina), 5-HT (serotonina)), así como sus metabolitos amínicos (NM (normetanofrina), 3-MT (3-metoxitiramina)) y ácidos (DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético), 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), HVA (ácido homovanílico)) se cuantifican en homogeneizados de tejido cerebral por separaciones por HPLC y detección electroquímica.

- 25 El método analítico se basa en dos separaciones cromatográficas dedicadas a aminas o ácidos. Dos sistemas cromatográficos comparten un autoinyector común con una válvula de 10 puertos de los bucles de muestra para inyección simultánea en los dos sistemas. Ambos sistemas están equipados con una columna de fase inversa (Luna C18 (2), dp 3  $\mu\text{m}$ , 50 x 2 mm d.i., Phenomenex) y la detección electroquímica se realiza en dos potenciales con electrodos de carbono vítreo (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). El efluente de la columna se hace pasar por una conexión en T a la celda de detección o a una salida de residuos. Esto se consigue con dos válvulas de solenoide, que bloquean bien la salida de residuos o la del detector. Impidiendo que el frente cromatográfico alcance el detector, se consiguen mejores condiciones de detección. La fase móvil acuosa (0,4 ml/min) para el sistema ácido contiene ácido cítrico 14 mM, citrato de sodio 10 mM, MeOH al 15% (v/v) y EDTA 0,1 mM. Los potenciales de detección con relación a la referencia Ag/AgCl son 0,45 y 0,60V. La fase móvil acuosa para el emparejamiento de iones (0,5 ml/min) para el sistema de aminas contiene ácido cítrico 5 mM, citrato de sodio 10 mM, MeOH al 9% (v/v), MeCN al 10,5% (v/v), ácido decanosulfónico 0,45 mM y EDTA 0,1 mM. Los potenciales de detección con relación a la referencia Ag/AgCl son 0,45 y 0,65V.

- 35 El valor de la  $DE_{50}$  para el aumento de DOPAC en el cuerpo estriado se calcula por ajuste de curvas. La evaluación se basa en 40 animales en el intervalo de dosis 0, 3,7, 11, 33 y 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. en dos experimentos combinados. Los niveles de DOPAC se normalizan para el control y se ajustan por minimización por mínimos cuadrados a la función "Fin-(Fin-Control)/(1+(dosis/ $DE_{50}$ )<sup>Pendiente</sup>)". Los cuatro parámetros (Control, Fin,  $DE_{50}$  y Pendiente) se ajustan con las restricciones:  $DE_{50} > 0$ ,  $0,5 < \text{Pendiente} < 3$ ,  $350 < \text{Fin} < 400\%$  de control. Para estimar los niveles de confianza para los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con un peso cuadrado aleatorio distribuido uniformemente (0 a 1) para cada valor de medición. Los intervalos de  $DE_{50}$  presentados abarcan el 95% de estos valores.

### Ensayo in vivo: Biodisponibilidad oral

- 45 Los experimentos se realizan 24 horas después de la implantación de catéteres arteriales y venosos. El compuesto de ensayo se administra por vía oral a 12,5  $\mu\text{mol/kg}$  o por vía intravenosa a 5  $\mu\text{mol/kg}$  usando los catéteres venosos,  $n = 3$  por grupo. A continuación se toman muestras de sangre arterial durante seis horas a 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos después de la administración del compuesto de ensayo. La biodisponibilidad oral se calcula como la relación entre la AUC (área bajo la curva) obtenida después de administración oral y la AUC obtenida después de administración intravenosa para cada rata. El parámetro AUC se calcula según lo siguiente:

- 50 AUC: el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo cero hasta la última concentración medida ( $C_{\text{última}}$ ), calculada por el método trapezoidal log/lineal.

