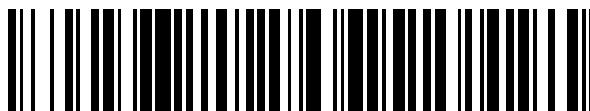


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 960**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 25/16</b>	(2006.01)	<b>C07C 233/18</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)	<b>C07C 217/48</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)	<b>C07C 271/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/267</b>	(2006.01)
<b>C07D 333/20</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/27</b>	(2006.01)
<b>C07D 339/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)
<b>C07H 15/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/62</b>	(2006.01)
<b>C07D 265/30</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/22</b>	(2006.01)		
<b>C07C 217/74</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077731**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096377**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13811569 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2945702**

54 Título: **Derivados de fenilaminoalquil éter hidroxialifático sustituidos**

30 Prioridad:

**21.12.2012 EP 12382527**

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

**05.07.2017**

73 Titular/es:

**PROUS INSTITUTE FOR BIOMEDICAL  
RESEARCH, S.A. (100.0%)  
Via Augusta 59, Desp. 706-707  
08006 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**PROUS, JOSEP R.;  
SERRADELL, NEUS;  
FLORES, RAMÓN;  
GARCÍA-DELGADO, NOEMÍ y  
CARBÓ BANÚS, MARCEL-LÍ**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 621 960 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilaminoalquil éter hidroxialifático sustituidos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de fenilaminoalquil éter hidroxialifático sustituidos y su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para promover la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria en enfermedades del sistema nervioso y trastornos del desarrollo, del comportamiento y mentales.

**Antecedentes de la invención**

10 La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso de responder a estímulos intrínsecos o extrínsecos reorganizando su estructura, función y conexiones. La neuroplasticidad es una de las áreas más importantes en la neurociencia actual. Se considera ampliamente que es un mecanismo celular subyacente al aprendizaje y la memoria (Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Cramer, S.C. *et al.* Brain. 2011; 134 (Pt. 6): 1591-609).

15 Se han observado cambios neuroplásticos en una gran variedad de enfermedades, tales como la enfermedad de Alzheimer; esclerosis lateral amiotrófica; síndrome de Angelman; síndrome de Asperger; trastornos autistas; trastorno bipolar; lesión cerebral; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; depresión; síndrome de Down; epilepsia; síndrome del X frágil; ataxia de Friedrich; demencia frontotemporal; degeneración lobular frontotemporal; enfermedad de Huntington; enfermedad de cuerpos de Lewy; esclerosis múltiple; atrofia sistémica múltiple; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Pick; trastornos de estrés postraumático; trastornos por priones; síndrome de Rett; esquizofrenia; atrofia muscular espinal y bulbar; lesiones de la médula espinal; ataxias espinocerebelosas; accidente cerebrovascular; parálisis supranuclear; esclerosis progresiva y tuberosa.

20 El desafío científico de aliviar el sufrimiento humano en estas enfermedades es enorme.

**Enfermedades neurodegenerativas**

El siglo XXI se enfrenta a una epidemia de enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson son altamente prevalentes en todo el mundo y tienen un gran impacto social y económico.

25 La Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health ha estimado la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en 26,6 millones de personas en todo el mundo, con 5,4 millones estimados solo en EE. UU. Para 2050, se espera que estas cifras se hayan elevado hasta 106 millones y 16 millones, respectivamente (Brookmeyer, R. *et al.* Alzheimers Dement 2007, 3(3): 186-91; Alzheimers Dement 2011, 7(2): 208-44. La enfermedad de Parkinson afecta a alrededor del 0,3 % de la población en general, con el 1 % de los mayores de 60 años de edad afectados y el 4-5 % de los  
30 mayores de 85 años de edad (Rao, S.S. *et al.* Am Fam Physician 2006, 74(12): 2046-54).

La enfermedad de Huntington tiene una prevalencia en todo el mundo de 5,7 por cada 100.000 habitantes (Pringsheim, T. *et al.* Mov Disord 2012, 27(9): 1083-91).

35 Los costes asociados con estas afecciones son muy altos. En 2010, el coste general de la demencia alcanzó los 604.000 millones de dólares estadounidenses (World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia; Alzheimer's Disease International, 2010) y es probable que el coste de la enfermedad de Alzheimer se eleve hasta 1,1 billones de dólares estadounidenses para 2050 (2011 Alzheimer's disease facts and figures; Alzheimer's Association, marzo de 2011). De forma similar, se estima que la enfermedad de Parkinson genera anualmente costes de aproximadamente 23 millones de dólares estadounidenses (Huse, D.M. *et al.* Mov Disord 2005, 20(11): 1449-54).

40 Dado el impacto social y económico de las enfermedades neurodegenerativas, se necesitan urgentemente tratamientos mejores, más eficaces. La Alzheimer's Association argumenta que de existir un tratamiento por descubrir que pudiera retrasar el inicio de la enfermedad en 5 años, el número de pacientes en EE. UU. con demencia disminuiría en cerca de 2 millones (Brookmeyer, R. *et al.* Am J Publ Health 1998, 88(9): 1337; Coley, N. *et al.* Epidemiol Rev 2008, 30: 35-66) dando lugar a un ahorro anual en costes de asistencia sanitaria de 50.000  
45 millones de dólares estadounidenses (Mount, C. y Downton, C. Nat Med 2006, 12(7): 780-4).

Se necesitan terapias farmacológicas para aumentar la neuroplasticidad a través de la manipulación molecular de diferentes rutas celulares y sinápticas, ya que actualmente se han conseguido únicamente beneficios modestos o pequeños en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

50 Por tanto, existe una necesidad de descubrir fármacos nuevos que puedan promover la neuroplasticidad en el contexto de enfermedades del sistema nervioso y trastornos del desarrollo, del comportamiento y mentales donde están asociadas con la enfermedad deficiencias cognitivas -en particular en el aprendizaje y la memoria.

El papel de la fitoterapia en el tratamiento de algunas de estas enfermedades ha quedado bien establecido, con pruebas clínicas para preparaciones fitoterapéuticas que usan plantas. Los autores de la invención han revisado

diferentes plantas y sus componentes como una fuente de agentes activos que pueden servir como guías y bases para el desarrollo de fármacos eficaces para una multitud de enfermedades del SNC, así como trastornos del desarrollo, del comportamiento y mentales.

5 El salidrósido es uno de los compuestos más potentes de la *Rhodiola rosea* L. Se conoce bien como un adaptógeno en la medicina tradicional china y se ha informado de que muestra diversas actividades farmacológicas, incluidas antioxidante (Prasad, D. *et al.* Mol Cell Biochem 2005, 275(1-2):1-6), antienvjecimiento (Mao, G.maoX. Biomed. Environ. Sci. 2010, 23(2): 161-6) y antifatiga (Darbinyan, V. Phytomedicine 2000, 7(5): 365-71). Muchos informes y revisiones revelan que el salidrósido presenta una actividad neuroprotectora potente (Zhang, L. Neurochem Int 2010, 57(5): 547-55; Li, Q.Y. *et al.* Neurosci Lett 2010, 481(3): 154-8. Yu, S. *et al.* Cell Mol. Neurobiol. 2008, 28(8): 1067-8). Los autores de la invención seleccionaron el tirosol, la aglicona del salidrósido, como un material de partida para diseñar compuestos nuevos para el tratamiento de trastornos neurológicos.

15 Después de intensas investigaciones, los presentes inventores descubrieron que los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad como promotores de la neuroplasticidad y son útiles en la potenciación de la consolidación de la memoria y el aprendizaje y en enfermedades del SNC y/o trastornos mentales asociados con deficiencias cognitivas. Adicionalmente, los compuestos muestran efectos pleiotrópicos que se pueden explicar de forma mecanística por sus acciones sobre diferentes dianas, es decir, la unión a receptores y la inhibición de enzimas. Estos efectos pueden permitir el uso de los compuestos en el tratamiento de una variedad de otras enfermedades, incluidos el dolor y la depresión. En particular, se ha mostrado que los compuestos de fórmula (I) son altamente activos en modelos animales de consolidación de la memoria después de una administración aguda, con efectos a largo plazo, así como en modelos de dolor y depresión. Sorprendentemente, estas características diferencian compuestos de fórmula (I) de los descritos en la bibliografía.

#### Breve descripción de las figuras

25 La Figura 1 muestra los niveles de p-ERK en el hipocampo de los ratones de prueba después de administración intraperitoneal del compuesto de ejemplo 2 a una dosis de 30 mg/kg comparados con un control en el que el nivel de los ratones de control se ha tomado como valor de referencia (fosforilación de p-ERK al 100 %).

La Figura 2 muestra los niveles de p-Akt en el hipocampo de ratones después de administración intraperitoneal del compuesto de ejemplo 2 a una dosis de 30 mg/kg comparados con un control en el que el nivel de los ratones de control se ha tomado como valor de referencia (fosforilación de p-Akt al 100 %).

30 La Figura 3 muestra los niveles de expresión de CREB y CREB fosforilado (pCREB) en líneas celulares SN56 y T48 después de incubación con BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y los compuestos de ejemplos 3 y 4 comparados con un control (CTR) en el que el nivel de expresión de los ratones de control se ha tomado como valor de referencia (100 %).

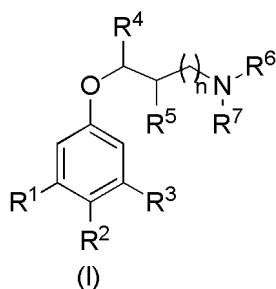
35 La Figura 4 muestra los resultados de la prueba de comportamiento social. La Figura 4A representa el tiempo (s) que los ratones de la prueba dedican a explorar dos cilindros: un primer cilindro que contiene un ratón de estímulo juvenil adaptado al genotipo familiar y un segundo cilindro que contiene un ratón de estímulo novedoso y el tiempo total de exploración (ambos cilindros) durante una sesión de 10 minutos. La Figura 4B representa el porcentaje de tiempo gastado cerca de los dos cilindros durante la sesión de diez minutos. La Figura 4C representa el índice de discriminación (tiempo explorando el estímulo novedoso - tiempo explorando el estímulo familiar/tiempo total de exploración X 100).

40 N = 10-12 RATONES POR GRUPO. Los ratones han recibido una inyección i.p. aguda de medio salino (1ª barra de natural, 3ª barra de fmr1 desactivado) o 30 mg/kg de ejemplo 2 (2ª barra de natural, 4ª barra de fmr1 desactivado) 24 horas después de la sesión. Los datos se expresan como media ± desviación estándar de medida. Φ de efecto de tratamiento de ANOVA de dos vías  $p < 0,05$ , interacción Genotipo x Tratamiento  $p < 0,05$ , Bonferroni según \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$  a posteriori.

#### 45 Descripción de la invención

50 Los autores de la invención han obtenido derivados de fenilaminoalquil éter hidroxialifático sustituidos nuevos que pueden aumentar la fosforilación de cinasas ERK y/o Akt. Esta actividad los hace candidatos prometedores como promotores de la neuroplasticidad útiles en la potenciación de la consolidación de la memoria y el aprendizaje y en enfermedades del SNC y/o trastornos mentales asociados con deficiencias cognitivas. De forma ventajosa, estos fármacos nuevos también tienen la capacidad de inhibir la recaptación de serotonina (lo que los hace candidatos para el tratamiento del dolor) y/o la capacidad de inhibir la recaptación de norepinefrina y/o serotonina (lo que los hace candidatos potenciales para el tratamiento de la depresión).

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen fórmula (I)



en la que,

$R^1$  y  $R^3$  representan átomos de hidrógeno;

$R^2$  es un grupo  $A-OR^8$ ; en el que A representa un birradical alquileo  $C_1-C_6$ ;

5  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H; un arilo  $C_6-C_{10}$  y un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

y o bien:

a)  $R^5$  es H;  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_3$ ; y  $R^7$  es H;

10 b)  $R^5$  y  $R^6$  tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado del grupo que consiste en  $-O-CH_2-CH_2-$  y  $-CH(R^{11})-CH_2-CH_2-$ ; y  $R^7$  es H; o bien

c)  $R^5$  es H; y  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman un grupo  $-(CH_2)_m-CO-$ ;

$R^8$  es H;

$R^{11}$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

n es un número entero seleccionado de entre 0, 1 y 2;

15 m es un número entero de entre 3 y 4;

con la condición de que cuando  $R^4$  y  $R^5$  son ambos H, entonces  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman un grupo  $-(CH_2)_m-CO-$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la forma de una sal con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido lipoico y ácido valproico.

En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-[2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]etil]pirrolidin-2-ona;
- 25 • clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- clorhidrato de (R)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- clorhidrato de (S)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- sal de ácido L-ascórbico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- sal de ácido ferúlico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- 30 • sal de ácido cafeico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- sal de ácido valproico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- sal de ácido (R)-lipoico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
- clorhidrato de 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol;
- (R)-2-[4-[3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi]fenil]etanol;

- clorhidrato de 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol;
- clorhidrato de 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol;
- clorhidrato de [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol;
- clorhidrato de 2-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]etanol;
- 5 • 2-[4-(3-dimetilamino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol;
- 6-[4-(3-metilamino-1-fenilpropoxi)fenil]hexan-1-ol;
- (S)2-[4-(3-metilamino-1-tiofen-2-ilpropoxi)fenil]etanol;
- 2-[4-(morfolin-2-il(fenil)metoxi)fenil]etanol;
- 2-[4-[[[(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi]fenil]etanol.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según se define anteriormente y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto según se define anteriormente para su uso como un medicamento, en particular para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas, en particular trastornos del aprendizaje y la memoria. Son ejemplos no limitantes de estas enfermedades y/o trastornos síndrome de Down, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, trastornos autistas, síndrome del X frágil, síndrome de Asperger, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, demencias cerebrales, trastornos de estrés postraumático, enfermedad de Pick y trastornos del sueño, esclerosis lateral amiotrófica, demencia fontotemporal y ataxia de Friedrich, neuropática, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos autistas, síndrome de Down, síndrome del X frágil y síndrome de Rett.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto según se define anteriormente para su uso como un medicamento, en particular para su uso en el tratamiento de la depresión.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto según se define anteriormente para su uso como un medicamento, en particular para su uso en el tratamiento del dolor.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona comprender un compuesto de fórmula (I) según se define anteriormente y otro agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa tales como rivastigmina, donepecilo, galantamina y hupercina A; antagonistas de NMDA tales como memantina y latrepirdina; antagonistas del receptor H<sub>3</sub> de histamina tales como pitolisant, SAR-110894, ABT-288, S-38093 y AZD-5213; inhibidores de beta-secretasa 1 (BACE1) tales como resveratrol, HPP-854, LY-2886721, E-2609 y MK-8931; agentes antiamiloidógenos tales como galato de (-)-epigallocatequina, (+)-fenserina y AAD-2004; antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> tales como Lu-AE-58054, AVN-322, GSK-215083, GSK-742457; agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> tales como SL-65.0102 y BIMU-1; inhibidores de MAO-B tales como rasagilina, ladostigilo y RG-1577; moduladores del receptor de GABA(A) tales como etazolato y RG-1662; agonistas del receptor muscarínico M<sub>1</sub> tales como sabcomelina y MCD-386; e inhibidores de gamma-secretasa tales como pinitol.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas o con deficiencias de memoria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del desarrollo asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, trastornos autistas, síndrome del X frágil y síndrome de Asperger.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, demencias cerebrales, trastornos de estrés post-traumático, enfermedad de Pick y trastornos del sueño.

50

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y ataxia de Friedrich.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor neuropático, fibromialgia, epilepsia y accidente cerebrovascular.

### Actividad farmacológica

- 10 La neuroplasticidad es el proceso subyacente a la neurogénesis y desempeña un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria. Se han realizado estudios sobre los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a las respuestas de plasticidad neuronal en el aprendizaje y la memoria, así como la ansiedad, depresión, alodinia, dolor neuropático y drogadicción, algunas de las áreas de investigación más emocionantes en neurociencia (Enciu, A.M. *et al.* BMC Neurology 2011, 11: 75; Caroni, P. *et al.* Nat Rev Neurosci 2012, 13(7): 478-90; Carlson, P.J. *et al.* NeuroRx 2006, 3(1): 22-41; Disner, S.G. *et al.* Nat Rev Neurosci 2011, 12(8): 467-77; Latremoliere, A. y Woolf, C.J. J Pain 2009, 10(9): 895-26; Madsen, H.B. *et al.* Front Mol Neurosci 2012, 5: 99).

- 15 Dos estructuras cerebrales, la amígdala y el hipocampo, desempeñan papeles clave en la interpretación de qué es estresante y la determinación de respuestas adecuadas. El hipocampo, una estructura clave para los recuerdos de acontecimientos y contextos, expresa receptores que le permiten responder a diferentes efectores. Sufre atrofia en una serie de trastornos psiquiátricos (Atmaca, M. y Yildirim, H. *Depress Res Treat* 2012, 2012: 485249; Echávarri, C. *et al.* Brain Struct Funct. 2011, 215(3-4): 265-71) y responde a estresantes con cambios en la excitabilidad, disminución de la ramificación dendrítica y reducción del número de neuronas en el giro dentado (deToledo-Morrell, L. *et al.* Prog Brain Res 2007, 163: 741-53). La amígdala, que es importante para los "recuerdos emocionales", se vuelve hiperactiva en el trastorno de estrés postraumático (Lakshminarasimhan, H. y Chattarji, S. PLoS ONE 2012, 7(1): e30481) y enfermedad depresiva (Luking, K.R. *et al.* Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011, 50(10): 1027-41).

Los cambios moleculares que regulan el mecanismo celular de la neuroplasticidad implican la activación del sistema neurotransmisor y las rutas de señalización celular que regulan y controlan la expresión génica y la posterior síntesis de proteínas.

