

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 160**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4535** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2008 PCT/US2008/069428**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2009 WO09012082**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2008 E 08781509 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2175850**

54 Título: **Tratamiento de la ansiedad**

30 Prioridad:

**17.07.2007 US 950144 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2017**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 DUPONT DRIVE  
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DONELLO, JOHN, E. y  
LUHRS, LAUREN, M., B.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

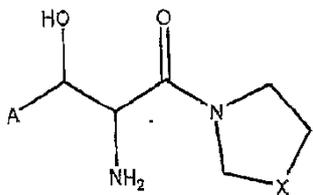
ES 2 621 160 T3

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**

## Tratamiento de la ansiedad

- 5 Se divulga en la presente memoria un uso en un procedimiento de tratamiento de la ansiedad asociada a trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, un trastorno fóbico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno mixto ansioso depresivo mediante la administración a un paciente necesitado de dicho tratamiento de un compuesto que tiene la fórmula siguiente:



10

donde X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

- 15 A es arilo o heteroarilo que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos seleccionados de entre el grupo consistente en N, S y O, donde A tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

20

Ansiedad

- 25 "Ansiedad" hace referencia a un estado emocional de aprensión u otra inquietud que es angustiante o desagradable de otra forma para una persona. Es el rasgo principal de diversos trastornos de ansiedad, incluyendo por ejemplo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastornos fóbicos y trastornos de estrés. La ansiedad puede aparecer también de forma comórbida con otros trastornos mentales tales como trastorno mixto ansioso depresivo, o puede ser un síntoma de ellos, tal como en síndrome disfórico premenstrual. La ansiedad puede aparecer también de forma comórbida con afecciones distintas de trastornos mentales, tales como con enfermedad de Alzheimer o fibromialgia, por ejemplo.

- 30 El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por una ansiedad excesiva, a menudo con poca provocación. La ansiedad tiene a menudo más de un objetivo (por ejemplo, finanzas y salud) y cambia con el tiempo. A menudo está acompañada por uno o más síntomas físicos tales como fatiga, cefaleas, tensión muscular, dolores musculares, dificultad al tragar, temblor, tics, irritabilidad, sudoración, sofocos, inquietud y dificultad para concentrarse.

- 35 El trastorno obsesivo-compulsivo se caracteriza por ideas (tales como miedo de la contaminación, miedo a volar) o impulsos intrusivos (tales como infligir daño a otros) o una compulsión a efectuar ciertos comportamientos para reducir la ansiedad provocada por dichas ideas de impulsos. Las compulsiones implican a menudo un comportamiento repetitivo, tal como lavarse las manos repetidamente, contar o pronunciar una cierta frase y pueden ser observables por otros o no.

- 40 Un ataque de pánico se caracteriza por un episodio intenso, a menudo espontáneo, de ansiedad acompañado por uno o más síntomas cognitivos o somáticos. Los síntomas cognitivos incluyen miedo a morir, miedo de volverse loco o perder el control, sentimientos de irrealidad, extrañeza o desapego por el ambiente. Los síntomas somáticos incluyen dolor o malestar torácico, mareos, desfallecimiento, sensación de ahogo, sonrojos o escalofríos, náuseas o malestar abdominal, sensaciones de entumecimiento u hormigueo, palpitaciones o pulso cardiaco acelerado, sensaciones de falta de aliento o asfixia, sudoración y temblores o sacudidas. Los ataques de pánico pueden aparecer espontáneamente, o pueden aparecer relacionados con otros trastornos de ansiedad; una persona con claustrofobia, por ejemplo, puede experimentar un ataque de pánico al entrar en un ascensor. El trastorno de pánico aparece cuando una persona padece repetidamente ataques de pánico.

- 45 Los trastornos fóbicos se caracterizan por miedos intensos e irracionales a ciertas situaciones u objetos, a menudo acompañados de evitación de la causa del miedo. Hay dos tipos: generales y específicos. Las fobias generales comprenden agorafobia y fobia social. La agorafobia es el miedo de resultar atrapado en una situación o lugar sin escape o ayuda; por ejemplo, una persona puede temer sentarse en un cine o subir a un autobús. La fobia social es

55

el miedo provocado por ciertas situaciones sociales. Los individuos con esta fobia a menudo temen la vergüenza u humillación resultantes si no actúan de modo satisfactorio, y pueden temer que los síntomas de la ansiedad: sudoración, rubor, temblor de voz, etc. resulten evidentes, conduciendo a una vergüenza y humillación adicionales.