- 55 Los niveles de compuesto de ensayo se miden por medio de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM) (Hewlett-Packard 1100MSD Series). El módulo de CL-EM incluye un sistema de bombas cuaternarias, desgasificador a vacío, automuestreador termostatzado, compartimento de columna termostatzado, detector de diodos en fila y cámara de pulverización API-ES. La manipulación de los datos se realizó con un sistema HP ChemStation rev. A.06.03. Ajustes del instrumento: modo MSD: monitorización de iones seleccionada (SIM);

polaridad de MSD: positiva; temperatura del gas: 350°C; gas de secado: 13,0 L/min; gas nebulizador: 0,344 MPa (50 psig); tensión del capilar: 5000 V; tensión del fragmentador: 70 V.

Columna analítica: Zorbax eclipse XDB-C8 (4,6 x 150 mm, 5 µm) a 20°C. La fase móvil es ácido acético (0,03%) (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). El caudal de la fase móvil es 0,8 ml/min. La elución comienza al 12% de disolvente B isocrático durante 4,5 minutos, aumentando a continuación linealmente hasta el 60% durante 4,5 min.

Procedimiento de extracciones: las muestras de plasma (0,25-0,5 ml) se diluyen con agua hasta 1 ml y se añaden 60 pmol (100 µL) de patrón interno (-)-OSU6241. El pH se ajustó a 11 por adición de 25 µL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. Después de mezclado, las muestras se extraen con 4 ml de diclorometano agitando durante 20 minutos. La capa orgánica después de centrifugación se transfiere a un tubo más pequeño y se evapora hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disuelve luego en 120 µL de fase móvil (ácido acético (0,03%):acetonitrilo, 95:5) para análisis de CL-EM (10 µL inyectados). El ion selectivo (MH<sup>+</sup>) se monitoriza para cada ejemplo y MH<sup>+</sup> 296 para (-)-OSU6241 ((3-[3-(etilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina).

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

### 15 **Ensayo in vitro: Estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata**

Se aíslan microsomas de hígado de rata como ha sido descrito por Förlin [Förlin L: *Tox Appl Pharm.* 54 (3) 420-430, **1980**], con modificaciones menores, por ejemplo, se añaden 3 ml/g de hígado a un tampón Na/K\*PO<sub>4</sub> 0,1 M con KCl 0,15 M, pH 7,4, (tampón 1) antes de la homogeneización, el homogeneizado se centrifuga durante 20 minutos en lugar de 15, el líquido sobrenadante se ultracentrifuga a 100.000 g en lugar de a 105.000 g y el sedimento de la ultracentrifugación se vuelve a poner en suspensión en 1 ml/g de hígado de 20% v/v de glicerol al 87% en el tampón 1.

Se mezclan 1 µL de sustancia de ensayo de 0,2 o 1 mM diluida en agua y 10 µL de 20 mg/ml de microsoma de hígado de rata con 149 µL de tampón 1 a 37°C y la reacción se inicia por adición de 40 µL de 4,1 mg/ml de NADPH. Después de una incubación de 0 o 15 minutos a 37°C en un bloque de calentamiento (LAB-LINE, MULTI-BLOK Heater o lab4you, TS-100 Termo agitador a 700 rpm) la reacción se detiene por adición de 100 µL de acetonitrilo puro. A continuación se elimina la precipitación de proteínas rechazando el sedimento después de centrifugación a 10.000 g durante 10 minutos (Heraeus, Biofuge fresco) en 4°C. El compuesto de ensayo se analiza utilizando HPLC-EM (Hewlett-Packard 1100MSD Series) con una columna Zorbax SB-C18 (2,1 x 150 mm, 5 µm) usando ácido fórmico al 0,03% y acetonitrilo como fase móvil (gradiente) o una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 (3 x 75 mm, 3,5 µm) usando ácido acético al 0,03% y acetonitrilo como fase móvil (gradiente). El recambio a los 15 minutos se calcula como la fracción de compuesto de ensayo eliminada después de 15 minutos, expresada en porcentaje de niveles a 0 minutos, es decir, 100 x [concentración de compuesto de ensayo a 0 min - concentración a 15 min]/concentración a 0 min.