- 20 Existe un solapamiento significativo entre los mecanismos moleculares de inducción de la neuroplasticidad y el alargamiento y la estabilización de espinas en las neuronas. La proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina de tipo II (CAMK II) contribuye al alargamiento de las espinas neuronales (Yamagata, Y. *et al.* J Neurosci 2009, 29(23): 7607-18; Lisman, J. *et al.* Nat Rev Neurosci 2012, 13(3): 169-82), mientras que la regulación local de síntesis de proteínas que implican las rutas de la cascada de señalización de AMPK/ERK o fosfoinosítido 3-cinasa (PI3K/Akt) posteriores al receptor del factor de crecimiento Trk-B activado, la diana en mamíferos del complejo señalizador de la rapamicina (mTOR) y la traducción de ARNm que codifican proteínas tales como la proteína de actividad regulada relacionada con el citoesqueleto (ARC) o la CAMK II se han relacionado con la estabilización de la espina (Caroni, P. *et al.* Nat Rev Neurosci 2012, 13(7): 478-90). Se ha descrito que la PKC contribuye tanto al alargamiento como a la estabilización de las espinas y por tanto está implicada en el mantenimiento de la potenciación a largo plazo y el aprendizaje del comportamiento (Sacktor, T.C. Nat Rev Neurosci 2011, 12(1): 9-15).

- 30 Los compuestos de fórmula (I) son activos en los siguientes mecanismos de acción que están implicados en la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria: inhibición del transportador de norepinefrina (NE), inhibición del transportador de serotonina (5-HT) y fosforilación de Akt y ERK.

La actividad antidepresiva puede estar relacionada con inhibidores de la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina.

- 35 La actividad analgésica puede estar relacionada con inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

Sorprendentemente se mostró que *in vivo*, los compuestos de fórmula (I) mejoran el aprendizaje y la memoria tras su administración oral, lo que demuestra un efecto de larga duración. Este comportamiento contrasta con el de otros inhibidores de transportadores de NE/5-HT e inhibidores de MAO-B (tales como rasagilina), que solamente se activan tras una administración prolongada (30-40 días).

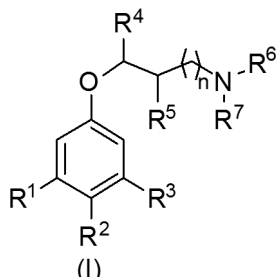
- 40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para uso humano o veterinario por vía oral, parenteral, subcutánea, rectal, tópica, por inhalación y por vía local.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos y procedimientos de uso de tales compuestos solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratar, evitar o retrasar la progresión de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 55 Los compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de

reacción y en la descripción de los mismos, en los que las temperaturas se expresan en grados centígrados.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos. A menos que se indique lo contrario, todos los estereoisómeros de los compuestos representados en estos esquemas también se engloban en el alcance de la presente invención.

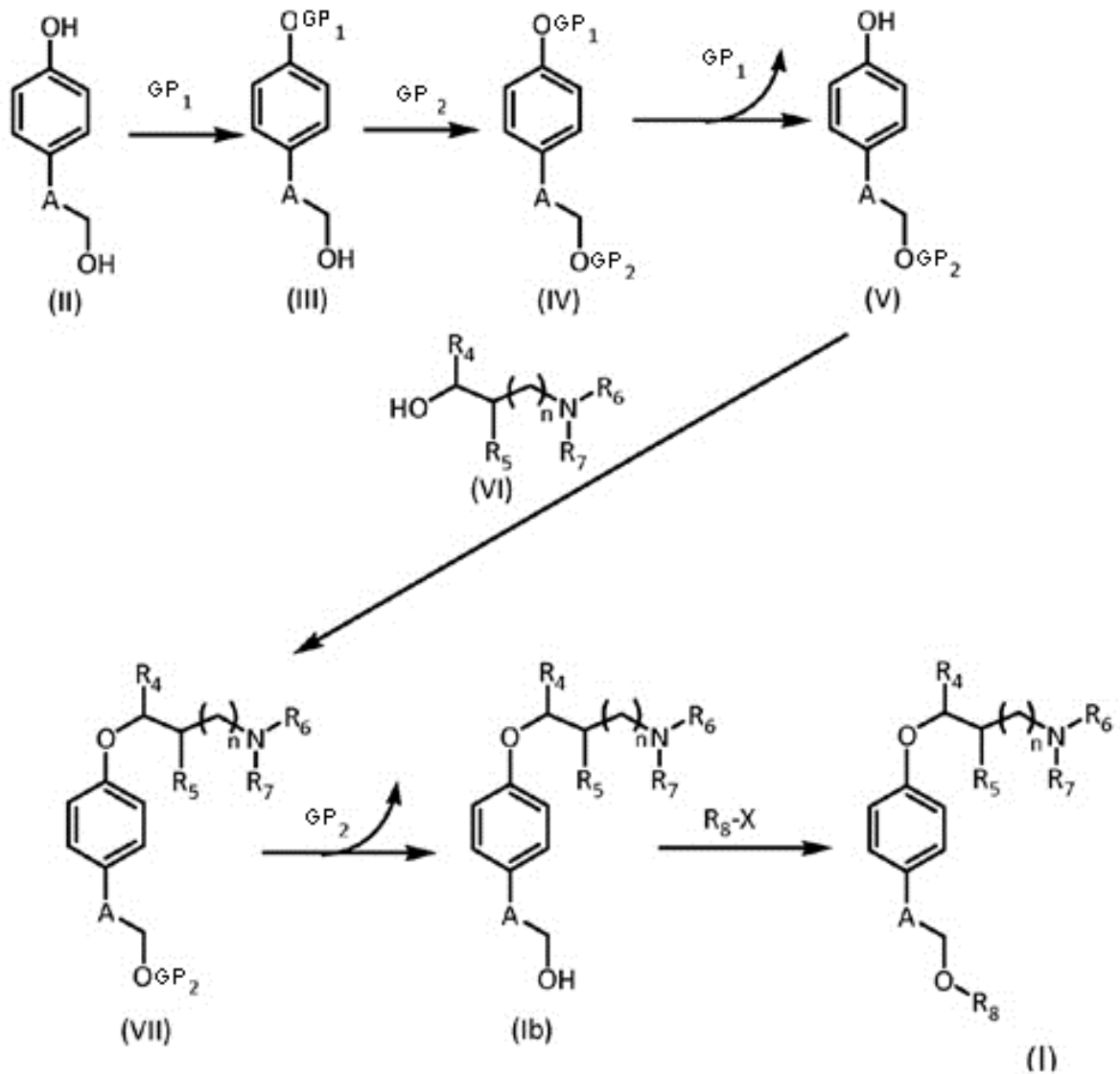


A continuación en el presente documento y en los ejemplos de trabajo aparecen reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones. En los esquemas siguientes, se pueden llevar a cabo la protección y la desprotección mediante procedimientos generales (véase, por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. Protecting Groups in Organic Synthesis (tercera edición), J. Wiley & Sons, 1999).

El esquema 1 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que  $R^1$  y  $R^3$  son átomos de hidrógeno y  $R^2$  es  $A-OR^8$  según se define anteriormente en el presente documento.

Estos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar partiendo del hidroxialquil-, hidroxialquenil- o hidroxialquini- fenol (II) correspondiente, que está disponible comercialmente o se puede preparar de acuerdo con procedimientos generales. La protección selectiva del fenol (II) con un grupo protector de fenol (GP1) tal como bencilo, benzoilo, acetato y similares da lugar al derivado hidroxilo (III) que a su vez se hace reaccionar con un grupo protector hidroxilo ortogonal (GP2) tal como *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilo, tri-*iso*-propilsililo y similares para proporcionar el compuesto (IV). Después, la escisión selectiva del GP1 da lugar al intermedio clave (V). La reacción de (V), en condiciones adecuadas tales como las de la reacción de Mitsunobu, con alcoholes de fórmula (VI), en la que  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se describe anteriormente en el presente documento, da lugar a éteres de fórmula (VII). La desprotección de (VII) proporciona un compuesto de fórmula (Ib) de acuerdo con la invención, en la que  $R^1$  y  $R^3$  son átomos de hidrógeno y  $R^2$  es  $A-OH$ . Este compuesto de fórmula (Ib) también se puede convertir en un compuesto de fórmula (Ia) en la que  $R^8$  es diferente de hidrógeno mediante la introducción de un sustituyente adecuado  $R^8$ . En el caso particular de que  $R^6$  sea un grupo acilo, es posible obtener los compuestos de fórmula (Ia) mencionados anteriormente por acilación del compuesto correspondiente en el que  $R^6$  es un átomo de hidrógeno (es decir, por conversión del grupo amino  $-NR^6R^7$  en el que  $R^6$  es hidrógeno en la amida correspondiente en la que  $R^6$  es un grupo acilo).

Esquema 1

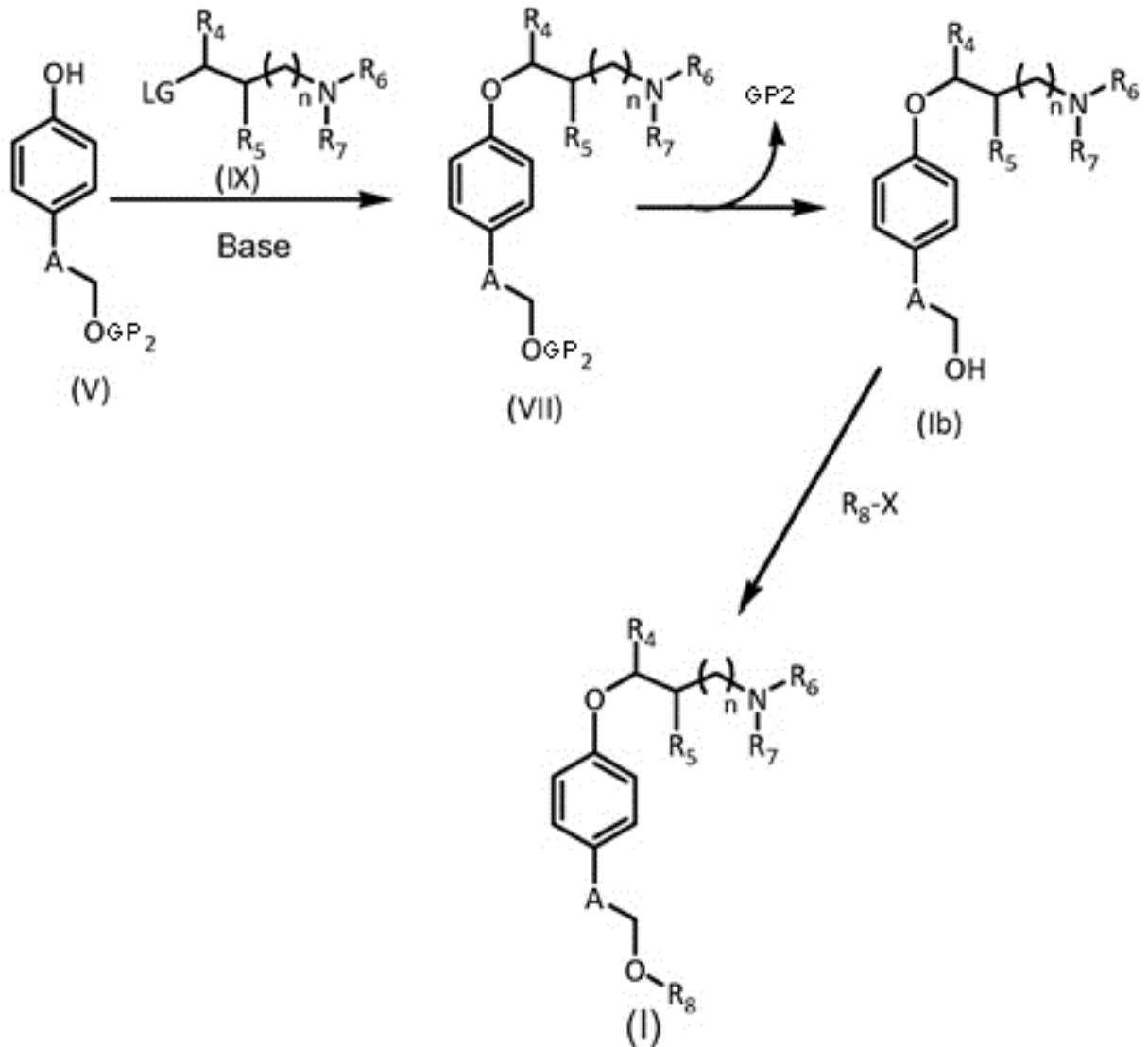


En una ruta sintética alternativa, mostrada en el esquema 2, se hace reaccionar el intermedio clave (V) con compuestos de fórmula (IX), en la que LG es un grupo saliente tal como halógeno, metilsulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, trifluorometilsulfonilo y similares, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio y similares, para proporcionar el intermedio (VII). Este último se puede convertir en compuestos de fórmula (Ia) como se describe anteriormente en el presente documento.

5

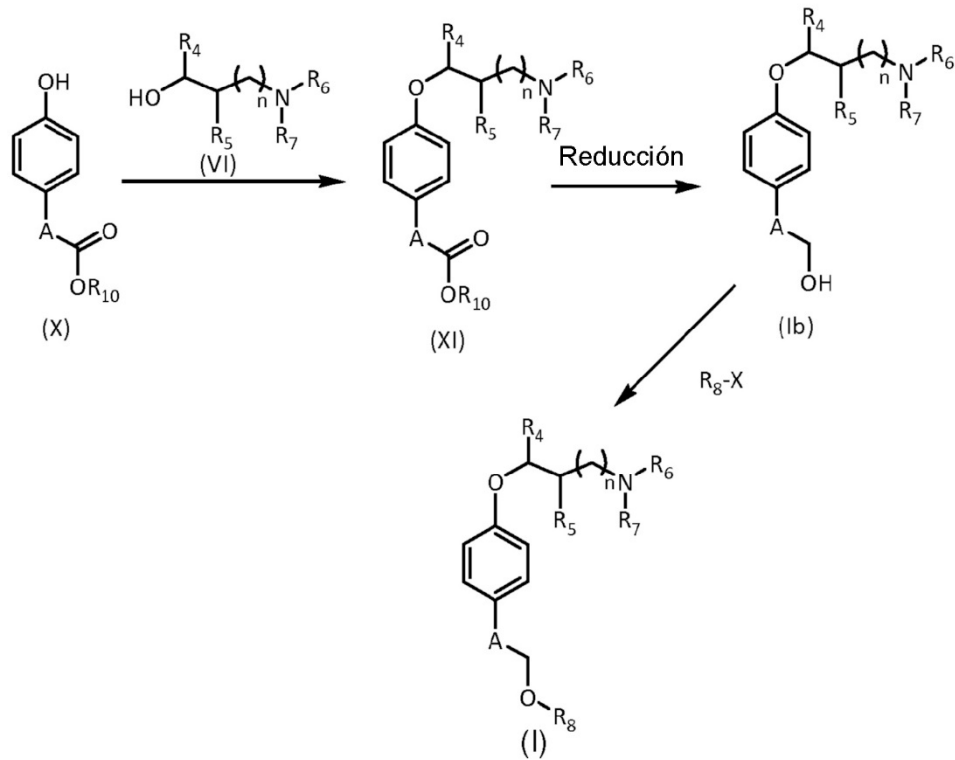


Esquema 2



En otra ruta sintética alternativa, mostrada en el esquema 3, también se pueden preparar compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención partiendo de los ésteres correspondientes (X), en los que  $\text{R}^{12}$  es un grupo alquilo o arilo. Los ésteres (X), que están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos generales, se hacen reaccionar en condiciones adecuadas tales como las de la reacción de Mitsunobu, con alcoholes de fórmula (VI) para proporcionar compuestos de fórmula (XI), en la que  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son como se describen anteriormente en el presente documento. La reducción del resto éster usando una fuente de hidruro adecuada tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y similares, da lugar a un compuesto de fórmula (Ib). Este último se puede convertir en compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente en el presente documento.

Esquema 3



En el presente documento se emplean las siguientes abreviaturas:

- 5-HT: 5-hidroxitriptamina o serotonina
- ACN: acetonitrilo
- 5 - Akt (cinasa): proteína cinasa B (PKB)
- AMPK: proteína cinasa activada por AMP
- ANOVA: análisis de varianza
- ARC: proteína relacionada con el citoesqueleto regulada por actividad
- Boc2O: dicarbonato de di-*tert*-butilo
- 10 - ratones C57BL/6: ratones de la cepa C57 black 6
- CAMK II: proteína cinasa dependiente de calcio/calmodulina de tipo II
- CHO: ovario de hámster chino
- SNC: sistema nervioso central
- DAT: transportador de dopamina
- 15 - DCM: diclorometano
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo
- DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio
- DMF: dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- 20 - EGTA: ácido etilenglicoltetraacético
- ERK (cinasa): cinasa regulada por señal extracelular

- EtN3: trietilamina
- EtOAc: acetato de etilo
- EtOH: etanol
- Et2O: dietil éter
- 5 - g: gramo(s)
- GABA: ácido gamma-aminobutírico
- h: hora(s)
- MAO-B: monoaminoxidasa B
- MeOH: metanol
- 10 - MeONa: metóxido de sodio
- mg: miligramo(s)
- min: minuto(s)
- ml: mililitro
- mmol: milimol(es)
- 15 - mol: mol(es)
- p.f.: punto de fusión
- MTT: bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
- mTOR: diana en mamíferos de la rapamicina
- NE: norepinefrina
- 20 - NMDA: ácido N-metil-D-aspartico
- RMN: resonancia magnética nuclear
- Pd/C: paladio sobre carbón activo
- PI3K: fosfatidilinosítido 3-cinasa
- PKC: proteína cinasa C
- 25 - PLC: fosfolipasa C
- PLC-γ1: forma de isoenzima γ1 de fosfolipasa C
- ta: temperatura ambiente
- TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
- TBSCl: cloruro de *tert*-butil-dimetilsililo
- 30 - TFA: ácido trifluoroacético
- THF: tetrahidrofurano
- SDS: dodecil sulfato de sodio
- TBS: medio salino tamponado con TRIS
- TRIS: tris(hidroximetil)aminometano
- 35 - Trk-B: cinasa del receptor de tropomiosina B

El término "alquilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo designa hidrocarburos saturados de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente

de 1 a 10 carbonos y más preferentemente, de 1 a 8 carbonos. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

5 El término “alquileo” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical divalente de un grupo alquilo como se describe anteriormente, que contiene de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos y más preferentemente de 1 a 8 carbonos. Son ejemplos de grupos alquileo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

10 El término “alqueno” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos e incluye de 1 a 6 dobles enlaces. Son ejemplos de grupos alqueno vinilo, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-penteno, 4-penteno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-hepteno, 4-hepteno, 3-octeno, 3-noneno, 4-deceno, 3-undeceno y 4,8,12-tetradecatrieno.