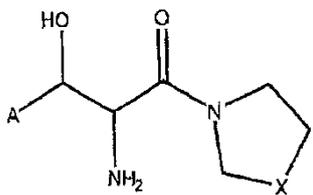
- 5 En fobias específicas, la fuente del miedo es un objeto específico, tal como animales (zoofobia), tormentas (astrafobia y brontofobia) o sangre (hemofobia); o la fuente es una situación específica, tal como exponerse a alturas (acrofobia) o lugares cerrados (claustrofobia).

10 Los trastornos de estrés se dividen generalmente en tipos, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés postraumático. El trastorno de estrés agudo es el resultado de presenciar o experimentar un evento traumático; los síntomas incluyen recuerdos recurrentes del evento, excitación aumentada, desapego emocional y/o amnesia, entre otros. El trastorno de estrés agudo es de corta duración, habitualmente cuatro semanas o menos. Una duración mayor de los síntomas indica a menudo trastorno de estrés postraumático. El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por recuerdos recurrentes, frecuentes y no deseados de un evento traumático, pesadillas, sentimientos de depresión o culpa y desapego emocional.

20 Los trastornos descritos aquí pueden interferir con la actividad de una persona. Pero no tienen por qué; los compuestos de la invención pueden usarse para tratar la ansiedad incluso si no es grave. Una persona con ataques de pánico ocasionales, por ejemplo, puede tratarse con los compuestos de la invención aunque la persona pueda no tener trastorno de pánico; la persona no tiene que esperar a padecer ataques de pánico repetidos o estar incapacitada por ellos antes de empezar el tratamiento con los compuestos de la presente invención. De forma similar, un paciente que padezca una forma leve de trastorno de estrés agudo puede tratarse con los compuestos de la invención; no tiene que esperar a que el trastorno agudo progrese a trastorno de estrés postraumático. Lo único que importa es que una persona en busca de tratamiento para la ansiedad encuentre la ansiedad desagradable y desee aliviarla y/o prevenir su aparición.

#### Compuestos de la invención

La invención comprende administrar a un paciente compuestos de la siguiente fórmula:



donde X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

- 35 A es arilo o es heteroarilo que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos seleccionados de entre el grupo consistente en N, S y O, donde A tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno.

40 "Ariilo", como se usa aquí, significa cualquier anillo o sistema de anillo que contenga al menos un anillo aromático.

"Heteroarilo", como se usa aquí, significa un anillo aromático en que 0, 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo son N, S u O; esto incluye, por ejemplo, piridinilo, tienilo y furilo.

- 45 Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes que tienen las limitaciones definidas aquí incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

hidrocarbilo, lo que significa un resto que consiste solo en carbono e hidrógeno, incluyendo pero sin limitación

- 50 a. alquilo, lo que significa hidrocarbilo que no tiene enlaces dobles ni triples incluyendo, pero sin limitación
- i) alquilo lineal, p.ej. metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc.,
  - ii) alquilo ramificado, p.ej. isopropilo, *tert*-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados, etc.,
  - iii) cicloalquilo, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc., que pueden estar opcionalmente fusionados con otro sustituyente cicloalquilo o fenilo;
- 55

iv) combinaciones de lineal, ramificado y/o cicloalquilo;

b. alqueno, p.ej., hidrocarbilo que tiene uno o más dobles enlaces, incluyendo lineal, ramificado o cicloalqueno;

5 c. alquino, p.ej., hidrocarbilo que tiene uno o más triples enlaces, incluyendo lineal o ramificado (alquino);

d. combinaciones de alquilo, alqueno y/o alquino;

10 alquil-CN, tal como  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$ ;  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$  y similares; hidroxialquilo, es decir, alquil-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;  
 sustituyentes de éter, incluyendo  $-\text{O}$ -alquilo, alquil-O-alquilo y similares; hidroxialquiléter tal como  $-\text{COOH}$ , sustituyente de tioalquilo y tioéter, incluyendo  $-\text{S}$ -alquilo, alquil-S-alquilo y similares;  
 sustituyentes de amina, incluyendo  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ -alquilo,  $-\text{N}$ -alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> (es decir, alquilo<sup>1</sup> y alquilo<sup>2</sup> son iguales o diferentes y ambos están enlazados con N), alquil- $\text{NH}_2$ , alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> y similares;  
 15 aminoalquilo, lo que significa alquilamina tal como aminometilo ( $-\text{CH}_2$ -amina), aminoetilo y similares, sustituyentes de éster, incluyendo  $-\text{CO}_2$ -alquilo,  $-\text{CO}_2$ -fenilo, etc.;  
 otros sustituyentes de carbonilo, incluyendo aldehídos; cetonas tales como acilo (es decir