La preparación de microsomas de hígado se realiza como ha sido descrito por Förlin [Förlin L: *Tox Appl Pharm.* 54 (3) 420-430, **1980**]. Los protocolos para la incubación con microsomas de hígado han sido descritos por Crespi et Stresser [Crespi C L, DM Stresser *J. Pharm.Tox. Meth.* 44, 325-331, **2000**] y Renwick et al [Renwick AB et al; *Xenobiotica* 2001, 31 (4), 187-204].

### **Microdiálisis**

Para los experimentos se usan ratas macho Sprague-Dawley con un peso de 220-320 g. Antes del experimento los animales son alojados en grupo, cinco animales en cada jaula, con libre acceso a agua y comida. Los animales se alojan al menos una semana después de la llegada antes de la cirugía y el uso en los experimentos. Cada rata se utiliza sólo una vez para microdiálisis.

Los autores de la presente invención usaron una versión modificada de Waters et al. [Waters et al.; *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 1994, 98 (1), 39-55] de la sonda en forma de I como ha sido descrita por Santiago and Westerink [Santiago M, Westerink BHC; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1990, 342, 407-414]. La membrana de diálisis que utilizaron es el copolímero de poliácilonitrilo/metaliilsulfonato de sodio AN69 (HOSPAL; d.o./i.d. 310/220 µm: Gambro, Lund, Suecia). En el cuerpo estriado dorsal se utilizaron sondas con una longitud expuesta de 3 mm de membrana de diálisis y en la corteza prefrontal la longitud correspondiente es 2,5 mm. Las ratas son operadas con anestesia por inhalación de isoflurano mientras están montadas en un instrumento estereotáxico Kopf. Las coordenadas se calculan con relación al bregma; cuerpo estriado dorsal AP +1, ML ± 2,6, DV -6,3; corteza Pf, AP +3,2, 8° ML ± 1,2, DV -4,0 de acuerdo con Paxinos and Watson [Paxinos G, Watson C: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*; New York, Academic Press 1986]. La sonda de diálisis se coloca en un orificio de trépano bajo guía estereotáxica y se cementa con cemento dental de fosfatina.

Las ratas se alojan individualmente en jaulas durante 48 horas antes de los experimentos de diálisis, dejándolas que se recuperen de la cirugía y minimizando el riesgo de interacciones de los fármacos con la anestesia durante los siguientes experimentos. Durante este período las ratas tienen libre acceso a comida y agua. El día del experimento,

las ratas se conectan a una bomba de microperfusión a través de una cabeza de sonda y se devuelven a la jaula en la que pueden moverse libremente dentro de su confinamiento. El medio de perfusión es una solución de Ringer que contiene en mmol/L: NaCl, 140; CaCl<sub>2</sub>, 1,2; KCl, 3,0; MgCl<sub>2</sub>, 1,0 y ácido ascórbico, 0,04 de acuerdo con *Moghaddam and Bunney* [*Moghaddam B, Bunney BS; J. Neurochem.* 1989, 53, 652-654]. La bomba se ajusta a una velocidad de perfusión de 2 µL/min y se recogen muestras de 40 µL cada 20 minutos.

Cada muestra se analiza en dos sistemas de HPLC. En un autoinyector (CMA 200) con una válvula de 10 puertos (Valco C10WE), que contiene dos bucles de muestra en serie (4 µL y 20 µL), se carga cada muestra de dializado de cerebro en ambos bucles simultáneamente. En la inyección se introduce la muestra de 20 µL en un sistema de conmutación de columnas (fase inversa combinada con apareamiento iónico en fase inversa) para la determinación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), normetanofrina (NM), 3-metoxitiramina (3-MT) y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), mientras que la muestra de 4 µL se introduce en una columna en fase inversa para la cromatografía de los metabolitos ácidos de monoamina: ácido 3,4-di-hidroxifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Las corrientes generadas por los dos detectores de la CE se convierten en datos digitales y se evalúan utilizando el programa informático Chromeleon (Dionex) en un PC. El tiempo de recambio de la muestra en el método es 4,5 minutos y normalmente se analizan simultáneamente en el sistema dos experimentos paralelos. Después del experimento, las ratas se desacoplan de la bomba de perfusión y son decapitadas. Se extraen rápidamente sus cerebros y se fijan en solución de Neo-fix (Kebo-lab, Suecia) para inspección posterior de la localización de la sonda. El Comité de ética animal de Gotemburgo, Suecia, aprobó los procedimientos aplicados en estos experimentos.