15 El término “alqueno” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical divalente de un grupo alqueno como se describe anteriormente, que contiene de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos. Son ejemplos de grupos alqueno vinileno, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo y 4,8,12-tetradecatrieno.

20 El término “alquino”, como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada que contienen de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos e incluye de 1 a 6 triples enlaces y opcionalmente de 1 a 3 dobles enlaces. Son ejemplos de grupos alquino 2-propino, 3-butino, 4-pentino, 2-hexino, 4-heptino, 3-octino, 3-nonino, 4-decino, 3-undecino y 4-dodecino.

25 El término “alquino” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical divalente de un grupo alquino como se describe anteriormente, que contiene de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente, de 2 a 8 carbonos. Son ejemplos de grupos alquino 2-propino, 3-butino, 4-pentino, 2-hexino, 4-heptino, 3-octino, 3-nonino, 4-decino, 3-undecino y 4-dodecino.

30 El término “alcanoilo” o “acilo” como se usa indistintamente en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo. En el contexto de la presente invención, los términos “alcanoilo” y “acilo” tienen el mismo significado. Así, un grupo alcanoilo o acilo C<sub>n</sub> es un grupo alquilo C<sub>n-1</sub> unido a un grupo carbonilo. Son ejemplos de grupos alcanoilo o acilo acetilo, propionilo y butiroilo.

35 El término “alcoxi” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo designa un grupo alquilo que contiene de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos y más preferentemente, de 1 a 8 carbonos, unido a un átomo de oxígeno. Son ejemplos de grupos alcoxi metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexiloxi, isohexiloxi, heptiloxi, 4,4-dimetilpentoxi, octiloxi, 2,2,4-trimetilpentoxi, noniloxi, deciloxil, undeciloxi, dodeciloxi y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

40 El término “cicloalquilo” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo sistemas de alquilo monocíclico, de alquilo bicíclico y de alquilo tricíclico y que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 10 carbonos, que forman parte del sistema de anillo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, adamantilo y biciclo[3.3.3]undecano.

45 El término “cicloalqueno” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados que contienen 1 o 2 dobles enlaces y que tienen de 1 a 3 anillos, incluidos sistemas de alquilo monocíclico, de alquilo bicíclico y de alquilo tricíclico, que contienen un total de 4 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 carbonos, como parte del sistema de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, entre otros, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohexanodilo y cicloheptanodilo.

50 El término “arilo” como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono en la porción de anillo, tal como fenilo o naftilo (incluidos 1-naftilo y 2-naftilo) y opcionalmente pueden incluir de 1 a 3 anillos carbocíclicos condensados adicionales, tales como cicloalquilo. Son ejemplos de grupos arilo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y tetrahidronaftilo.

55 Los términos “arilalquilo”, “arilalqueno” y “arilalquino” como se usan solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo, alqueno o alquino como se describen anteriormente que tienen un sustituyente arilo. Son ejemplos de grupos arilalquilo bencilo y fenilo.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

5 El término "heterociclilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros que incluye de 1 a 2 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre y tales anillos opcionalmente condensados con un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. El grupo heterociclilo se enlaza a través de un átomo de carbono o un heteroátomo.

10 El término "heteroarilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que incluye de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre y tales anillos opcionalmente condensados con un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Cuando un grupo heteroarilo está condensado con un arilo, se denomina un "heteroarilo bicíclico".

15 El término "heterociclilalquilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heterociclilo según se define anteriormente enlazado a través de un átomo de C o un heteroátomo a un grupo alquilo según se define anteriormente.

El término "heteroarilalqueno" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo según se define anteriormente enlazado a través de un átomo de C o un heteroátomo a un grupo alqueno según se define anteriormente.

20 El término "heteroarilalquilo" como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo heteroarilo según se define anteriormente, enlazado a través de un átomo de C o un heteroátomo a un grupo alquilo según se define anteriormente.

El término "glucosilo" como se emplea en el presente documento se refiere a 1-O-β-D-galactopiranosilo (galactosa), 1-O-β-D-glucopiranosilo (glucosa) y 1-O-α-D-glucopiranosil-α-D-glucopiranosilo (trehalosa).

25 En el contexto de la presente invención, cuando se dice que un grupo está sustituido con uno o más sustituyentes se ha de entender que se reemplazan uno más átomos de hidrógeno de dicho grupo con dichos uno o más sustituyentes.

Cuando los compuestos de fórmula (I) están en forma ácida pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como clorhidrato, L-ascorbato, ferulato, cafeato, valproato, lipoato, tartrato, etc.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ferúlico, cafeico, valproico, lipoico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio o potasio) y metales alcalinotérminos (p. ej., calcio o magnesio), y bases orgánicas tales como alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

40 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención bien solos o bien como mezclas de los mismos. El procedimiento de preparación puede utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización funcional o cromatográfica.

45 El término tratamiento se usa para designar la administración de un compuesto farmacéuticamente activo o una composición del mismo para controlar la progresión de la enfermedad antes o después de que hayan aparecido los signos clínicos. Se pretende que control de la progresión de la enfermedad designe resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyendo, sin limitarse a estos, reducción de síntomas, reducción de la duración de la enfermedad, estabilización del estado patológico (específicamente, evitar un deterioro adicional), retraso de la progresión de la enfermedad, mejora del estado patológico y remisión (tanto parcial como total). El "control de la progresión de la enfermedad" también puede implicar una supervivencia prolongada, en comparación con la supervivencia esperada si no se aplicara el tratamiento. En una realización de la invención en particular, se pueden usar los compuestos y composiciones de la invención para controlar la progresión de la enfermedad una vez que ha aparecido al menos uno de los signos clínicos de la enfermedad.

Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) para promover la neuroplasticidad en el contexto de enfermedades del sistema nervioso y trastornos del desarrollo, del comportamiento y mentales donde están asociadas con la enfermedad deficiencias cognitivas, en particular en el aprendizaje y la memoria.

55 Por tanto, en un aspecto de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles como un medicamento.

En una realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor neuropático, fibromialgia, epilepsia y accidente cerebrovascular.

5 En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o en el tratamiento de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas.

En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales que están asociados con deficiencias en el aprendizaje o con deficiencias en la memoria.

10 En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de trastornos del desarrollo asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, trastornos autistas, síndrome del X frágil y síndrome de Asperger.

15 En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de trastornos del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, demencias cerebrales, trastornos de estrés postraumático, enfermedad de Pick y trastornos del sueño.

20 En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y ataxia de Friedrich.

25 El uso de compuestos de fórmula (I) junto con o en combinación con otros fármacos puede resultar eficaz en la potenciación de la consolidación de la memoria y el aprendizaje y en el tratamiento de enfermedades del SNC y/o de trastornos mentales asociados con deficiencias cognitivas. Cuando se desee, se pueden usar los compuestos de fórmula (I) en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral independiente o por inyección.

30 El tratamiento combinado incluye el uso de dos o más compuestos de la invención y el uso de un compuesto de la invención en combinación con otros fármacos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa tales como rivastigmina, donepecilo, galantamina y hupercina A; antagonistas de NMDA tales como memantina y latrepirdina; antagonistas del receptor H<sub>3</sub> de histamina tales como pitolisant, SAR-110894, ABT-288, S-38093 y AZD-5213; inhibidores de beta-secretasa 1 (BACE1) tales como resveratrol, HPP-854, LY-2886721, E-2609 y MK-8931; agentes antiamiloidógenos tales como galato de (-)-epigallocatequina, (+)-fenserina y AAD-2004; antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> tales como Lu-AE-58054, AVN-322, GSK-215083, GSK-742457; agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> tales como SL-65.0102 y BIMU-1; inhibidores de MAOB tales como rasagilina, ladostigilo y RG-1577; moduladores del receptor de GABA(A) tales como etazolato y RG-1662; agonistas del receptor muscarínico M<sub>1</sub> tales como sabcomelina y MCD-386; e inhibidores de gamma-secretasa tales como pinitol.

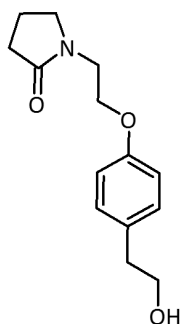
40 Los fármacos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, subcutánea, rectal, tópica, por inhalación y local. Se puede usar cualquier procedimiento de administración usado comúnmente para fármacos, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, solución (incluida nanoemulsión), jarabe, polvo, supositorio, crema y pomada. Se puede formular la composición farmacéutica empleando vehículos o diluyentes líquidos o sólidos y aditivos farmacéuticos convencionales de acuerdo con el modo de administración deseado.

### Ejemplos

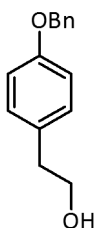
Los ejemplos siguientes representan realizaciones específicas de la presente invención.

#### Ejemplo 1

**1-[2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil]pirrolidin-2-ona**

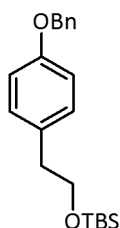


#### 2-[4-(benciloxi)fenil]etanol



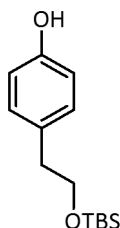
- 5 Se disolvió 4-(2-hidroxi)fenol (7,0 g, 50,7 mmol) en acetona (75 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió carbonato de potasio (9,1 g, 65,9 mmol) en porciones y la suspensión blanca resultante se agitó enérgicamente durante 10 min a temperatura ambiente y se volvió a enfriar hasta 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (7,2 ml, 60,8 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 22 h. Después se enfrió la suspensión hasta temperatura ambiente, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido blanco resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó sucesivamente con solución acuosa al 2 % de NaOH (3x), salmuera (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 11,4 g de un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### [4-(benciloxi)fenetoxi](*terc*-butil)dimetilsilano



- 15 Se disolvió 2-[4-(benciloxi)fenil]etanol (11,4 g, 50,7 mmol) en 100 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente imidazol (4,2 g, 61,2 mmol) y TBSCl (8,5 g, 56,0 mmol) en porciones y la suspensión blanca resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. Después, se desactivó la reacción con MeOH (15 ml), se agitó enérgicamente durante 5 min y se evaporó hasta sequedad al vacío. El sólido blanco resultante se disolvió con EtOAc (5x) y la fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (3x), NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % (3x) y salmuera (2x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 17,1 g de un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### 4-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil]fenol

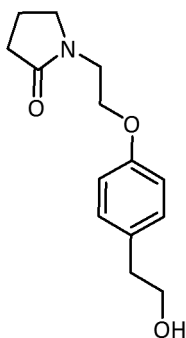


- 25 Se disolvió [4-(benciloxi)fenetoxi](*terc*-butil)dimetilsilano (17,1 g, 50,0 mmol) en EtOAc (120 ml) en un reactor a presión y se le añadió Pd/C (1,7 g). La suspensión negra se agitó enérgicamente en una atmósfera de hidrógeno (5,5 bar [5,5x10<sup>5</sup> Pa]) a temperatura ambiente durante 4 h y se introdujo más H<sub>2</sub> para alcanzar la presión inicial.

Después de otras 20 h, se repitió la operación. Finalmente, después de 46 h de reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 11,4 g (45,1 mmol, rendimiento del 89 % para las últimas tres etapas) de un sólido blanco identificado por RMN de  $^1\text{H}$  como 4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenol, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,07 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,75 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,2$  Hz, 2H), 3,76 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,75 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H).

#### 1-[2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]etil]pirrolidin-2-ona



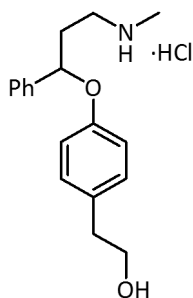
- 10 Se disolvieron trifenilfosfina (0,75 g, 2,85 mmol), 4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenol (0,40 g, 1,58 mmol) y 1-(2-hidroxi)etil]pirrolidin-2-ona (215  $\mu\text{l}$ , 1,90 mmol) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de DEAD (al ~40 % en tolueno, 1,3 ml, 2,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 21 h a temperatura ambiente. Después se diluyó el producto en bruto en EtOAc, se trató con HCl ac. al 10 % durante 1 h y se lavó con HCl ac. al 10 % (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , desde EtOAc al 40 % en hexano hasta EtOAc al 100 % y hasta MeOH al 20 % en EtOAc) para proporcionar 158 mg (0,63 mmol, rendimiento del 40 %) de un aceite incoloro identificado como 1-[2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]etil]pirrolidin-2-ona.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,14 (ddd,  $J = 8,4, 3,2, 1,8$  Hz, 2H), 6,84 (ddd,  $J = 8,4, 3,2, 2,0$  Hz, 2H), 4,10 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,83 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,67 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,58 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,81 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,39 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H).

- 20 RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175,40, 156,73, 131,10, 129,80, 114,26, 66,23, 63,40, 48,71, 42,21, 38,06, 30,60, 17,90.

#### Ejemplo 2

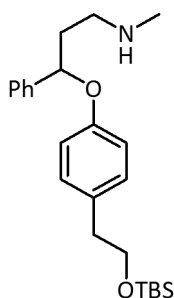
##### Clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol



- 25 **Procedimiento A:**

##### 3-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina

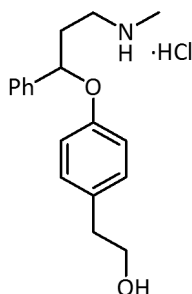




Se disolvieron trifetilfosfina (3,0 g, 11,4 mmol), 4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenol (2,40 g, 9,52 mmol) y 3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (1,88 g, 11,40 mmol) en tolueno (55 ml). Se añadió gota a gota una solución de DEAD (al ~40 % en tolueno, 5,2 ml, 11,4 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 16 h. Después, se añadieron consecutivamente trifetilfosfina (1,5 g, 5,7 mmol) y DEAD (al ~40 % en tolueno, 2,6 ml, 5,7 mmol) adicionales y se agitó la mezcla durante otras 8 h. Se realizó una tercera adición de trifetilfosfina (0,75 g, 2,9 mmol) y DEAD (al ~40 % en tolueno, 1,3 ml, 2,9 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 16 h. Después se evaporó el producto en bruto hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 25 % en EtOAc) para proporcionar 2,03 g de un aceite amarillo pálido. El análisis de RMN de <sup>1</sup>H permitió la identificación de 3-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina a pesar de la presencia de algunas impurezas menores.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 – 7,19 (m, 5H), 6,99 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 2,0 Hz, 2H), 6,77 (ddd, *J* = 8,8, 3,0, 1,8 Hz, 2H), 5,27 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,79 – 2,61 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 0,82 (s, 9H), -0,10 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

#### 15 Clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol



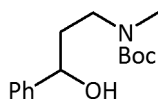
Se disolvió 3-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina no totalmente pura (2,03 g) en EtOH (20 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl conc. (1,0 ml, 12,2 mmol) durante 80 min. Después, se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 30 % en EtOAc) para proporcionar 1,40 g (4,35 mmol, rendimiento del 46 % para las últimas dos etapas) de una pasta que, una vez liofilizada, se convirtió en un sólido blanquecino amorfo identificado como clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 – 7,22 (m, 5H), 7,04 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 1,8 Hz, 2H), 6,81 (ddd, *J* = 8,8, 3,0, 2,0 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37 – 2,18 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 157,21, 141,92, 133,08, 130,80, 129,80, 129,06, 127,11, 117,07, 78,42, 64,24, 47,64, 39,24, 36,00, 33,85.

#### Procedimiento B:

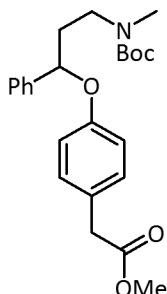
##### 3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió 3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (5,0 g, 30,3 mmol) en 80 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente Et<sub>3</sub>N (5,0 ml, 36,4 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (7,3 g, 33,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó sucesivamente con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (3x) y salmuera (3x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 7,9 g (29,78 mmol, rendimiento del 98 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de

<sup>1</sup>H como 3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

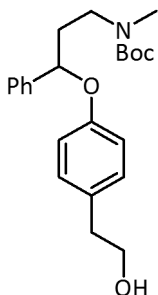
### 2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo



- 5 Se disolvieron trifetilfosfina (865 mg, 3,3 mmol), 2-(4-hidroxi-fenil)acetato de metilo (365 mg, 2,2 mmol) y 3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (700 mg, 2,6 mmol) en tolueno (13 ml). Se añadió gota a gota una solución de DEAD (al ~40 % en tolueno, 1,5 ml, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 21 h. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl al 10 % (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde hexano al 100 % hasta EtOAc al 50 % en hexano) para proporcionar 640 mg (1,55 mmol, rendimiento del 70 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de <sup>1</sup>H como 2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo.

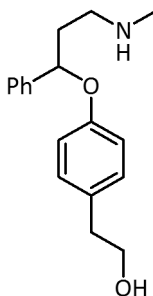
15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 – 7,29 (m, 4H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,11 – 5,04 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,47 – 3,30 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

### 3-[4-(2-hidroxi-etil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo



- 20 Se disolvió 2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (1,08 g, 2,61 mmol) en THF seco (30 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (500 mg, 13,2 mmol) en porciones y la suspensión resultante se agitó enérgicamente a 0 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con cuidado con hielo y 0,5 ml de solución de NaOH al 10 %, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 20 min a 0 °C. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 0,93 g (2,41 mmol, rendimiento del 92 %) de un aceite incoloro identificado como 3-[4-(2-hidroxi-etil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo que se empleó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

### 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol

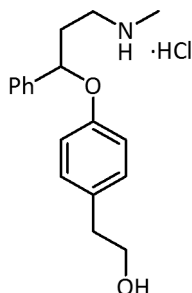


Se disolvió 3-[4-(2-hidroxi-etil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,52 mmol) en DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota TFA (385 μl, 5,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 min a

temperatura ambiente. Después, se volvió a enfriar la solución y se desactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de NaOH al 5 %. La fase orgánica se lavó consecutivamente con NaOH al 5 % (3x) y salmuera (2x). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con DCM (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar 141 mg (0,49 mmol, rendimiento del 95 %) de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como una pasta incolora que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 8,4, 3,2, 1,6 Hz, 2H), 6,80 (ddd, *J* = 8,4, 3,2, 2,0 Hz, 2H), 5,21 (dd, *J* = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H).