20 ) y similares; en particular se contemplan sustituyentes acetilo, propionilo y benzoilo; fenilo y fenilo sustituido; los fenilo y fenilo sustituido mismos pueden estar opcionalmente fusionados con otro sustituyente de fenilo o cicloalquilo;  
 fluorocarburos e hidrofurocarburos tales como  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , etc.;

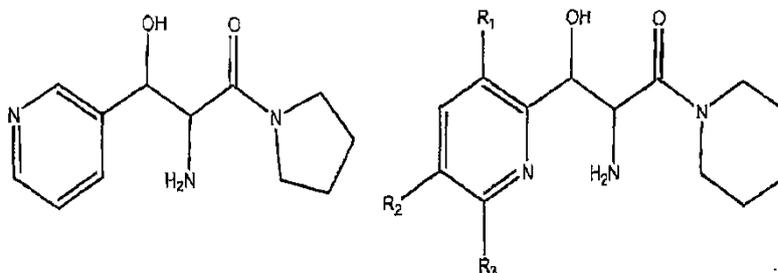
25  $-\text{CN}$ ; y  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , o  $-\text{I}$ .

También son posibles combinaciones de los sustituyentes anteriores, sometidas a las limitaciones definidas.

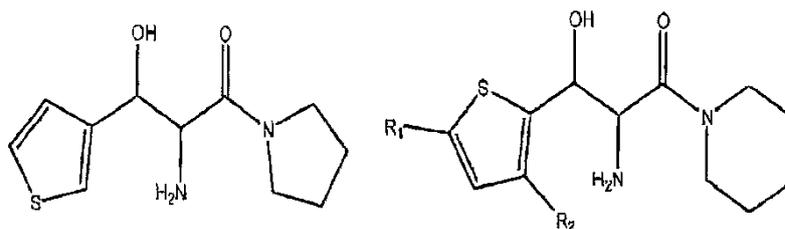
30 Los sustituyentes pueden ser suficientemente estables para almacenarse en un frasco a temperatura ambiente bajo atmósfera normal durante al menos 12 horas, o suficientemente estables para ser útiles con cualquier fin divulgado en la presente memoria.

35 Si un sustituyente es una sal, por ejemplo de un ácido carboxílico o una amina, el contraión de dicha sal, es decir, el ion que está unido no covalentemente al resto de la molécula, no cuenta con fines del número de átomos pesados en un sustituyente. Por tanto, por ejemplo, la sal  $-\text{CO}_2\text{-Na}^+$  es un sustituyente estable consistente en 3 átomos pesados, es decir, el sodio no cuenta. En otro ejemplo, la sal  $-\text{NH}(\text{Me})_2^+\text{Cl}^-$  es un sustituyente estable consistente en 3 átomos pesados, es decir, el cloro no cuenta.

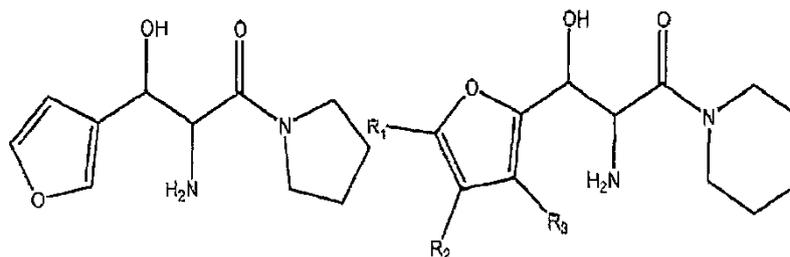
40 En una realización, A es piridinilo, lo que significa que se contemplan compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1, R2 y R3 son sustituyentes como se definen en la presente memoria:



45 En otra realización, A es tienilo, lo que significa que se contemplan compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1 y R2 son sustituyentes como definen en la presente memoria:



5 En otra realización, A es furilo, lo que significa que se contemplan compuestos de estructuras tales como las mostradas a continuación. En estas estructuras, R1, R2 y R3 son sustituyentes como se definen en la presente memoria:



10 En una realización, cada sustituyente es independientemente alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

En otra realización, A no está sustituido o tiene un sustituyente isopropilo.