## 20 PCR

El RNA total se prepara por el método de isotiocianato de guanidina descrito por *Chomczynski & Sacchi* [*Chomczynski P & Sacchi N; Anal. Biochem.* 1987, 162, 156-159]. Los sedimentos de RNA se disuelven en agua MQ y se conservan a -80°C. La concentración de la muestra se determinó espectrofotométricamente por un NanoDrop ND-1000. Se midieron un número indicador de la calidad y un número de integridad de r-RNA con un Experion (Bio-Rad) en muestras aleatorias.

La transcripción inversa se realizó usando un kit SuperScript III (Invitrogen). Se transcribió de forma inversa 1 µg de RNA total con 5 µL 2 x mezcla de reacción a temperatura ambiente (RT), 1 µL de mezcla de enzimas a RT, se ajustó el volumen a 10 µL con agua tratada con DEPC. Se añadió 1 U de RNasa H de *E. coli*. Se diluyó cDNA 40 veces y se conservó a -20°C.

Para las mediciones de la PCR en tiempo real, se amplificaron 0,7 µL de la mezcla de reacción de cDNA en 25 µL de una mezcla de reacción de que contenía 1 x tampón de PCR, dNTP 0,2 mM, MgCl<sub>2</sub> 3,7 mM, verde SYBR 0,15 mM, 0,4 µM de cada cebador y 1 U de DNA-polimerasa JumpStart Taq. Se midió la PCR en tiempo real en CFX96 (Biorad) usando los siguientes ajustes para todos los genes, pre-incubación de 60 segundos a 95°C, seguido por 40 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 10 segundos, asociación a 56°C durante 10 segundos y alargamiento a 72°C durante 10 segundos.

Las secuencias de los cebadores fueron las siguientes:

### Hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HPRT) (Número de acceso AF001282)

Sentido: 5'-GGC CAG ACT TGT TGG ATT TG-3'

Antisentido: 5'-CCG CTG TCT TTT AGG CTT TG-3'

### Ciclofilina A (Número de acceso M19533)

Sentido: 5'-GTC TCT TTT CGC CGC TTG CT-3'

Antisentido: 5'-TCT GCT GTC TTT GGA ACT TTG TCT G-3'

### Gen (Arc) regulado por actividad (Número de acceso U19866)

Sentido: 5'- GTC CCA GAT CCA GAA CCA CA-3'

Antisentido: 5'- CCT CCT CAG CGT CCA CAT AC-3'

Se cuantificaron las cantidades iniciales de DNA por una curva patrón construida para cada gen usando 6 diluciones 4 veces en serie de los productos de la PCR purificados. Los productos de la PCR correctos se confirmaron por electroforesis en gel de agarosa (2%). Los productos de la PCR se purificaron con el kit de purificación de PCR de Qiagen (Valencia, CA, USA). Todos los genes se secuenciaron en MWG, Alemania y habitualmente por análisis de la curva de fusión.

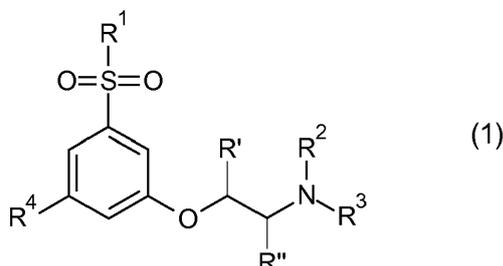
## ES 2 566 634 T3

Las cantidades del gen Arc se normalizaron utilizando la media geométrica de las cantidades de los dos genes constitutivos evaluados (HPRT y ciclofilina A).