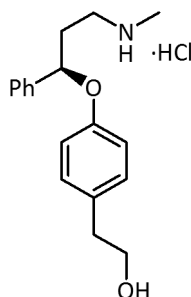
#### 10 Clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol



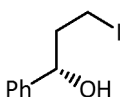
Se trató 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (141 mg, 0,49 mmol) con HCl 4 M en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió EtOAc hasta la formación de un sólido blanco. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se filtró. Después se digirió el sólido en EtOAc a reflujo durante 1 h y se volvió a filtrar para proporcionar 89 mg (0,28 mmol, rendimiento del 56 %) de clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un polvo blanco (p.f.: 145-147 °C).

#### Ejemplo 3

#### Clorhidrato de (R)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol

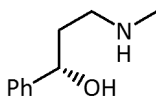


#### 20 (S)-3-yodo-1-fenilpropan-1-ol [Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]



Se disolvió (S)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (2,2 g, 12,9 mmol) en una solución saturada de NaI en acetona (150 ml) y se sometió a reflujo durante 17 h. Una vez enfriado hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con salmuera (x3), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 3,2 g de un sólido naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

#### (S)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol [Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]

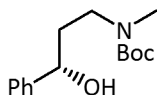


Se disolvió (S)-3-yodo-1-fenilpropan-1-ol (3,2 g) en THF (5 ml) y se trató con una solución al 40 % de metilamina en agua (11 ml, 129 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 22 h y se concentró al vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y una mezcla (4:1) de salmuera y NaOH al 10 %. La fase orgánica se lavó con salmuera (2x) y se secó

sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó 1,84 g (11,1 mmol, rendimiento del 86 % para las últimas dos etapas) de un aceite amarillo que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

**(S)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo**

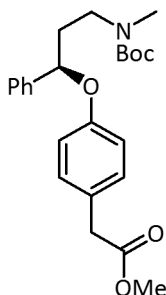
5



10

Se disolvió (S)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (1,84 g, 11,1 mmol) en 40 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente Et<sub>3</sub>N (2,2 ml, 15,5 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (2,67 g, 12,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó sucesivamente con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (3x) y salmuera (3x). Después la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 2,86 g (10,8 mmol, rendimiento del 97 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de <sup>1</sup>H como (S)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**(R)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo**

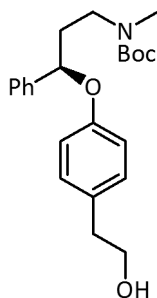


15

Se disolvieron trifenilfosfina (750 mg, 2,84 mmol), 2-(4-hidroxi-fenil)acetato de metilo (273 mg, 1,64 mmol) y (S)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (522 mg, 1,97 mmol) en tolueno (8 ml). Se añadió gota a gota una solución de DEAD (al ~40 % en tolueno, 1,3 ml, 2,84 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 21 h. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl al 10 % (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde hexano al 100 % hasta EtOAc al 50 % en hexano) para proporcionar 460 mg (1,11 mmol, rendimiento del 68 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de <sup>1</sup>H como (R)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo.

20

**(R)-3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo**

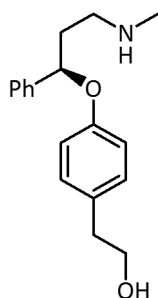


25

Se disolvió (R)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (2,01 g, 4,86 mmol) en THF seco (60 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (555 mg, 14,6 mmol) en porciones y la suspensión resultante se agitó enérgicamente a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con cuidado con hielo y 0,5 ml de solución de NaOH al 10 %, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 20 min a 0 °C en presencia de MgSO<sub>4</sub> anhidro. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 1,75 g (4,54 mmol, rendimiento del 93 %) de un aceite incoloro que se empleó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

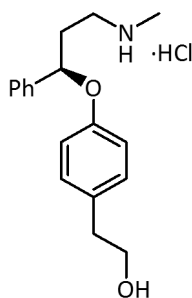
30

**(R)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**



5 Se disolvió (*R*)-3-[4-(2-hidroxietyl)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,75 g, 4,54 mmol) en diclorometano (35 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota TFA (3,36 ml, 45,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 60 min a temperatura ambiente. Después, se volvió a enfriar la solución y se desactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de NaOH al 5 %. La fase orgánica se lavó consecutivamente con NaOH al 5 % (3x) y salmuera (2x). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con diclorometano (6x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron hasta sequedad al vacío para proporcionar 1,28 g (4,49 mmol, rendimiento del 98 %) de una pasta incolora que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

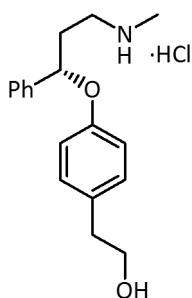
**Clorhidrato de (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**



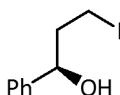
10 Se trató (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (1,28 g, 4,49 mmol) con HCl 4 M en dioxano (3,4 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La suspensión resultante se filtró y se lavó con EtOAc. Se digirió el sólido en EtOAc a reflujo durante 1 h y se volvió a filtrar para proporcionar 790 mg (2,45 mmol, rendimiento del 56 %) de clorhidrato de (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un polvo blanco.

15 **Ejemplo 4**

**Clorhidrato de (*S*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**

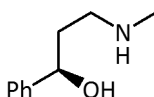


**(*R*)-3-yodo-1-fenilpropan-1-ol [Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]**



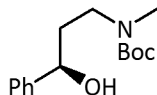
20 Se preparó (*R*)-3-yodo-1-fenilpropan-1-ol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*S*)-3-yodo-1-fenilpropan-1-ol (véase el ejemplo 3).

**(*R*)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol [Robertson, D.W. et al. J. Med. Chem. 1988, 31 (7), 1412-1417]**



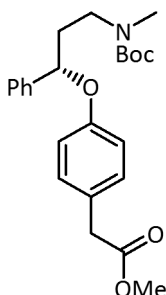
Se preparó (*R*)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*S*)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (véase el ejemplo 3).

**(*R*)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo**



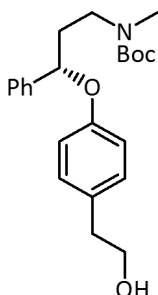
5 Se preparó (*R*)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*S*)-3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (véase el ejemplo 3).

**(*S*)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo**



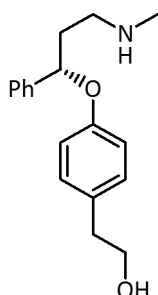
10 Se preparó (*S*)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*R*)-2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 3).

**(*S*)-3-[4-(2-hidroxietyl)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo**



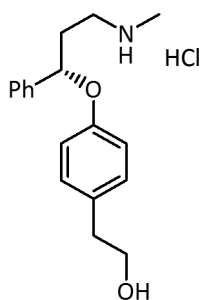
15 Se preparó (*S*)-3-[4-(2-hidroxietyl)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*R*)-3-[4-(2-hidroxietyl)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (véase el ejemplo 3).

**(*S*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**



20 Se preparó (*S*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 3).

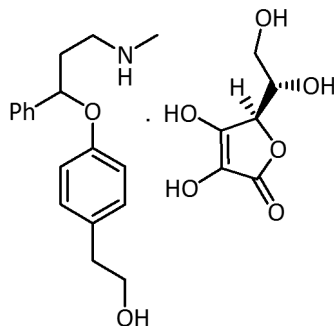
**Clorhidrato de (*S*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**



5 Se disolvió (S)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (190 mg, 0,67 mmol) en Et<sub>2</sub>O (0,5 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 30 % en EtOAc) para proporcionar 130 mg (0,40 mmol, rendimiento del 61 %) de una pasta que, una vez liofilizada, se convirtió en un sólido blanquecino amorfo identificado como clorhidrato de (S)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol.

### Ejemplo 5

#### Sal de ácido L-ascórbico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol

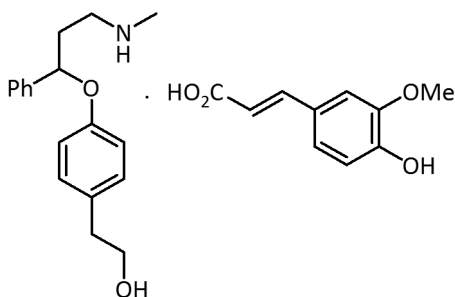


10 Se disolvió 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (77 mg, 0,27 mmol) en MeOH (2 ml), se enfrió hasta 0 °C y se le añadió ácido L-ascórbico (48 mg, 0,27 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 125 mg (0,27 mmol, rendimiento del 100 %) de sal de ácido L-ascórbico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un sólido blanquecino (p.f.: 134-137 °C).

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 – 7,22 (m, 5H), 7,04 (ddd, J = 8,8, 2,8, 1,8 Hz, 2H), 6,81 (ddd, J = 8,8, 3,0, 2,0 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,37 – 2,18 (m, 2H).

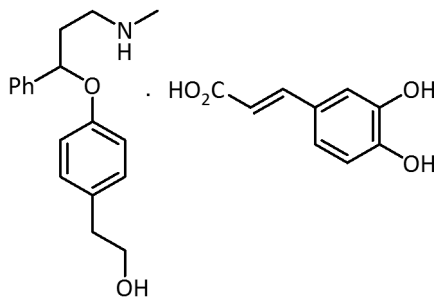
### Ejemplo 6

#### Sal de ácido ferúlico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol



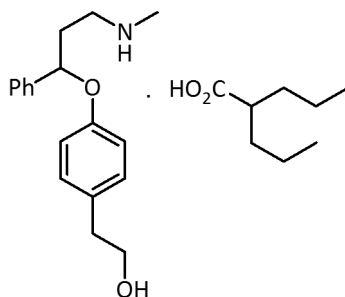
20 Se obtuvo la sal de ácido ferúlico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un sólido blanco (p.f.: 100–104 °C) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40 – 7,21 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 7,04 – 6,95 (m, 3H), 6,80 – 6,75 (m, 3H), 6,34 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,36 – 5,30 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 2,72 – 2,65 (m, 5H), 2,34 – 2,13 (m, 2H).

**Ejemplo 7****Sal de ácido cafeico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**

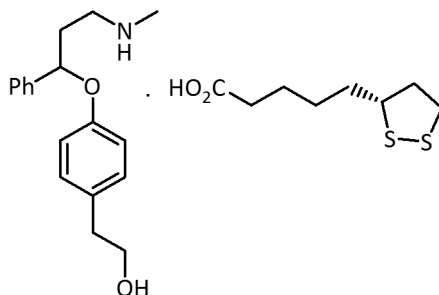
Se obtuvo la sal de ácido cafeico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un sólido blanco (p.f.: 120-122 °C) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,37 – 7,25 (m, 6H), 7,04 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 1,8$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J = 8,1, 2,0$  Hz, 1H), 6,80 (ddd,  $J = 8,8, 3,0, 2,0$  Hz, 2H), 6,74 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,27 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,39 (dd,  $J = 8,4, 4,1$  Hz, 1H), 3,64 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,69 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,37 – 2,18 (m, 2H).

**Ejemplo 8****10 Sal de ácido valproico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**

Se obtuvo la sal de ácido valproico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un aceite incoloro siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5.

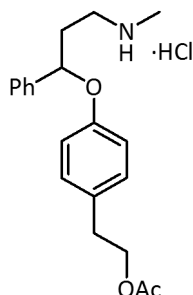
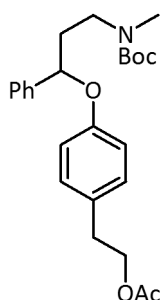
- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42 – 7,22 (m, 5H), 7,04 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 1,8$  Hz, 2H), 6,81 (ddd,  $J = 8,8, 3,0, 2,0$  Hz, 2H), 5,35 (dd,  $J = 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 3,65 (t,  $J = 7,0$ , 2H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 2,74 – 2,61 (m, 5H), 2,35 – 2,13 (m, 3H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,43 – 1,24 (m, 6H), 0,92 – 0,87 (m, 6H).

**Ejemplo 9****Sal de ácido (R)-lipoico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol**

- 20 Se obtuvo la sal de ácido (R)-lipoico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol como un aceite incoloro siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43 – 7,24 (m, 5H), 7,04 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 1,8$  Hz, 2H), 6,81 (ddd,  $J = 8,8, 3,0, 2,0$  Hz, 2H), 5,37 (dd,  $J = 8,4, 4,1$  Hz, 1H), 3,65 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,26 – 3,04 (m, 4H), 2,71 – 2,65 (m, 5H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 3H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,76 – 1,55 (m, 4H), 1,51 – 1,39 (m, 2H).

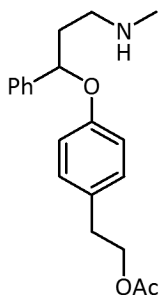


**Ejemplo 10 (comparativo)****Clorhidrato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilacetato****Acetato de 4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenetilo**

5

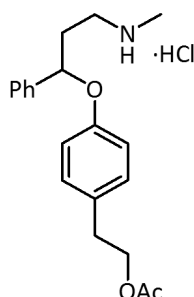
10

Se disolvió 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (262 mg, 0,68 mmol) en 5 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente Et<sub>3</sub>N (141 µl, 1,02 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (77 µl, 0,82 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó sucesivamente con solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (3x) y salmuera (3x). Después la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 281 mg (0,66 mmol, rendimiento del 97 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de <sup>1</sup>H como acetato de 4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenetilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Acetato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilo**

15

Se preparó 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilo en un rendimiento del 85 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 2).

**Clorhidrato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilacetato**

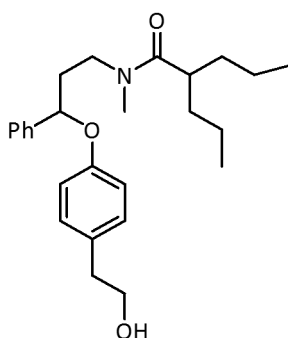
Se trató acetato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilo (182 mg, 0,56 mmol) con HCl 4 M en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 30 % en EtOAc) para proporcionar 140 mg (0,38 mmol, rendimiento del 69 %) de un aceite naranja pálido identificado como clorhidrato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]fenetilacetato.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 – 7,20 (m, 5H), 7,00 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 2,0, 2H), 6,75 (ddd, *J* = 8,4, 2,8, 2,0, 2H), 5,29 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,50 – 2,33 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,96, 156,05, 139,97, 130,43, 129,76, 128,85, 128,05, 125,79, 115,85, 76,94, 64,98, 46,29, 34,64, 34,11, 32,97, 20,95.

### Ejemplo 11 (comparativo)

#### *N*-[3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil]-*N*-metil-2-propilpentanamida



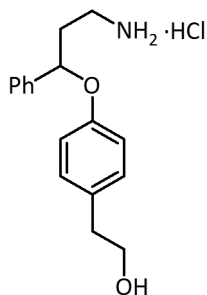
Se disolvió 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (213 mg, 0,75 mmol) en 2 ml de DCM y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente Et<sub>3</sub>N (209 μl, 1,50 mmol) y cloruro de valproílo recién preparado (0,82 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se desactivó con agua y se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl al 5 % (2x), solución acuosa de NaOH al 5 % (2x) y salmuera (2x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde hexano al 100 % hasta EtOAc al 50 % en hexano) para proporcionar 185 mg (0,45 mmol, rendimiento del 60 %) de un aceite incoloro identificado por RMN de <sup>1</sup>H como *N*-[3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil]-*N*-metil-2-propilpentanamida (mezcla de rotámeros).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 – 7,21 (m, 5H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,79 – 6,75 (m, 2H), 5,10 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 2H), 3,03 (s, 1,7H), 2,93 (s, 1,3H), 2,77 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 0,4H), 2,55 – 2,50 (m, 0,6H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,69 – 1,48 (m, 2H), 1,43 – 1,08 (m, 6H), 0,92 – 0,78 (m, 6H).

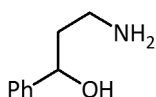
RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176,45, 176,20, 156,35, 156,01, 141,48, 140,83, 131,04, 130,67, 129,70, 129,62, 128,64, 128,43, 127,64, 127,35, 125,58, 125,37, 115,65, 115,49, 77,83, 76,91, 63,41, 63,39, 46,13, 45,61, 40,80, 40,74, 38,09, 38,07, 38,00, 36,38, 36,12, 35,12, 35,10, 35,05, 35,04, 33,74, 20,71, 20,61, 20,57, 14,12, 14,11, 14,07.

### Ejemplo 12

#### Clorhidrato de 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol



#### 3-amino-1-fenilpropan-1-ol [documento WO 2006011837]



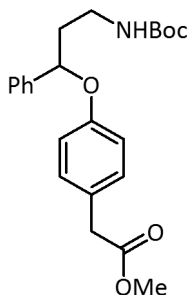
5 Se disolvió benzoilacetonitrilo (3,3 g, 22,7 mmol) en THF seco (120 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió con cuidado hidruro de litio y aluminio (4,3 g, 113,6 mmol) en porciones y la suspensión resultante se agitó enérgicamente a 0 °C durante 30 min y se calentó progresivamente hasta reflujo durante 3,5 h. Después, se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con cuidado con hielo y 8 ml de solución de NaOH al 10 %, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 20 min a 0 °C. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 2,7 g (17,9 mmol, rendimiento del 79 %) de un aceite marrón que se empleó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

### 3-hidroxi-3-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo



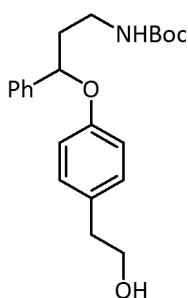
Se preparó 3-hidroxi-3-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo en un rendimiento del 95 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 3-hidroxi-3-fenilpropil(metil)carbamato de *terc*-butilo (véase el ejemplo 2).