En otra realización, cada sustituyente de B es -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>.

15 En otra realización, A es piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo o pirazinilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes.

20 A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto incluye sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, tautómeros, formas sólidas alternativas y complejos no covalentes de una entidad química de la estructura o nombre químico representados.

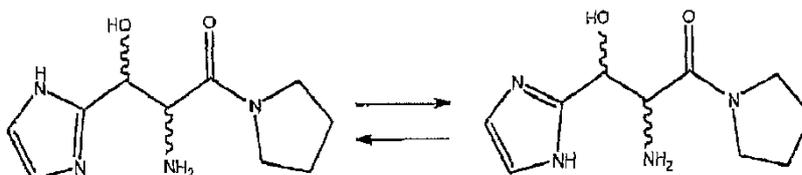
25 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable hace referencia también a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tales como un ácido o base conjugado, asociadas con uno o más de los correspondientes contraiones. Las sales pueden formarse a partir de o incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (p.ej., ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (p.ej. aminas) o ambos (p.ej., iones dipolares).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivar de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion monovalente o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden estar elaboradas con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono-, di- y trialquilaminas o etanolaminas. Las sales pueden estar formadas también con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico u otro ácido farmacéuticamente aceptable puede formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

35 Un profármaco es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración. Sin pretender limitar el alcance de la invención, la conversión puede aparecer mediante hidrólisis de un grupo éster u algún otro grupo biológicamente lábil. Generalmente, pero no de forma necesaria, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el que se convierte. Se contemplan específicamente los profármacos de éster de los compuestos divulgados en la presente memoria. Un éster puede derivar de un ácido carboxílico de C1 (es decir, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o un éster puede derivar de un grupo funcional ácido carboxílico en otra parte de la molécula, tal como en un anillo de

fenilo. Sin pretender ser limitante, un éster puede ser un éster alquílico, un éster arílico o un éster heteroarílico. El término alquilo tiene el significado entendido generalmente por los especialistas en la materia y hace referencia a restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Los ésteres alquílicos C1-6 son particularmente útiles, donde la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y combinaciones de los mismos que tienen 1-6 átomos de carbono, etc.

Los tautómeros son isómeros que están en equilibrio rápido entre sí. A menudo, pero no necesariamente, incluyen una transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ion hidruro. Por ejemplo, las estructuras de la presente memoria pretenden incluir, pero sin limitación, las formas tautoméricas mostradas a continuación:



A menos que se represente explícitamente la estereoquímica, una estructura incluye cualquier posible estereoisómero, tanto puro como en cualquier mezcla posible.

Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de la práctica de los procedimientos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, clases diferentes de formas sólidas amorfas, vidrios y similares.

Los complejos no covalentes son complejos que pueden formarse entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican una interacción de enlace covalente entre el compuesto y la especie química adicional. Pueden tener o no una relación específica entre el compuesto y la especie química adicional. Los ejemplos podrían incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga y similares.

Se describen procedimientos para producir los compuestos de la invención, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. n° 60/647.271.

Las composiciones útiles en el procedimiento de la invención pueden incluir además un excipiente. Dicho excipiente puede ser un vehículo o un diluyente; este se mezcla habitualmente con el compuesto activo, o se permite diluir o encerrar el compuesto activo. Si es un diluyente, el vehículo puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como excipiente o vehículo para el compuesto activo. Las formulaciones pueden incluir también agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes y/o agentes aromatizantes.

### Tratamiento médico

Los compuestos descritos aquí pueden usarse para tratar un paciente que padece ansiedad asociada a trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, un trastorno fóbico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno mixto ansioso depresivo.

“Tratar”, como se usa aquí, significa tratar médicamente. Incluye, por ejemplo, administrar un compuesto de la invención para prevenir el inicio de ansiedad, aliviar su gravedad y prevenir su recurrencia.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades farmacéuticamente efectivas. Dichas cantidades son normalmente la dosis mínima necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado; en el tratamiento de la ansiedad, esta cantidad sería aproximadamente la necesaria para eliminar la ansiedad o reducirla a niveles tolerables. Dichas cantidades son generalmente efectivas para prevenir la ansiedad, también, aunque pueden usarse también cantidades menores con este fin. Para adultos humanos, las cantidades efectivas estarán generalmente en el intervalo de 0,1-5.000 mg/día, pero más preferiblemente en el intervalo de 1 a 3.000 mg/día, 10 mg a 500 mg/día, 500 a 1.000 mg/día, 1.000 a 1.500 mg/día, 1.500 a 2.000 mg/día, 2.000 a 2.500 mg/día o 2.500 a 3.000 mg/día. La cantidad real de compuesto para administrar en cualquier caso dado estará determinado por un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la ansiedad, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente y la vía de administración.