- 5 El valor de la  $DE_{50}$  para el aumento de Arc en el cuerpo estriado se calcula por ajuste de curvas. La evaluación se basa en 20 animales en el intervalo de dosis 0, 11, 33 y 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. en un solo experimento. Los niveles de Arc se normalizan para controlar y ajustar por minimización de mínimos cuadrados a la función "Fin-(Fin-Control)/(1+(dosis/ $DE_{50}$ )<sup>Pendiente</sup>)". Los cuatro parámetros (Control, Fin,  $DE_{50}$  y Pendiente) se ajustan con las restricciones:  $DE_{50} > 0$ ,  $0,5 < \text{Pendiente} < 3$ ,  $300 < \text{Fin} < 600\%$  de control. Para estimar los niveles de confianza para los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con un peso cuadrado aleatorio distribuido uniformemente (0 a 1) para cada valor de medición. Los intervalos de  $DE_{50}$  presentados abarcan el 95% de estos valores.
- 10 Se evalúa el valor de la  $DE_{50}$  para el aumento de Arc en la corteza (prefrontal) para que sea claramente inferior a la dosis más baja.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de fenoxi-etil-amina de Fórmula 1:



5 un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R<sup>1</sup> representa CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-trifluorobutilo; y

10 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> representa F o Cl; y

R' y R'' representan independientemente hidrógeno o metilo.

15 2. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con la reivindicación 1, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> representa CH<sub>3</sub>.

20 3. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

4. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y CH<sub>3</sub>.

25 5. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman juntos CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>.

6. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>4</sup> representa F.

30 7. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R' y R'' representan independientemente hidrógeno.

8. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]propan-1-amina;
- 35 • N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]butan-1-amina;
- N-etil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)etanamina;
- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]-N-metil-propan-1-amina;
- N-[2-(3-cloro-5-metilsulfonil-fenoxi)etil]propan-1-amina;

- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-2-amina;
- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclopentamina;
- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]-2-metil-butan-2-amina;
- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]ciclobutamina;
- 5 • N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-2-amina;
- 1-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]piperidina;
- N,N-dietil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina;
- N-1,1-di-deuterio-propil-[2-(3-fluoro-5-metanosulfonyl-fenoxi)-etil]-amina;
- N-(ciclopropilmetil)-N-[2-(3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenoxi)etil]amina;
- 10 • N-[2-(3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenoxi)etil]-N-isobutilamina;
- 1-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]azetidina;
- 1-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)-N-propil-propan-2-amina; o
- 2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)-N-propil-propan-1-amina;
- 15 • un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]propan-1-amina;
- N-[2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etil]butan-1-amina;
- N-etil-2-(3-fluoro-5-metilsulfonyl-fenoxi)etanamina
- 20 • o uno de sus N-óxidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El derivado de fenoxi-etil-amina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de fenoxi-etil-amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. El derivado de fenoxi-etil-amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento.

13. Un derivado de fenoxi-etil-amina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, un estereoisómero o una mezcla de sus estereoisómeros o uno de sus N-óxidos o uno de sus análogos total o parcialmente deuterado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o un trastorno o una afección de un mamífero, incluyendo un ser humano, cuya enfermedad, trastorno o afección es sensible a la modulación de la función dopaminérgica en el sistema nervioso central.

14. Un derivado de fenoxi-etil-amina para uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por drogas, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesiva-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastornos del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, cefalea, dolores en afecciones caracterizadas por el aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias inducidas por L-DOPA, discinesias tardía, distonía, demencia con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido por drogas, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastorno relacionado con la enfermedad de Alzheimer.

15. Un derivado de fenoxi-etil-amina para uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo de esquizofrenia, discinesias inducidas por L-DOPA y enfermedad de Huntington.