### 2-[4-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo



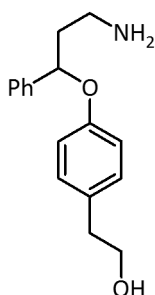
15 Se preparó 2-[4-[3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo en un rendimiento del 32 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

### 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo



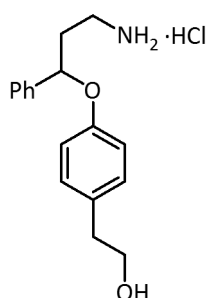
20 Se preparó 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropilcarbamato de *terc*-butilo en un rendimiento del 75 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *terc*-butilo (véase el ejemplo 2).

### 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol



Se preparó 2-[4-(3-amino-1-phenilpropoxi)fenil]etanol en un rendimiento del 91 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 2).

#### Clorhidrato de 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol



5

Se trató 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol (850 mg, 3,13 mmol) con HCl 4 M en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 30 % en EtOAc) para proporcionar 400 mg (1,30 mmol, rendimiento del 42 %) de un sólido blanco identificado como clorhidrato de acetato de 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol.

10

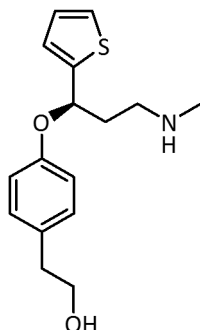
p.f.: 68-70 °C

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 – 7,22 (m, 5H), 7,02 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 2,0 Hz, 2H), 6,81 (ddd, *J* = 8,8, 2,8, 2,0 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,21 – 3,03 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,35 – 2,14 (m, 2H).

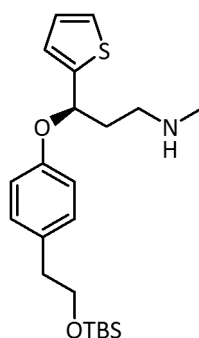
15 RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 157,25, 142,01, 133,04, 130,80, 129,79, 129,03, 127,07, 117,03, 78,54, 64,25, 39,23, 38,00, 37,24.

#### Ejemplo 13

##### (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi]fenil]etanol



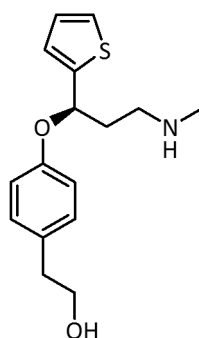
20 (*R*)-3-[4-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina



Se disolvieron trifenilfosfina (2,34 g, 8,92 mmol), 4-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]fenol (1,5 g, 5,94 mmol) y (*S*)-3-(metilamino)-1-(2-tienil)-1-propanol (1,22 g, 7,12 mmol) en tolueno (60 ml). Se añadió gota a gota una solución de DEAD (al ~40 % en tolueno, 4,1 ml, 8,9 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min y se agitó la mezcla durante 18 h. Después se evaporó el producto en bruto hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, desde EtOAc al 100 % hasta MeOH al 30 % en EtOAc) para proporcionar (*R*)-3-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina como un aceite amarillo pálido en un rendimiento del 52 % (0,746 g, 3,55 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 6,99 – 6,95 (m, 1H), 6,94 – 6,90 (m, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 5,50 (dd, *J* = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,79 – 2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), -0,04 (s, 3H), -0,05 (s, 3H).

**(*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi]fenil]etanol**

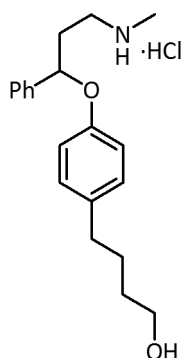
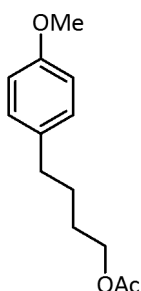


Se disolvió (*R*)-3-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]fenoxi]-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina (0,480 g, 1,18 mmol) en THF (10 ml) y se le añadió solución 1 M de TBAF en THF (2,36 ml, 2,36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h se evaporó el disolvente al vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc/agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (desde EtOAc/MeOH al 10 % hasta EtOAc/MeOH al 30 %) para obtener (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi]fenil]etanol como un aceite naranja en un rendimiento del 71 % (0,243 g, 0,834 mmol).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 6,90 – 6,85 (m, 2H), 5,51 (dd, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H).

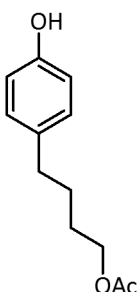
**Ejemplo 14**

**Clorhidrato de 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol**

**Acetato de 4-(4-metoxifenil)butilo**

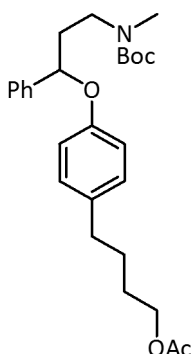
- 5 Se preparó acetato de 4-(4-metoxifenil)butilo en un rendimiento del 99 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el acetato de 4-[3-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenetilo (véase el ejemplo 10).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,09 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,83 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 4,09 – 4,05 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,63 – 2,50 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,70 – 1,59 (m, 4H).

**Acetato de 4-(4-hidroxifenil)butilo**

- 10 Se disolvió acetato de 4-(4-metoxifenil)butilo (2,50 g, 11,2 mmol) en diclorometano (30 ml) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$  en nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de  $\text{BBr}_3$  (1 M) en diclorometano (24 ml, 24 mmol) y se dejó que la solución se calentara lentamente hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 5,5 h. La mezcla se desactivó con cuidado con agua y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (3x) y salmuera (3x). Después la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 2,11 g (10,1 mmol, rendimiento del 90 %) de un aceite verde pálido identificado como acetato de 4-(4-hidroxifenil)butilo que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.
- 15

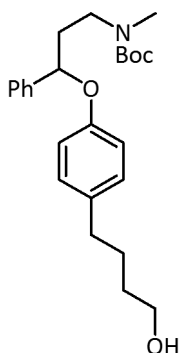
**Acetato de 4-[4-[3-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]butilo**



Se preparó acetato de 4-[4-[3-*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]butilo en un rendimiento del 53 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

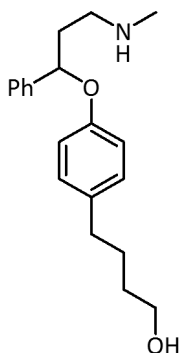
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 – 7,24 (m, 5H), 6,96 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,08 – 5,03 (m, 1H), 4,04 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,48 – 3,30 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,50 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 5H), 1,65 – 1,56 (m, 4H), 1,41 (s a, 9H).

### 3-[4-(4-hidroxitil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo



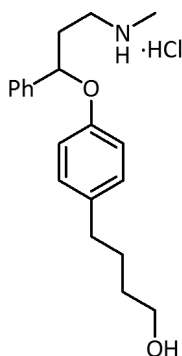
- 10 Se disolvió acetato de 4-[4-[3-*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]butilo (1,37 g, 3,00 mmol) en MeOH (30 ml) y se le añadió MeONa catalítico (10 mg). Se agitó la solución durante 3 h y se concentró al vacío para proporcionar 1,25 g de un aceite incoloro que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

### 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol



- 15 Se preparó 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 2).

### Clorhidrato de 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol



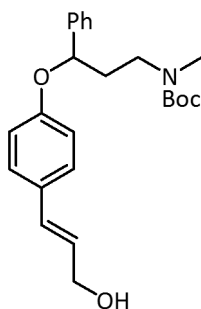
Se obtuvo clorhidrato de 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol como un sólido blanco en un rendimiento del 61 % (últimas tres etapas) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el clorhidrato de acetato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenetilo (véase el ejemplo 10).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,49 – 7,22 (m, 5H), 7,01 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,79 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 5,37 (dd,  $J = 8,4, 4,1$  Hz, 1H), 3,52 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,37 – 2,15 (m, 2H), 1,63 – 1,54 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H).

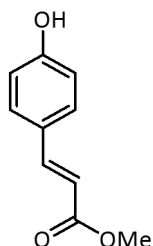
RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156,89, 141,97, 136,59, 130,21, 129,83, 129,09, 127,08, 117,00, 78,54, 62,75, 47,70, 36,04, 35,69, 33,87, 33,10, 29,01.

#### 10 Ejemplo 15 (comparativo)

**(E)-[3-[4-(3-hidroxi-prop-1-enil)fenoxi]-3-fenilpropil](metil)carbamato de *tert*-butilo**



**(E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de metilo**

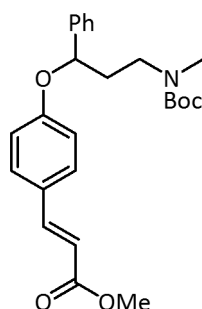


- 15 Se suspendió ácido *p*-cumárico (3,0 g, 18,3 mmol) en MeOH (12 ml) y se trató con 3 gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. La mezcla se sometió a reflujo durante 21 h. La solución transparente resultante se enfrió hasta ta y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco que se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (3x) y salmuera (3x). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 3,22 g (18,1 mmol, rendimiento del 99 %) de un sólido blanco identificado por RMN como (E)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de metilo.
- 20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,43 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,86 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,30 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H).

**(E)-3-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acrilato de metilo**

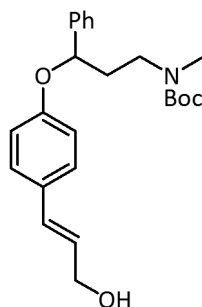




Se preparó (*E*)-3-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acrilato de metilo en un rendimiento del 67 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-(4-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)-1-fenilpropoxi)fenil)acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 7H), 6,82 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,24 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,18 – 5,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,52 – 3,28 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 1,39 (s a, 9H).

**(*E*)-[3-[4-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)fenoxi]-3-fenilpropil](metil)carbamato de *tert*-butilo**

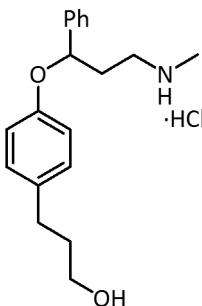


- 10 Se disolvió (*E*)-3-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acrilato de metilo (1,61 g, 3,79 mmol) en THF seco (40 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota solución de DIBALH (1 M) en tolueno (22,7 ml, 22,7 mmol) y se dejó que la solución resultante se calentara lentamente hasta 10 °C durante 3 h. Después, se desactivó con una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (3x), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (desde hexano hasta EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar 1,37 g (3,45 mmol, al 91 %) de un aceite incoloro identificado como (*E*)-[3-[4-(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)fenoxi]-3-fenilpropil](metil)carbamato de *tert*-butilo.

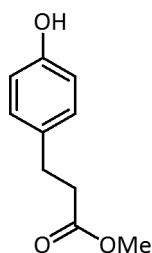
NMR de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 – 7,15 (m, 7H), 6,81 – 6,76 (m, 2H), 6,48 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,17 (dt,  $J = 16,0, 6,0$  Hz, 1H), 5,15 – 5,09 (m, 1H), 4,26 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,50 – 3,28 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,21 – 1,99 (m, 2H), 1,39 (s a, 9H).

20 **Ejemplo 16**

**Clorhidrato de 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol**



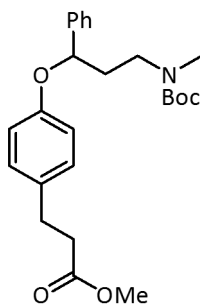
**3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo**



5 A una solución de (*E*)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de metilo (1,0 g, 5,6 mmol) en EtOH (20 ml), se le añadió Pd/C (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente en atmósfera de hidrógeno (1 bar [ $1 \times 10^5$  Pa]) a temperatura ambiente durante 21 h. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 1,0 g (5,6 mmol, rendimiento del 99 %) de un aceite identificado como 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,07 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,76 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 4,72 (s a, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,88 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,60 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H).

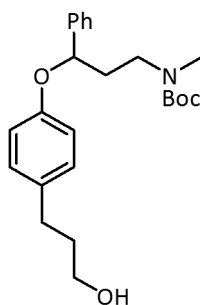
### 3-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]propanoato de metilo



10 Se preparó 3-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]propanoato de metilo en un rendimiento del 63 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

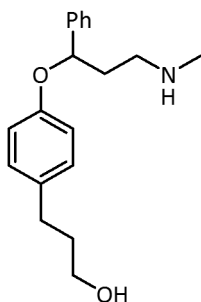
15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 – 7,22 (m, 5H), 6,98 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,73 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 5,06 (dd,  $J = 8,4, 4,0$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,48 – 3,27 (m, 2H), 2,85 – 2,79 (m, 5H), 2,53 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 2H), 1,39 (s a, 9H).

### 3-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo



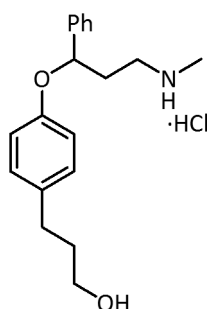
20 Se preparó 3-[4-(3-hidroxipropil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo en un rendimiento del 90 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (véase el ejemplo 2).

### 3-[4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol



Se preparó 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol en un rendimiento del 95 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 2).

**Clorhidrato de 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol**



5

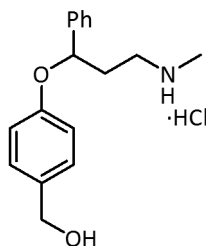
Se obtuvo clorhidrato de 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol como un sólido blanco en un rendimiento del 48 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el clorhidrato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenilacetato (véase el ejemplo 10).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,45 – 7,24 (m, 5H), 7,02 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,80 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 5,36 (dd,  $J = 8,3, 4,1$  Hz, 1H), 3,50 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,57 – 2,51 (m, 2H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H).

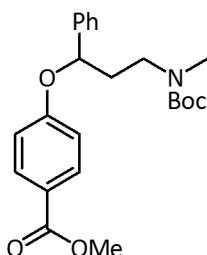
RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  156,91, 141,94, 136,17, 130,22, 129,82, 129,09, 127,09, 117,06, 78,54, 62,14, 47,69, 36,02, 35,55, 33,87, 32,09.

**Ejemplo 17**

15 **Clorhidrato de [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol**



**4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]benzoato de metilo**

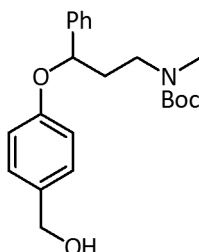


Se preparó 4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]benzoato de metilo en un rendimiento del 62 %

siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

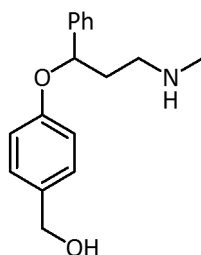
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 5H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 5,21 – 5,18 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 – 3,29 (s, 1H), 2,85 (s a, 3H), 2,25 – 2,05 (m, 2H), 1,48 – 1,32 (s a, 9H).

5 **3-[4-(hidroximetil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo**



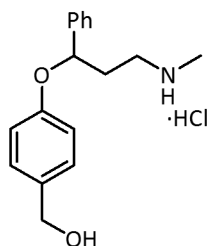
Se preparó 3-[4-(hidroximetil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo en un rendimiento del 90 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo (véase el ejemplo 2).

10 **[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol**



Se preparó [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol (véase el ejemplo 2).

**Clorhidrato de [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol**



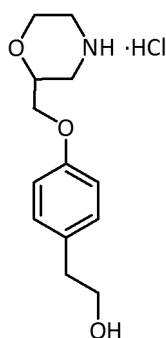
15 Se obtuvo clorhidrato de [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol como un sólido blanco en un rendimiento del 24 % para las últimas dos etapas siguiendo el procedimiento descrito para el clorhidrato de 4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]acetato (véase el ejemplo 10).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,41 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,16 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 6,85 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,0$  Hz, 2H), 5,41 (dd,  $J = 8,4, 4,1$  Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,38 – 2,17 (m, 2H).

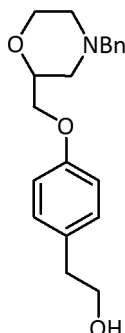
RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  158,10, 141,67, 135,53, 129,84, 129,48, 129,18, 127,21, 117,09, 78,36, 64,72, 56,26, 43,70, 34,55.

**Ejemplo 18**

25 **Clorhidrato de 2-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]etanol**



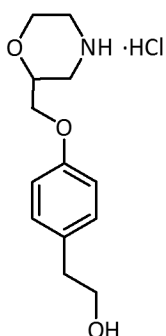
**2-[4-[(4-benzilmorfolin-2-il)metoxi]fenil]etanol**



5 Se suspendió NaH (670 mg, 16,8 mmol) en DMF seco (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (1,86 g, 13,5 mmol) en DMF seco (8 ml). La suspensión resultante se mantuvo a 0 °C durante 10 minutos y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después, se enfrió hasta temperatura ambiente y se le añadió gota a gota 4-bencil-2-(clorometil)morfolina (1,52 g, 6,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 65 h y después de enfriarla hasta ta, se diluyó con EtOAc y se desactivó con cuidado con agua. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (6x). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x) y agua (3x), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El aceite resultante (3,34 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (desde hexano hasta EtOAc al 60 % en hexano) para proporcionar 1,13 g (3,45 mmol, al 51 %) de un aceite incoloro identificado como 2-[4-[(4-benzilmorfolin-2-il)metoxi]fenil]etanol.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 – 7,24 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 8,6, 2H), 6,86 – 6,80 (m, 2H), 4,00 – 3,84 (m, 4H), 3,79 (t, *J* = 6,6, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 11,2, 1H), 2,78 (t, *J* = 6,6, 2H), 2,67 (d, *J* = 11,4, 1H), 2,21 (td, *J* = 11,4, 3,3, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H).