Los compuestos son útiles en el tratamiento de ansiedad en un mamífero, particularmente un ser humano.

5 Puede procurarse al paciente el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, tal como un comprimido, líquido, cápsulas, polvo y similar. Pueden ser deseables o necesarias otras vías, particularmente si el paciente padece náuseas. Dichas otras vías pueden incluir, por ejemplo, los modos de suministro transdérmico, intraperitoneal, parenteral, subcutáneo, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenoso e intrarrectal.

### EJEMPLOS

#### 10 *Prueba del laberinto elevado en cruz*

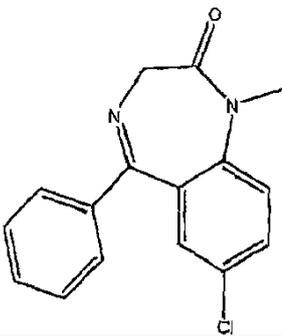
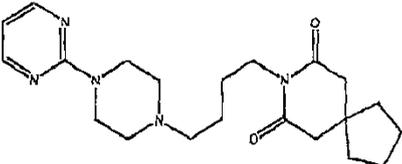
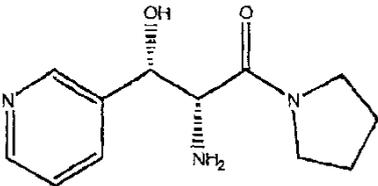
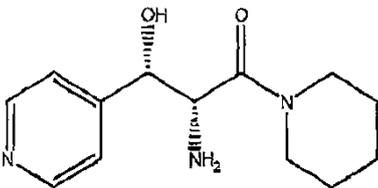
15 El laberinto elevado en cruz (EPM) explota la respuesta de ansiedad instintiva de los roedores en ambientes abiertos, y su consiguiente tendencia a evitar dichos ambientes. Se realiza la prueba de ratones en un laberinto de plástico blanco opaco que tiene la forma de un signo más. El laberinto está situado en una mesa a aproximadamente 40 pulgadas del suelo y es él mismo de 40 cm de alto. Los cuatro brazos del laberinto son de igual longitud, de 30,5 cm cada uno. La porción central del laberinto es un cuadrado de 5 cm. Dos brazos (norte/sur) del laberinto tienen paredes de 15,25 cm de alto que rodean todo el brazo, excepto la porción central del "más". Los otros dos (este/oeste) están abiertos, con solo un reborde de 0,3 cm que rodea el borde, proporcionando un precipicio visual en los tres lados expuestos. Cada brazo es de 5 cm de ancho.

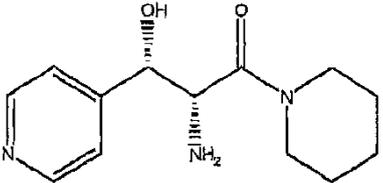
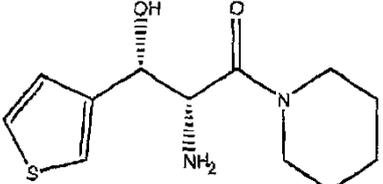
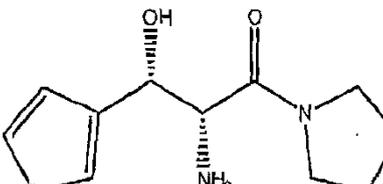
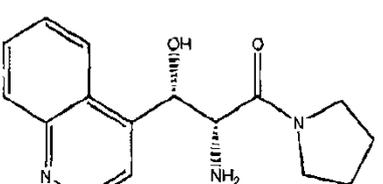
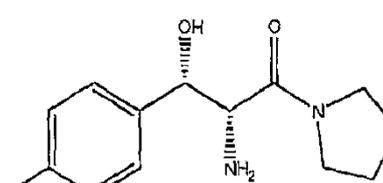
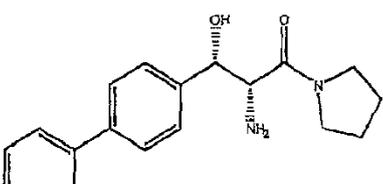
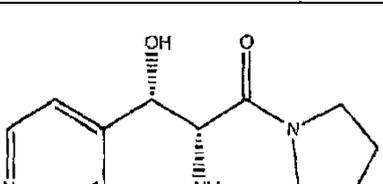
20 Se realiza la prueba de EPM durante 60 minutos después de administración intraperitoneal (i.p.) o por sonda nasogástrica (p.o.) del compuesto de prueba. Para administración i.p., se formulan los compuestos en H<sub>2</sub>O y se procuran en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal mediante inyección en la cavidad intraperitoneal. Para administración p.o., se formulan los compuestos en H<sub>2</sub>O y se procuran en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal usando una aguja de sonda de calibre 25 de 1,5 pulgadas que se inserta lentamente a través del esófago en el estómago.