**Clorhidrato de 2-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]etanol**



20 A una solución de 2-[4-[(4-benzilmorfolin-2-il)metoxi]fenil]etanol (1,1 g, 3,45 mmol) en MeOH (100 ml) en un reactor a presión, se le añadieron HCl concentrado (350 µl, 4,2 mmol) y Pd/C (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente en una atmósfera de hidrógeno (5 bar [5x10<sup>5</sup> Pa]) a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad al vacío para proporcionar 0,85 g de un sólido amarillo pálido. La recrystalización de este sólido en alcohol isopropílico caliente proporcionó 0,60 g (2,42 mmol, rendimiento del 70 %) de un sólido blanco identificado como clorhidrato de 2-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]etanol.

25

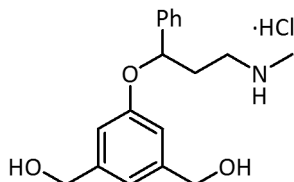
p.f.: 163-169 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,29 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 7,01 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 4,24 (m, 3H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 3,98 (t,  $J = 11,8$ , 1H), 3,83 (t,  $J = 6,6$ , 2H), 3,52 (d,  $J = 12,9$ , 1H), 3,43 (d,  $J = 13,0$ , 1H), 3,29 (m, 2H), 2,84 (t,  $J = 6,6$ , 2H).

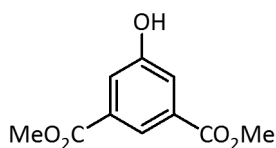
RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  156,4, 132,6, 130,4, 115,1, 72,1, 68,1, 63,7, 62,8, 43,9, 42,7, 37,0.

### Ejemplo 19 (comparativo)

#### 5 Clorhidrato de [5-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]-1,3-fenilen]dimetanol



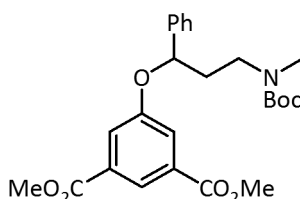
#### 5-hidroxiisofalato de dimetilo



10 Se preparó 5-hidroxiisofalato de dimetilo en un rendimiento del 80 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el (*E*)-3-(4-hidroxifenil)acrilato de metilo (véase el ejemplo 15).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 5,51 (s a, 1H), 3,94 (s, 6H).

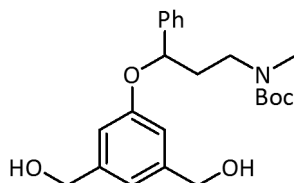
#### 5-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]isofalato de dimetilo



15 Se preparó 5-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]isofalato de dimetilo en un rendimiento del 86 % siguiendo el mismo procedimiento descrito para el 2-[4-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]fenil]acetato de metilo (véase el ejemplo 2).

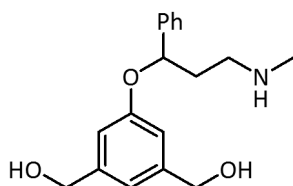
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 – 8,17 (m, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 5H), 5,23 (dd,  $J = 7,6$ , 3,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,50 – 3,28 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,35 (s a, 9H).

#### 3-[3,5-bis(hidroximetil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo



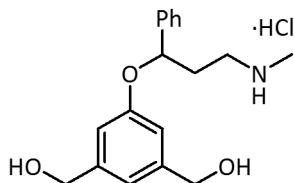
20 Se disolvió 5-[3-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-1-fenilpropoxi]isofalato de dimetilo (1,0 g, 2,2 mmol) en THF seco (30 ml) bajo nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (380 mg, 10,0 mmol) en porciones y la suspensión resultante se agitó enérgicamente a 0 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 45 min. Después, se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con cuidado con hielo y 0,3 ml de solución de NaOH al 10 %, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 10 min a 0 °C. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 0,86 g (2,1 mmol, rendimiento del 96 %) de una pasta incolora identificada como 3-[3,5-bis(hidroximetil)fenoxi]-3-fenilpropil(metil)carbamato de *tert*-butilo que se empleó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

#### [5-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]-1,3-fenilen]dimetanol



Se preparó 5-[3-(3-(2-hydroxypropoxy)fenil)propil]N,N-dimetanol siguiendo el mismo procedimiento descrito para el intermedio 2-[4-[3-(3-(2-hydroxypropoxy)fenil)propil]etanol (véase el ejemplo 2).

**Clorhidrato de 5-[3-(3-(2-hydroxypropoxy)fenil)propil]N,N-dimetanol**



5

Se obtuvo clorhidrato de 5-[3-(3-(2-hydroxypropoxy)fenil)propil]N,N-dimetanol en un rendimiento del 40 % (dos últimas etapas) siguiendo el mismo procedimiento descrito para el clorhidrato de 4-[3-(3-(2-hydroxypropoxy)fenil)propil]N,N-dimetanol (véase el ejemplo 10).

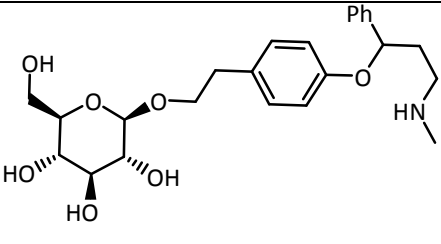
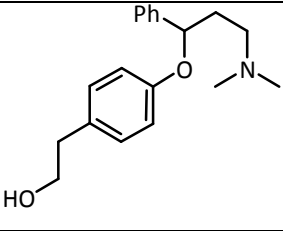
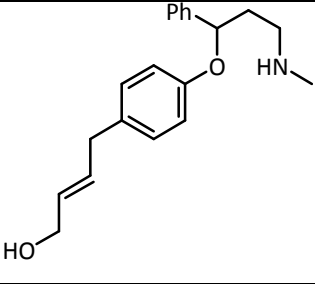
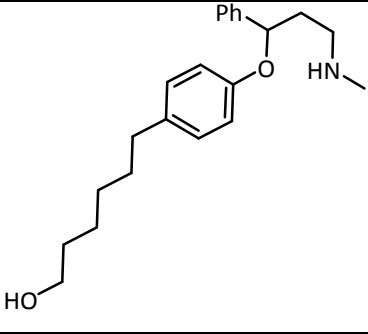
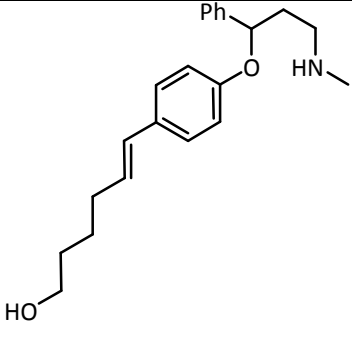
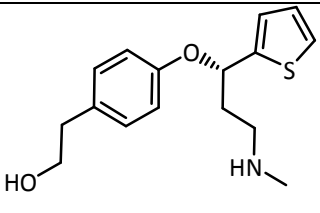
10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,46 (dd,  $J = 8,4, 4,2$  Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,39 – 2,19 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  159,03, 144,33, 141,77, 129,81, 129,10, 127,11, 119,18, 114,36, 78,30, 64,84, 47,59, 35,95, 33,85.

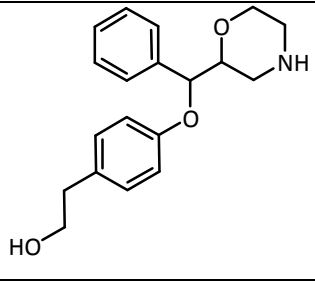
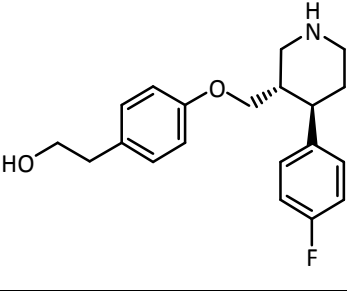
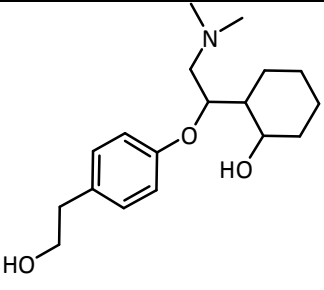
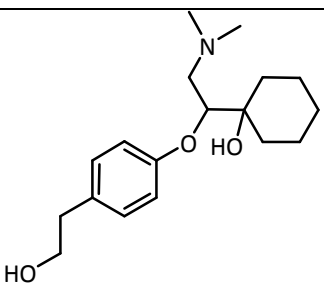
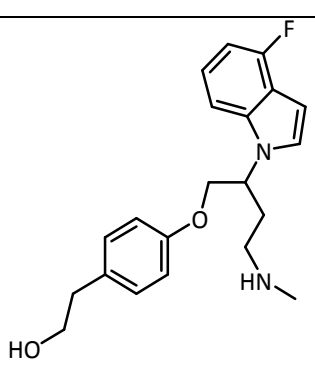
15 Los compuestos de los ejemplos 20 a 35 se presentan en la tabla 1, los ejemplos 20-23, 25, 27 y 31-35 son comparativos. Estos compuestos se preparan empleando los procedimientos de los esquemas de reacción 1 a 6 anteriores. Los materiales de partida para estos compuestos están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar usando procedimientos generales.

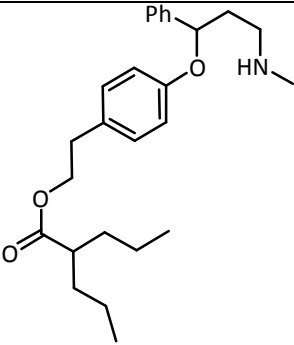
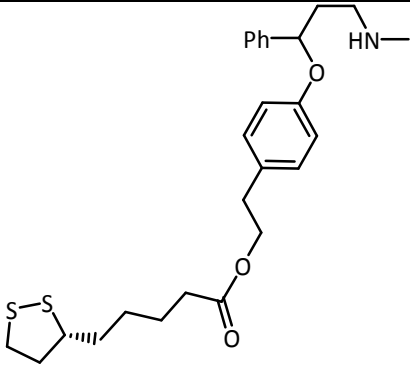
**Tabla 1**

Ejemplo	Estructura
20	
21	
22	

Ejemplo	Estructura
23	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC2OC(O)C(O)CO2)cc1)C3=CC=CC=C3</chem>
24	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC)cc1)C2=CC=CC=C2</chem>
25	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC/C=C/O)cc1)C2=CC=CC=C2</chem>
26	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC)cc1)C2=CC=CC=C2</chem>
27	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC/C=C/O)cc1)C2=CC=CC=C2</chem>
28	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(OCC)cc1)C2=CC=CC=C2</chem>



Ejemplo	Estructura
29	 <chem>OCCc1ccc(OCC23CCNCC23)c(C4=CC=CC=C4)c1O</chem>
30	 <chem>OCCc1ccc(OCC23CCNCC23C4=CC=C(C=C4)F)c1O</chem>
31	 <chem>OCCc1ccc(OCC2(C)N(C)CC2C3CCCCC3O)c1O</chem>
32	 <chem>OCCc1ccc(OCC2(C)N(C)CC2C3CCCCC3O)c1O</chem>
33	 <chem>OCCc1ccc(OCC23CCNCC23C4=CC=C(C=C4)F)c1O</chem>

Ejemplo	Estructura
34	
35	

### Ensayos biológicos

Los siguientes ejemplos ilustran la actividad biológica de compuestos de fórmula (I).

#### Inhibición de radioligando de unión a transportador de norepinefrina

- 5 El transportador de norepinefrina (NE) retira NE de la hendidura sináptica. El transportador de NE termina los efectos de la serotonina, permitiendo su reutilización por la neurona presináptica. Se determinan la unión *in vitro* de los compuestos de la invención al transportador de NE y el porcentaje de inhibición de la unión específica de control ( $[^3\text{H}]$ -nisoxetina en células CHO recombinantes humanas) siguiendo el procedimiento descrito en Pacholczyk *et al.*, (Nature 1991, 350(6316): 350-4).
- 10 El porcentaje de inhibición de los ejemplos 2, 12, 13, 14, 16, 17 y 19 se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2**

Ejemplos	concentración ( $\mu\text{M}$ )	Inhibición de unión de norepinefrina
2	5	95 %
12	10	79 %
13	10	80 %
14	10	85 %
16	10	90 %
17	10	94 %
19	10	75 %

El porcentaje de inhibición para los compuestos 1, 3-11, 15, 18 y 20-32 a 10  $\mu\text{M}$  estuvo entre el 65 y el 90 % en este ensayo.

**Inhibición de radioligando de unión a transportador de serotonina**

5 El transportador de serotonina retira serotonina de la hendidura sináptica. El transportador de serotonina termina los efectos de la serotonina, permitiendo su reutilización por la neurona presináptica. Se determinan la unión de los compuestos de la invención al transportador de serotonina y el porcentaje de inhibición de la unión específica de control ( $[^3\text{H}]$ -imipramina en células CHO recombinantes humanas) siguiendo el procedimiento descrito en Tatsumi *et al.* (Eur J Pharmacol 1999, 368(2-3): 277-83).

El porcentaje de inhibición de los ejemplos 12, 13, 14, 16, 17 y 19 se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Ejemplos	concentración ( $\mu\text{M}$ )	Inhibición de unión de serotonina
2	5	82 %
12	10	78 %
13	10	79 %
14	10	89 %
16	10	78 %
17	10	97 %
19	10	79 %

10 El porcentaje de inhibición para los compuestos 1, 3-11, 15, 18 y 20-32 a  $10 \mu\text{M}$  estuvo entre el 68 y el 82 % en este ensayo.

**Inhibición de la captación de serotonina y norepinefrina**

15 Se determina el efecto de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la captación de norepinefrina y serotonina en ensayos celulares a concentraciones que varían desde  $10 \text{ mM}$  hasta  $1 \text{ nM}$  siguiendo los procedimientos descritos en Galli, A. *et al.* J Exp Biol 1995, 198(Pt.10): 2197-212 y Gu, H. *et al.* J Biol Chem. 1994, 269(10):7124-30.

El porcentaje de inhibición de los ejemplos 2, 12, 13, 14, 16, 17 y 19 se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4**

Ejemplos	Inhibición de la recaptación de norepinefrina ( $\text{CI}_{50} \mu\text{M}$ )	Inhibición de la recaptación de serotonina ( $\text{CI}_{50} \mu\text{M}$ )
2	0,086	0,348
12	2,7	1,00
13	2,8	2,6
14	0,740	0,32
16	0,46	2,36
17	0,13	0,42
19	1,59	4,35

20 En el caso del producto del ejemplo 2, se observó una inhibición significativa en la captación de norepinefrina, con una  $\text{CI}_{50}$  de  $0,0864 \mu\text{M}$  y en la captación de serotonina, con una  $\text{CI}_{50}$  de  $0,328 \mu\text{M}$ .

La actividad inhibidora de recaptación de norepinefrina para los compuestos 1, 3-11, 15, 18 y 20-32 se determinó que estaba en el intervalo de  $\text{CI}_{50} (\mu\text{M})$  de 1,6 a 2,9.

La actividad inhibidora de recaptación de serotonina para los compuestos 1, 3-11, 15, 18 y 20-32 se determinó que

estaba en el intervalo de  $CI_{50}$  ( $\mu M$ ) de 2,5 a 4,8.

#### Actividad antidepresiva en la prueba de nado forzado en ratones

5 Se determinó la actividad antidepresiva usando la prueba de nado forzado descrita en Porsolt, R.-D. *et al.* Arch Int Pharmacodyn 1977, 229(2): 327-36. Una reducción de la duración de la inmovilidad del 50 % o más con relación al grupo de control indica una posible actividad antidepresiva. Asimismo, se aplicó un ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett para comparar el grupo tratado con compuesto de prueba y el de control con vehículo. Se consideró que la significancia era  $P < 0,05$ .

10 Se asoció el compuesto del ejemplo 2 a una dosis de 30 mg/kg administrada por inyección intraperitoneal con una actividad antidepresiva significativa 60 minutos después de la administración ( $P < 0,05$ , ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett). Además, el compuesto del ejemplo 2, al administrarlo por vía oral a una dosis de 90 mg/kg, también mostró una actividad significativa en esta prueba, sugiriendo una actividad antidepresiva para el compuesto.

#### Actividad antidepresiva en el ensayo de suspensión por la cola

15 Otro procedimiento de medida de la actividad antidepresiva que se puede usar para evaluar los compuestos de la presente invención es la prueba de suspensión por la cola descrita en Vogel, H.G. y Vogel, W.H. ((Eds.) Drug Discovery and Evaluation, Springer-Verlag Berlín Heidelberg, 1997, pág. 304-3059). El ensayo de suspensión por la cola del ratón se llevó a cabo 60 minutos después de la administración. Se registró la duración de la inmovilidad durante un periodo de 5 minutos después de iniciarse la suspensión por la cola y una reducción de la duración de la inmovilidad en  $\geq 50$  % con relación al grupo de control indicó actividad antidepresiva. También se realizó el análisis estadístico usando un ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett para comparar los datos del grupo tratado con compuesto de prueba y del de control de vehículo. Se consideró que la significancia era  $P < 0,05$ .

20 Se asoció el compuesto del ejemplo 2 a una dosis de 30 mg/kg administrada por vía intraperitoneal con un efecto significativo (reducción de la duración de la inmovilidad en  $\geq 50$  %) con relación al grupo de control) en el ensayo de suspensión por la cola del ratón. La desipramina (30 mg/kg), el estándar positivo, provocó un efecto significativo 60 minutos después de la administración oral ( $P < 0,05$  frente al control de vehículo; ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett). Adicionalmente, el compuesto del ejemplo 2 administrado a 90 mg/kg mostró una actividad significativa en esta prueba, sugiriendo un efecto antidepresivo para el compuesto. Los compuestos de los ejemplos 3 y 4 fueron activos a 90 mg/kg por vía oral. Adicionalmente, el ejemplo 4 mostró una actividad significativa a 30 mg/kg por vía oral.