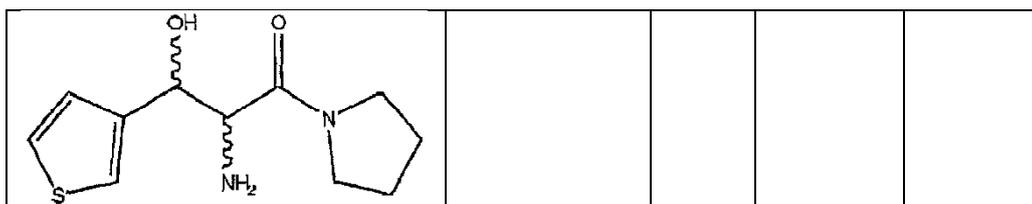
30 La prueba dura cinco minutos. El animal se dispone en el centro del laberinto enfrentado a un brazo cerrado y se deja explorar libremente el laberinto durante los 5 minutos. Se cuenta el número de entradas en los brazos abiertos y cerrados, así como el tiempo (en segundos) pasado en los brazos abiertos. Esta última variable (tiempo en brazos abiertos) se usa habitualmente como variable dependiente primaria en esta tarea, y es la variable presentada en la Tabla 1. Los animales de control (tratados con vehículo) habitualmente no hacen más de 1-3 entradas en los brazos abiertos, y pasan entre 10-20 segundos en total en estos brazos. Los compuestos ansiolíticos, tales como diazepam o buspirona, aumentan el número de entradas en los brazos abiertos y el tiempo pasado en los brazos abiertos.

35 Estos datos se presentan también en la Tabla 1 siguiente como datos de control positivo.

Tabla 1 – Efectos de los compuestos de la invención en el laberinto elevado en cruz. Se administraron los compuestos por vía intraperitoneal excepto para aquellos compuestos marcados con asteriscos, que se administraron por vía oral (la última dosis de vehículo y los compuestos C, H e I)

COMPUESTO	TRATAMIENTO	DOSIS	TIEMPO DESPUÉS DE LA DOSIS (MIN)	TIEMPO EN ABIERTO (S)
ddH <sub>2</sub> O	Vehículo	0	60	10,7 ± 5,1
ddH <sub>2</sub> O	Vehículo	0	60	24,65 ± 5,7
ddH <sub>2</sub> O	Vehículo	0	60	15,56 ± 3,6
ddH <sub>2</sub> O	Vehículo*	0	60	12,0 ± 3,0
	Diazepam	0,5	15	48,9 ± 11,3
	Diazepam	1	15	63,0 ± 6,8
	Diazepam	1,5	15	79,5 ± 11,0
	Diazepam	3	15	89,6 ± 34,5
	Buspirona	10	30	50,4 ± 5,2
	Compuesto A	10	60	96,41 ± 19,03
	Compuesto B	1	60	60,09 ± 9,17
	Compuesto B	10	60	39,52 ± 12,13

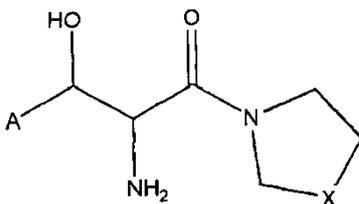
				
	Compuesto C*	10	60	71,2 ± 12,5
	Compuesto D	10	60	48,34 ± 15,6
	Compuesto E	10	60	47,44 ± 15,6
	Compuesto F	10	60	79,94 ± 18,22
	Compuesto G	10	60	70,97 ± 7,66
	Compuesto H*	10	60	62,4 ± 7,4
	Compuesto I*	10	60	86,3 ± 9,4



REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la ansiedad, donde el compuesto tiene la siguiente estructura:

5



donde X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

10 A es arilo o heteroarilo que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos seleccionados de entre el grupo consistente en N, S y O, donde A tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno, y

15 donde la ansiedad está asociada a trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, un trastorno fóbico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno mixto ansioso depresivo.