#### 30 Actividad analgésica en el ensayo de la formalina en ratón

Se determina la actividad analgésica de los compuestos de la presente invención haciendo uso de la prueba de la formalina en ratón descrita en Hunskaar, S. J Neurosci Methods 1985, 14(1): 69-76. Se midió el tiempo de lamida de la pata trasera en intervalos de 5 minutos durante 30 minutos después de la inyección subplantar de formalina (0,02 ml, al 2 %). Se aplicó el análisis estadístico usando un ANOVA de una vía seguido de la prueba de Dunnett para la comparación entre el grupo tratado con sustancia de prueba y el de control con vehículo. Se consideró significativo  $P < 0,05$ .

40 La administración intraperitoneal del compuesto del ejemplo 2 a una dosis de 30 mg/kg y la administración oral de 90, 30 y 3 mg/kg demostraron una actividad analgésica significativa después de la exposición a formalina en ratones en comparación el grupo de control de vehículo. El compuesto del ejemplo 3 también fue activo al administrarlo por vía oral a 90 mg/kg, mientras que el compuesto del ejemplo 4 fue activo a 90 y 30 mg/kg después de la toma oral. El compuesto del ejemplo 18 demostró actividad analgésica a 90 mg/kg administrado por vía oral en este modelo.

#### Unión al transportador de dopamina (DAT)

45 Los neurotransportadores dependientes de  $Na^+/Cl^-$ , que constituyen una superfamilia de genes, son cruciales para limitar la actividad neurotransmisora. La acción de la dopamina se termina, en parte, a través de su captación en las neuronas dopaminérgicas presinápticas por el transportador de norepinefrina de la membrana plasmática (NET). Los transportadores de monoaminas, tales como DAT, son dianas de alta afinidad para psicoestimulantes y antidepresivos. Estos agentes, mediante el bloqueo de transportadores y en consecuencia, evitando la captación neuronal, elevan los niveles de las concentraciones extracelulares de neurotransmisores en el sistema nervioso tanto central como periférico, contribuyendo a sus efectos de comportamiento y autónomos.

50 Se usan transportadores de dopamina humanos expresados en células CHO-K1 en tampón Tris-HCl modificado a pH 7,4. Se incubó una alícuota de 40-mg<sup>±</sup> con 0,15 nM del ligando del DAP ( $[^{125}I]$ -RTI-55) durante 3 horas a 4 °C. Se calcula la unión inespecífica en presencia de nomifensina 10 mM. Se filtran y se lavan las membranas, después se cuentan los filtros para determinar el  $[^{125}I]$ -RTI-55 unido específicamente (Gu, H. *et al.* J Biol Chem 1994, 269(10): 7124-30 y Giros, B. y Caron, M.G., Trends Pharmacol Sci 1993, 14(2): 43-9). Como compuestos de referencia se usaron nomifensina y reserpina, dando valores de  $CI_{50}$  de 65 nM y 1,3  $\mu M$ , respectivamente. La incubación del ejemplo 2 a 10  $\mu M$  demostró un efector inhibidor del 88 % de la unión de  $[^{125}I]$ -RTI-55.

**Cribado de toxicidad de MTT *in vitro***

Se ha explorado la toxicidad de los compuestos de la presente invención a una concentración de 10  $\mu$ M usando el procedimiento de sal de tetrazolio (MTT) en células CHO. El procedimiento MTT que implica la conversión de MTT en formazano coloreado por las células sirve como medida indirecta de la proliferación celular/muerte celular, como han comunicado varios grupos (Paimela, T. *et al.* Mol Vis 2012; 18: 1189-96; Hansen, M.B. *et al.*, J Immunol Methods 1989, 119(2): 203-10).

En el ensayo MTT, se correlaciona la citotoxicidad con el color del MTT y se mide con un espectrofotómetro a la longitud de onda de 570 nm. Brevemente, se añadió solución de MTT recién preparada (10 mg/ml en PBS 1x) (1:20 volumen de medio) y se incubaron las células durante 1,5 horas. Se lisaron las células y se disolvió formazano morado en la solución mediante incubación durante la noche con tampón de lisis de MTT (SDS al 20 %, N,N-dimetilformamida al 50 %, ácido acético al 2 %, HCl 25 mM; el volumen de medio + volumen de solución de sal de MTT).

Los compuestos de los ejemplos 2, 3, 4 y 18 mostraron una viabilidad celular del 100 % en comparación con el grupo de control positivo (DMSO al 10 %), sugiriendo que estos compuestos son no tóxicos a la concentración estudiada.

**Dosis máximas toleradas evaluadas en ratones C57BL/6**

Se puede llevar a cabo una evaluación alternativa de la toxicidad de los compuestos de la presente invención usando el procedimiento descrito en Branch, D.R. Exp Toxicol Pathol 2009, 61(2): 133-6 y Emmenegger, U. *et al.* Neoplasia 2011, 13(1): 40-8. El objetivo del ensayo era determinar la dosis no tóxica después de 5 días de administración oral evaluando la toxicidad de los compuestos de la invención a dosis crecientes partiendo de 1 g/kg.

Se evaluó la toxicidad oral del compuesto del ejemplo 2 en el ratón después de administración oral durante 5 días y no mostró ningún efecto tóxico al administrarlo a dosis de hasta 100 mg/kg/día durante 5 días.

**Prueba de evitación pasiva**

La tarea de evitación pasiva es una prueba agravada por el miedo usada para evaluar el aprendizaje y la memoria en modelos de roedor de trastornos del SNC. En esta prueba, los sujetos aprenden a evitar un entorno en el que se administró anteriormente un estímulo aversivo (tal como una descarga eléctrica en la pata).

Los animales pueden explorar libremente los compartimentos claro y oscuro de la cámara y se administra una descarga eléctrica en la pata moderada en un lado del compartimento. Con el tiempo los animales aprenden a asociar determinadas propiedades de la cámara con la descarga eléctrica en la pata. La latencia de paso de la barrera para evitar el estímulo se usa como indicador del aprendizaje y la memoria. La tarea de evitación pasiva es útil para evaluar el efecto de entidades químicas novedosas sobre el aprendizaje y la memoria, así como para estudiar los mecanismos implicados en la cognición (Cappon, G.D. Eur J Pharmacol. 2008 579(1-3): 225-8).

Se llevó a cabo una prueba de evitación pasiva con el ejemplo 2 administrado i.p. a 30 mg/kg para evaluar la formación de memoria reciente y a largo plazo (consolidación) usando un refuerzo negativo (descarga eléctrica en la pata de 0,6 mA; 2 s). En la fase de la prueba 24 horas después, los ratones tratados con el ejemplo 2 permanecieron un tiempo significativamente más largo sobre la plataforma que el grupo tratado con solución salina (ANOVA de una vía  $F = 8,7231$ ;  $P = 0,006$ ), lo que indica una potenciación significativa de la formación de la memoria reciente.

**Prueba de reconocimiento de objetos novedosos**

La tarea de reconocimiento de objetos novedosos se usa para evaluar la cognición, en particular el reconocimiento de memoria, en modelos de roedor de trastornos del SNC. Esta prueba se basa en la tendencia espontánea de los roedores a pasar más tiempo explorando un objeto novedoso que uno conocido. La elección de explorar el objeto novedoso refleja el uso del reconocimiento de memoria y aprendizaje.

La prueba de reconocimiento de objetos novedosos proporciona una medida de la actividad en un entorno novedoso permitiendo pruebas de reactividad emocional y también de reconocimiento de objetos novedosos, un dominio cognitivo que depende de la integridad funcional hipocámpica. Se habituó a los animales a la presencia de dos objetos idénticos (piezas de LEGO®) durante una única sesión de 5 minutos (entrenamiento) y olisqueo (exploración de un objeto se definió como dirigir la nariz hacia el objeto a una distancia de < 1 cm y/o tocarlo con la nariz). Se inyectó a los ratones solución salina o el compuesto que se quería probar y se devolvieron a sus jaulas de origen. A las 24 horas, se introdujeron de nuevo los animales en el mismo campo abierto con los mismos dos elementos (familiarización) y de nuevo, se registró la exploración en cada uno de ellos durante 5 minutos. Una hora después, se volvió a someter a la prueba a los ratones en el campo abierto durante 3 minutos, pero esta vez reemplazando uno de los objetos "conocidos" con uno nuevo (prueba). Para analizar el rendimiento cognitivo, se calculó un índice de distinción como la diferencia en el tiempo de exploración del objeto novedoso y el conocido, expresada como la proporción del tiempo total empleado en explorar ambos objetos, lo que hizo posible el ajuste de cualesquiera diferencias en el tiempo total de exploración. Esta prueba es útil para evaluar la capacidad cognitiva deteriorada en

variedades transgénicas de ratones y evaluar el efecto sobre la cognición de entidades químicas novedosas (Zhang, R. *J Alzheimers Dis* 2012, 31(4): 801-12). Fármacos tales como la fluoxetina, un agente de referencia entre los inhibidores selectivos de serotonina, se han descrito como potenciadores cognitivos en este modelo animal después de su administración crónica pero no aguda (Alme, M. *et al. Neuroplasticity* 2007, 26496).

- 5 Los ratones tratados con el ejemplo 2 también aumentaron su interés en el objeto nuevo, pero fueron significativamente más competentes en comparación con el grupo de solución salina (ejemplo 2: tiempo de objeto conocido = 24,4 %; tiempo de objeto nuevo = 75,5 %), sugiriendo que la administración del compuesto potencia el reconocimiento de memoria. Los ratones tratados con el ejemplo 2 distinguieron los dos objetos mejor (ANOVA de una vía  $F = 5,433$ ;  $P = 0,03$ ), sugiriendo una mejora clara en la capacidad cognitiva en ratones tratados en condiciones agudas. También se evaluaron la fluoxetina (30 mg/kg i.p.), el inhibidor de monoamina oxidasa rasagilina (3 mg/kg i.p.) y el inhibidor de recaptación de norepinefrina y serotonina milnaciprano (30 mg/kg i.p.) y mostraron una ausencia de mejora cognitiva en las mismas condiciones experimentales.

#### Prueba del laberinto de agua de Morris

- 15 La enfermedad de Alzheimer (EA) familiar está asociada con mutaciones que dan lugar a la producción del péptido  $\beta$ -amiloide 42 (A $\beta$ 42), un constituyente de las placas amiloides características de diagnóstico de la EA. Estas mutaciones se producen en los sitios de escisión proteolítica en el gen que codifica la proteína precursora amiloide (PPA) y en los genes de las presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2), enzimas implicadas en la escisión de la PPA. La estirpe de ratón de PPA mutante J20 (B6.Cg-Tg(PDGFB-APP<sup>SwInd</sup>)20Lms/2J) desarrolla depósitos de péptido amiloide a los 5-7 meses de edad, con un depósito mayor en el giro dentado del hipocampo y la neocorteza y muestra un perfil cognitivo anormal, funcionalmente dependiente del hipocampo. El modelo de ratón J20 es un modelo animal experimental adecuado para probar la actividad de fármacos sobre el rendimiento cognitivo debido a que estos ratones muestran un deterioro fuerte del aprendizaje espacial y la memoria de referencia espacial (Karl, T. *et al. Behav Brain Res* 2012, 228(2): 392-97; García-Barroso, C. *et al. Neuropharmacology* 2013, 64: 114-23). En el laboratorio de los autores de la invención se investigaron los efectos del ejemplo 2 sobre la memoria espacial y el aprendizaje en el modelo de ratón J20 usando la prueba del laberinto de agua de Morris (Vorhees, Ch. V. y Williams, M. T. *Nat Protoc* 2006, 1(2): 848-58).

- 20 Se aplicó la prueba del laberinto de agua de Morris a 45 ratones machos viejos. Se trató a veinte ratones naturales y 25 J20 ( $n = 10-11$  para cada grupo de tratamiento/genotipo; 10-14 meses de edad) con vehiculo o ejemplo 2 a 30 mg/kg i.p. Se registraron tiempos porcentuales en cuadrantes, latencias de escape, distancia al objetivo y otros parámetros y se compararon entre grupos para evaluar la actividad del compuesto. El ejemplo 2 mostró un aumento de la memoria visuoespacial y del aprendizaje en ratones naturales viejos y un efecto positivo en algunas sesiones en J20.

#### Estudio bioquímico sobre la señalización de la plasticidad de neurotrofina en ratones

- 35 Se pueden estudiar cambios neuronales bioquímicos agudos en la señalización de neurotrofina y de la plasticidad sináptica después de la administración de los compuestos que se van a probar mediante la evaluación por transferencia de bandas Western de ensayos de fosforilación de ERK, Akt, fosfolipasa C (PLC), Trk-B, receptor de glucagón y CAMK II en el hipocampo, el cuerpo estriado y la corteza 1 hora después de la administración.

- 40 Se usaron dos grupos de animales: ratones de control C57BL y ratones tratados por administración i.p. de una dosis de 30 mg/kg del compuesto que se quiere probar diluido en solución salina o solución salina de control ( $n = 6$  por grupo).

- 45 Se sacrificó a los animales por dislocación cervical en el momento correspondiente y se diseccionaron diferentes regiones cerebrales (corteza frontal, cuerpo estriado, hipocampo, cerebelo) 3,5-4 horas después de haberse administrado los compuestos. Se tomaron muestras y se congelaron inmediatamente a  $-80^{\circ}\text{C}$ , se homogeneizó el tejido en tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM [pH 7,5], NaCl 150 mM, glicerol al 10 %, Tritón X-100 al 1 %, NaF 100 mM,  $\text{ZnCl}_2$  5  $\mu\text{M}$  y EGTA 10 mM) más inhibidores de proteasas (fluoruro de fenilmetilsulfonilo [2 mM], aprotinina [1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ], leupeptina [1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] y ortovanadato de sodio [1 mM]) y se centrifugaron a 13.200 g durante 15 minutos. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteínas DC (Bio-Rad, Hercules, CA, EE. UU.) leído en una placa de 96 pocillos.

- 50 Se desnaturalizaron las proteínas en Tris-HCl 62,5 mM (pH 6,8), SDS al 2 % (p/v), glicerol al 10 %,  $\beta$ -mercaptoetanol 140 mM y azul de bromofenol al 0,1 % (p/v), se calentaron a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 5 minutos (excepto para la transferencia de bandas del transportador de glutamato vesicular 1 [VGLUT1]: 10 minutos a  $60^{\circ}\text{C}$ ) y se resolvieron en geles de poliacrilamida desnaturalizantes (acrilamida al 8 %); se transfirieron las proteínas a una membrana de nitrocelulosa y se lavaron dos veces en solución salina tamponada con Tris que contenía Tween-20 al 0,1 % (TBS-T). Después del bloqueo (solución de TBS-T más seroalbúmina bovina al 5 % y leche desnatada al 5 %) a temperatura ambiente durante 1 hora, se realizó la transferencia de bandas de las membranas durante la noche a  $4^{\circ}\text{C}$  con los siguientes anticuerpos primarios: anti-Trk-B (1:1000), anti-fosfo-Trk-B (Y515 1:1000), anti-ERK (1:1000), anti-Akt (1:1000), anti-fosfo-ERK (1:1000), anti-fosfo-Akt (1:1000), anti-PLC $\gamma$ 1 (1:1000) y anti-fosfo-PLC $\gamma$ 1 (1:1000).

Después de la incubación con anticuerpo primario, se lavaron las membranas con TBS-T y se incubaron durante 1

hora a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante adecuado (1:2000; Promega, Madison, WI, EE. UU.) y finalmente, se visualizó la reacción con el reactivo de luminol de transferencia de bandas de western (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE. UU.). Se escanearon los duplicados de transferencia de bandas de western y se cuantificaron usando un análisis densitométrico asistido por ordenador.

En el caso del compuesto del ejemplo 2 administrado por vía intraperitoneal a una dosis de 30 mg/kg, se observó un aumento significativo positivo en los niveles de p-ERK y p-Akt específico para el hipocampo 1 hora después de la administración, como se muestra en la Figura 1 (p-ERK) y la Figura 2 (p-Akt). No se observó ningún cambio significativo en p-PLC $\gamma$ 1; esto sugiere una posible activación de las rutas de la plasticidad, muy probablemente no específica para la activación de Trk-B, ya que las tres rutas principales posteriores a Trk-B son las de ERK, Akt y PLC $\gamma$ 1 mencionadas anteriormente.

Así, después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 2, se observaron un aumento de la fosforilación de Akt en el hipocampo y una tendencia al aumento de la fosforilación de ERK1/2. Aunque los resultados no identificaron el compuesto del ejemplo 2 como un agonista de Trk-B, los cambios en la señalización de Akt y la tendencia de p-ERK 1 hora después de la administración respaldan el efecto de potenciación cognitiva del compuesto del ejemplo 2 observado *in vivo*.

#### **Estudio *in vitro* de la señalización de plasticidad de neurotrofina en las líneas celulares SN56 y T48**

El propósito del estudio fue evaluar los cambios neuronales bioquímicos agudos en la señalización de neurotrofina y de la plasticidad sináptica *in vitro* después de la incubación en líneas celulares SN56 (fusión de células en el área septal de ratones y células de neuroblastoma de ratones sin expresión de TRKB) y T48 (SN56 transfectadas de forma estable para expresar TrkB) en los ejemplos 3 y 4. Estos cambios se estudiaron con una evaluación de transferencia de bandas de western de ensayos de fosforilación de Erk, Akt, PLC, Trkb, BDNF y CREB (proteína de unión a elemento de respuesta a AMPc).

Las proteínas se desnaturalizaron en Tris-HCl 62,5 mM (pH 6,8), SDS al 2 % (p/v), glicerol al 10 %,  $\beta$ -mercaptoetanol 140 mM y azul de bromofenol al 0,1 % (p/v), se calentaron a 100 °C durante 5 minutos(excepto para transferencia de bandas de VGLUT1: 10 minutos a 60 °C) y se resolvieron en geles de poliacrilamida desnaturalizantes (acrilamida al 8 %); se transfirieron las proteínas a una membrana de nitrocelulosa y se lavaron dos veces en solución salina tamponada con Tris que contenía Tween-20 al 0,1 % (TBS-T). Después del bloqueo (solución de TBS-T más seroalbúmina bovina al 5 % y leche desnatada al 5 %) a temperatura ambiente durante 1 hora, se realizó la transferencia de bandas de las membranas durante la noche a 4 °C con los siguientes anticuerpos primarios: anti-Trk-B, anti-fosfo-Trk-B, anti-ERK, anti-Akt, anti-fosfo-ERK, anti-fosfo-Akt, anti-PLC $\gamma$ 1, anti-fosfo-PLC $\gamma$ 1, anti-BDNF, anti-CREB y anti-fosfoCREB.