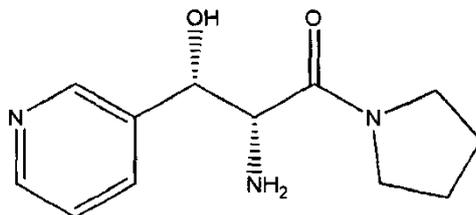
2. El uso de la reivindicación 1, donde A se selecciona de entre el grupo consistente en piridinilo, tienilo, furilo, quinolinilo, metilfenilo y bifenilo.

20

3. El uso de la reivindicación 2, donde A está no sustituido.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

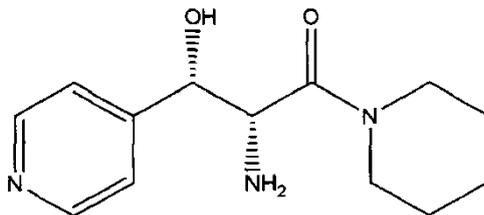
25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

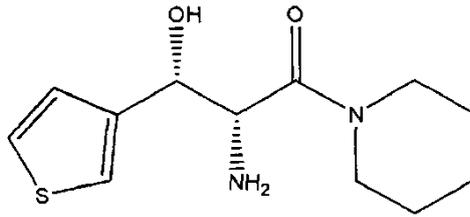
30



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

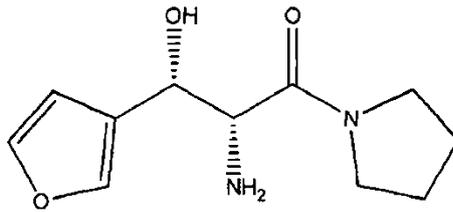
6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

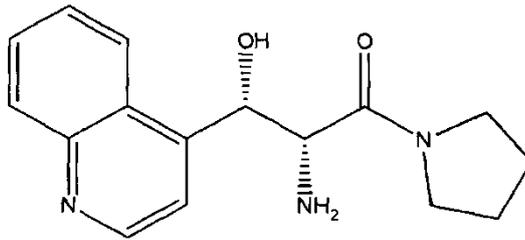
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

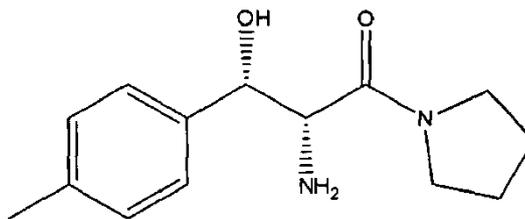
8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

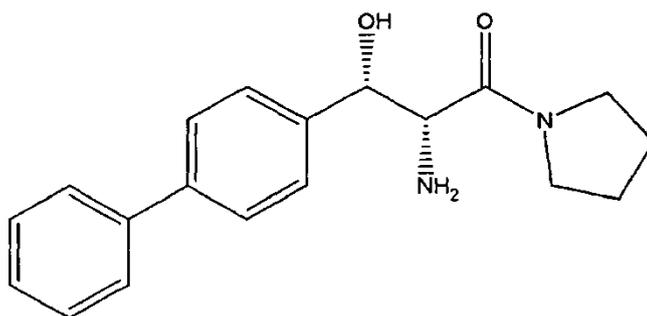


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

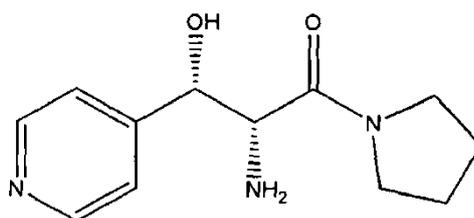
10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es

25



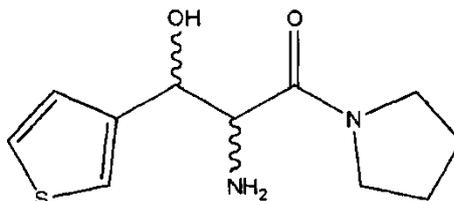
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



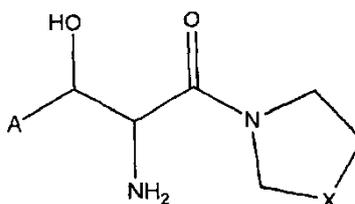
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento para tratar la ansiedad, donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



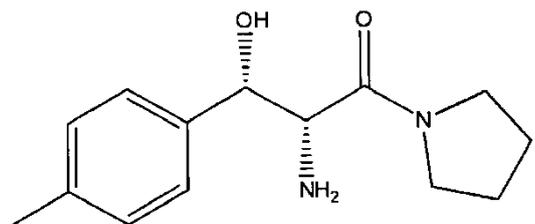
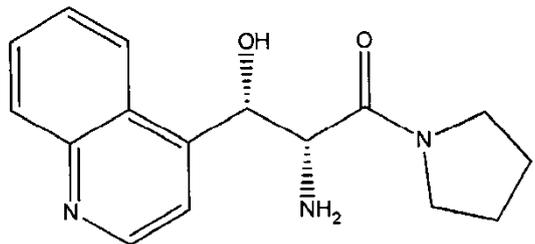
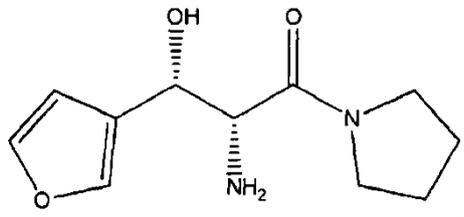
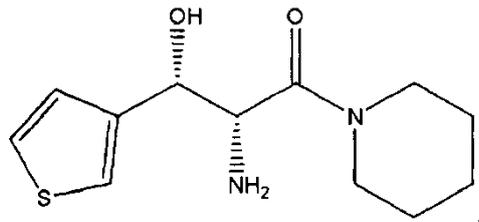
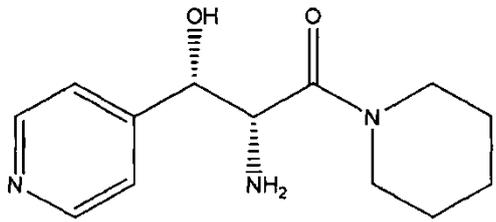
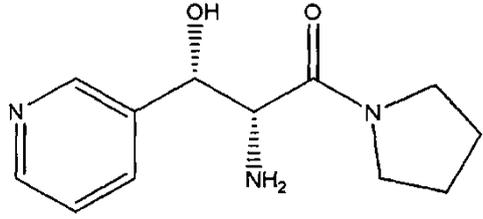
20 donde X es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>,

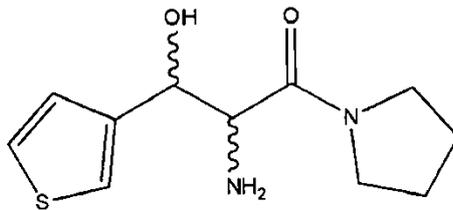
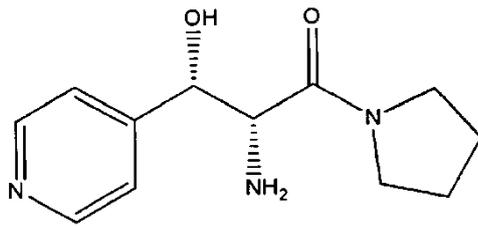
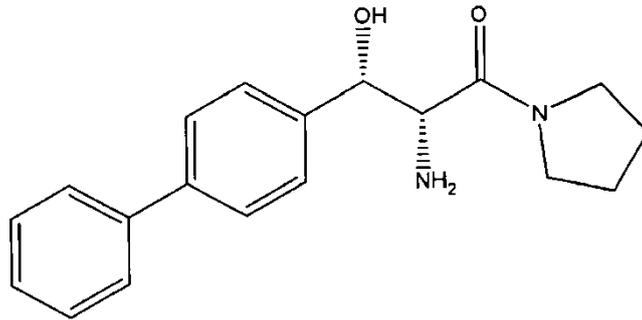
25 A es arilo o heteroarilo que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos seleccionados de entre el grupo consistente en N, S y O, donde A tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno, y

30 donde la ansiedad está asociada a trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno fóbico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático o trastorno mixto ansioso depresivo.

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de la reivindicación 13, donde A se selecciona del grupo consistente en piridinilo, tienilo, furilo, quinolinilo, metilfenilo y/o A no está sustituido.

5 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de cualquiera de las reivindicaciones 13-14, donde el compuesto se selecciona de entre





y