Después de la incubación con anticuerpo primario, se lavaron las membranas con TBS-T y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante adecuado (Promega, Madison, WI, EE. UU.) y finalmente, se visualizó la reacción con el reactivo de luminol de transferencia de bandas de western (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE. UU.). Se escanearon los duplicados de transferencia de bandas de western y se cuantificaron usando un análisis densitométrico asistido por ordenador.

El análisis estadístico se llevó a cabo usando el análisis de una vía de varianza (ANOVA) seguido por prueba de comparación múltiple de Toker a posteriori.

Después de cribado adicional de las membranas por tinción contra pCREB y CREB, el ejemplo 3 y el ejemplo 4 incrementaron significativamente la fosforilación de CREB en ambas líneas celulares (véase Figura 3), lo que sugiere fuertemente que ello no es un mecanismo dependiente de BDNF.

Teniendo en cuenta los resultados cognitivos *in vivo* anteriores y la activación de Erk y Akt en el ensayo agudo, los autores de la invención no pueden descartar otras rutas principales que puedan reflejarse por mejoras de la plasticidad neuronal (por ejemplo, por medio de otros factores tróficos, receptores de neurotransmisores o activación de rutas subcelulares bioquímicas), es notable que la fosforilación de CREB puede jugar un papel importante en los efectos *in vivo* descritos pero es un objetivo principal de múltiples rutas importantes que se pueden regular en muchas vías.

#### **Efectos crónicos del compuesto de ejemplo 2 (tratamiento de 3 meses) para defectos de cognición en ratones naturales viejos**

Se estudiaron los efectos de administración crónica del compuesto de ejemplo 2 administrado por captación oral (10 mg/kg/día durante 3 meses a través del acceso a recipiente graduado invertido de 25 ml lleno de agua del grifo) en la cognición en ratones naturales viejos.

Para examinar el efecto de tratamiento crónico durante tres meses con el compuesto de ejemplo 2, se usaron el reconocimiento de objeto novedoso y las pruebas de laberinto Y.

El tratamiento con el compuesto de ejemplo 2 durante 3 meses fue capaz de restaurar el índice de discriminación en los ratones de control (comparaciones a posteriori de Bonferroni de control natural frente a ejemplo 2 de tipo natural  $p = 0,055$ ). De forma importante, el compuesto de ejemplo 2 tuvo un efecto positivo en el reconocimiento de memoria en ratones naturales viejos que mostraron capacidades de discriminación malas. Estos resultados sugieren que el compuesto del ejemplo 2 tiene propiedades de potenciación cognitiva potenciales en ratones viejos y esto puede ser extraordinariamente relevante para tomar como objetivo disfunción cognitiva asociada al envejecimiento.

### Efectos agudos del compuesto de ejemplo 2 en defectos del modelo de X frágil de ratón de defectos de cognición.

El síndrome de X frágil (FXS) es una causa hereditaria común de retraso mental humano. Las características de comportamiento del trastorno incluyen deterioro cognitivo, hiperactividad, deficiencias de atención, hipersensibilidad sensorial, aislamiento social y comportamiento de ansiedad. El FXS resulta de la expansión de una región repetida de CGG del gen del retraso mental de X frágil (FMR1) localizado en el cromosoma X. Como consecuencia, el gen se hipermetila y su transcripción en ARNm se inactiva. En el cerebro, el producto proteico del gen de FMR1 (FMRP) tiene un papel importante en función sináptica y plasticidad sináptica (Brown, Jin et al. 2001 *Cell* 107(4): 477-487) y la pérdida de la proteína puede explicar las anomalías de comportamiento y físicas en pacientes de FXS.

Se han generado modelos de ratón para la enfermedad delecionando el gen FMR1 (desactivación, ratones KO) (Bakker C E 1994 *Cell* 78(1): 23-33). Los ratones con Fmr1 inactivado son capaces de recapitular algunas de las características físicas y de comportamiento del síndrome humano. Estos ratones muestran hiperactividad y deterioro de aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris, respuestas similares a ansiedad alteradas y comportamiento social anormal.

Se llevaron a cabo efectos del ejemplo 2 en incapacidad social en un modelo de Fmr1 desactivado. El comportamiento social se examinó en un campo abierto que consistió en un ámbito (70 cm de largo x 70 de ancho x 30 cm de altura) hecho de Plexiglás. Una cámara elevada conectada al programa de vídeo de detección de movimiento SMART (Pantlab, España) se usó para controlar el comportamiento de los animales. El diseño experimental incluyó tres sesiones:

1) *Sesión de habituación* Los animales se habituaron durante 10 minutos a un ámbito que contenía dos cilindros transparentes vacíos (30 cm de diámetro x 40 cm de altura) hechos de Plexiglás. Los cilindros se perforaron para tener puntos de interacción y se localizaron en dos esquinas del campo abierto. El tiempo de exploración de los cilindros se registró a lo largo de una duración de 10 minutos. Después de la sesión de habituación los ratones recibieron una inyección aguda bien de medio salino o bien de ejemplo 2 (30 mg/kg i.p.) y se reemplazaron en sus jaulas.

2) *Interacción social* 24 horas después, los animales se volvieron a colocar en el ámbito que contiene los dos cilindros, un cilindro estaba vacío y el otro contenía un individuo desconocido (estímulo). El tiempo explorando los dos cilindros se registró durante 10 minutos. El individuo de estímulo fue siempre un ratón juvenil (menos de dos meses de edad), para evitar la jerarquía de grupo y la agresividad hacia individuos no familiares que muestran los ratones machos adultos. Además, el individuo de estímulo estaba parejo en su genotipo con los ratones de prueba. La posición del estímulo de individuo estaba compensada entre los animales. Después de la sesión de sociabilidad los ratones recibieron una inyección aguda de bien medio salino o bien ejemplo 2 (30 mg/kg i.p.).

3) *Reconocimiento social* 24 horas después, los animales se volvieron a colocar en el ámbito que contiene los dos cilindros, un cilindro contenía el mismo individuo de estímulo presentado durante la sesión de interacción social (familiar) y el otro contenía un individuo de estímulo novedoso. Ambos estímulos fueron animales juveniles y parejos en su genotipo. La posición del estímulo familiar siguió siendo la misma que era en la sesión de interacción social y estaba compensada entre los animales. Una vez el ratón sujeto finalizó la prueba permaneció albergado individualmente en una jaula aparte hasta que el otro compañero de jaula finalizó la prueba, para evitar exposición a señales olfativas de los ratones de estímulo. En todos los casos los ratones de la misma jaula no se expusieron nunca a los mismos estímulos, bien familiares o bien novedosos. El tiempo explorando los dos cilindros se registró durante 10 minutos. El índice de discriminación se calculó como el tiempo explorando el ratón de estímulo novedoso – el tiempo explorando el ratón de estímulo familiar/el tiempo total de exploración x 100. El ámbito y los cilindros se lavaron en profundidad entre animales para evitar señales olfativas. Todas las medidas de exploración se registraron manualmente por el experimentador ciego al genotipo y al tratamiento. El comportamiento de exploración se definió como se definió como el animal dirigiendo la nariz hacia el cilindro a una distancia de < 2 cm. Una zona proximal de 14 cm a partir de los cilindros se definió como la zona de interacción y el tiempo gastado en estas zonas se registró como índice de comportamiento de exploración.

La administración aguda de ejemplo 2 redujo significativamente el tiempo que los ratones naturales y los ratones con fmr1 desactivado gastaron explorando el estímulo familiar (Figura 4A, ANOVA de dos vías, efecto de tratamiento  $F_{1,47} = 6,478$ ,  $p = 0,015$ ). De forma interesante, el ejemplo 2 restauró completamente la alteración de comportamiento social detectada en los ratones con fmr1 desactivado. La exposición al ejemplo 2 aguda incrementó significativamente el tiempo que los ratones con fmr1 desactivado gastaron cerca del estímulo novedoso (Figura 4B, Bonferroni según medio salino con desactivado frente a ejemplo 2 con desactivado  $p = 0,003$ ) mientras se reduce el tiempo consumido cerca del individual familiar (Figura 4B, Bonferroni según medio salino con desactivado frente a ejemplo 2 con desactivado a posteriori  $p = 0,038$ ). Adicionalmente, la administración de ejemplo 2 compensó



totalmente la deficiencia en reconocimiento social detectada en ratones con *fmr1* desactivado (Figura 4C, Bonferroni según medio salino con desactivado frente a ejemplo 2 con desactivado a posteriori  $p = 0,006$ ).

5 La administración aguda de ejemplo 2 restauró completamente las anomalías sociales de los ratones con *fmr1* desactivado. Después del tratamiento con ejemplo 2, el tiempo reducido de exploración gastado por los ratones con *fmr1* desactivado se elevó a niveles comparables a los detectados en animales naturales. Por el contrario, el ejemplo 2 no modificó el reconocimiento social en ratones.

### Relación de la neuroplasticidad y la actividad precognitiva

10 La neuroplasticidad es la capacidad del sistema nervioso de responder a estímulos nocivos reorganizando su estructura y función. Desempeña un papel crucial en condiciones fisiológicas y patológicas, como lesión cerebral y accidente cerebrovascular, trastornos mentales y adictivos, trastornos pediátricos del desarrollo, neurodegeneración y envejecimiento. Se debe ver la plasticidad neuronal como una ganancia de función, o con consecuencias negativas tales como pérdida de función o aumento de la lesión. Así, en este contexto, los mecanismos moleculares que soportan la plasticidad neuronal también tienen vulnerabilidades farmacológicas. Por ejemplo, se pueden perder las intervenciones farmacológicas promotoras de la plasticidad con el bloqueo de NMDA (dextrometorfano) o el aumento del tono GABAérgico (lorazepam).

20 Por el contrario, algunos autores han sugerido que el tratamiento cognitivo y la medicación antidepresiva implican, probablemente, mecanismos neuronales similares que promueven la plasticidad neuronal. La inhibición de neurotransmisores cerebrales tales como la serotonina y la norepinefrina tras la administración crónica podría promover la plasticidad neuronal por medio del aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la activación de los receptores de Trk-B en células de la amígdala y el hipocampo. Se han propuesto otras intervenciones neurofarmacológicas para aumentar la neuroplasticidad, tales como inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) o inhibidores de mTOR.

25 Los compuestos de la invención están diseñados para el tratamiento de trastornos de la parte compacta de la sustancia negra (SNC) con deterioro cognitivo. Estudios *in vitro* con algunos de estos compuestos muestran una inhibición equilibrada de la recaptación de norepinefrina y serotonina. Además, estudios *in vivo* en modelos de comportamiento de roedor muestran que la administración de los compuestos de la invención no afecta a la exploración (pruebas en jaulas de actividad y de habituación-deshabitación) y aumenta la memoria a corto y largo plazo (pruebas de evitación pasiva y reconocimiento de objetos). El efecto psicoactivo determinado en las pruebas hipocámpicas y corticohipocámpicas anteriores con los compuestos de la invención indica una acción procognitiva. Estudios *ex vivo* que evalúan las rutas de Akt y ERK tras la administración de los compuestos de la invención (aumento de p-Akt y p-ERK) y el incremento *in vitro* de la fosforilación de CREB (proteína de unión a elemento de respuesta a AMPc), un factor de transcripción implicado en el aprendizaje, la cognición y la extensión de las neuritas sugieren que los mecanismos moleculares implicados en los efectos precognitivos observados *in vivo* están relacionados con un aumento de la neuroplasticidad.

40 Los resultados *in vitro* e *in vivo* tomados conjuntamente sugieren un aumento cognitivo mediado por la neuroplasticidad y hacen de los compuestos de la invención fármacos precognitivos potencialmente útiles para el tratamiento no solo de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, sino también para las enfermedades con deterioro del aprendizaje y la memoria (trastornos autistas, síndrome del X frágil, síndrome de Down, síndrome de Rett, etc.).

### Composiciones farmacéuticas

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticamente activas que comprenden compuestos de fórmula (I) y un vehículo fisiológico. Las composiciones activas se pueden administrar por vía oral, subcutánea, parenteral, local (pomadas, cremas, polvos), como gotas o como una administración por vía nasal o bucal.

45 Los ejemplos siguientes de composiciones farmacéuticas se ofrecen entendiendo que no son en modo alguno limitantes de la invención.

#### Ejemplo de formulación 1: composiciones para administración parenteral

Estas composiciones pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas, soluciones, emulsiones y polvos para su reconstitución como soluciones inyectables.

50 Los compuestos de la invención en forma de polvo se pueden diluir en solución salina tamponada con fosfato que consiste en polisorbato 80, cloruro de potasio, fosfato monobásico, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico y agua para inyectables preparada hasta el volumen deseado.

Se preparan inyecciones de liposomas para uso intratecal en una suspensión inyectable estéril de compuestos de fórmula (I), encapsulados en partículas multivesiculares a base de lípidos.

55 **Ejemplo de formulación 2: comprimidos y cápsulas para administración oral**

## ES 2 621 960 T3

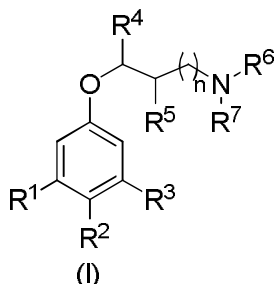
Se pueden preparar comprimidos que contienen como ingredientes inactivos lactosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, povidona, glicolato sódico de almidón y dióxido de titanio.

Se pueden preparar cápsulas que contienen como ingredientes inactivos talco, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio celuloide, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), cápsula de gelatina dura, tinta negra, propilenglicol y goma laca.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene fórmula (I)



en la que,

5  $R^1$  y  $R^3$  representan átomos de hidrógeno;

$R^2$  es un grupo  $A-OR^8$ , en el que A representa un birradical alquileo  $C_1-C_6$ ;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en H; arilo  $C_6-C_{10}$  y un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

y o bien:

10 a)  $R^5$  es H;  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo  $C_1-C_3$ ; y  $R^7$  se selecciona de H y metilo;

b)  $R^5$  y  $R^6$  tomados conjuntamente forman un grupo seleccionado del grupo que consiste en  $-O-CH_2-CH_2-$  y  $CH(R^{11})-CH_2-CH_2-$ ; y  $R^7$  es H; o

c)  $R^5$  es H; y  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman un grupo  $-(CH_2)_m-CO-$ ;

$R^8$  es H;

15  $R^{11}$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

n es un número entero seleccionado de entre 0, 1 y 2;

m es un número entero seleccionado de entre 3 y 4;

con la condición de que cuando  $R^4$  y  $R^5$  son ambos H, entonces  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente forman un grupo  $-(CH_2)_m-CO-$ ;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

$R^2$  es un grupo  $A-OR^8$ , en el que A representa un birradical etileno y  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno;

$R^4$  representa un grupo fenilo;

$R^5$  y  $R^6$  representan átomos de hidrógeno;

25  $R^7$  representa un grupo metilo; y

n tiene un valor de 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 30
- 1-[2-[4-(2-hidroxi)etil]fenoxi]etil]pirrolidin-2-ona;
  - clorhidrato de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - clorhidrato de (R)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - clorhidrato de (S)-2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;

- sal de ácido L-ascórbico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - sal de ácido ferúlico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - sal de ácido cafeico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - sal de ácido valproico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - 5 • sal de ácido (*R*)-lipoico de 2-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]etanol;
  - clorhidrato de 2-[4-(3-amino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol;
  - (*R*)-2-[4-[3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi]fenil]etanol;
  - clorhidrato de 4-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]butan-1-ol;
  - clorhidrato de 3-[4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]propan-1-ol;
  - 10 • clorhidrato de [4-[3-(metilamino)-1-fenilpropoxi]fenil]metanol;
  - clorhidrato de 2-[4-(morfolin-2-ilmetoxi)fenil]etanol;
  - 2-[4-(3-dimetilamino-1-fenilpropoxi)fenil]etanol;
  - 6-[4-(3-metilamino-1-fenilpropoxi)fenil]hexan-1-ol;
  - (*S*)2-[4-(3-metilamino-1-tiofen-2-ilpropoxi)fenil]etanol;
  - 15 • 2-[4-(morfolin-2-il(fenil)metoxi)fenil]etanol;
  - 2-[4-[[*(3S,4R)*-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi]fenil]etanol.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
5. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.
6. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y/o en el tratamiento de trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas.
7. Un compuesto para su uso según se define en la reivindicación 6 en el que las enfermedades del sistema nervioso y/o los trastornos del desarrollo, del comportamiento y/o mentales están asociados con deficiencias en el aprendizaje o con deficiencias en la memoria.
8. Un compuesto para su uso según se define en la reivindicación 6 en el que los trastornos del desarrollo asociados con deficiencias cognitivas se seleccionan del grupo que consiste en síndrome de Down, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, trastornos autistas, síndrome del X frágil y síndrome de Asperger.
9. Un compuesto para su uso según se define en la reivindicación 6 en el que los trastornos del comportamiento y/o mentales asociados con deficiencias cognitivas se seleccionan del grupo que consiste en depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, demencias cerebrales, trastornos de estrés postraumático, enfermedad de Pick y trastornos del sueño.
10. Un compuesto para su uso según se define en la reivindicación 6 en el que las enfermedades del sistema nervioso son trastornos neurodegenerativos asociados con deficiencias cognitivas seleccionados del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y ataxia de Friedrich.
11. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en dolor neuropático, fibromialgia, epilepsia y accidente cerebrovascular.
12. Una combinación que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y otro fármaco seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas de NMDA; antagonistas del receptor H<sub>3</sub> de histamina; inhibidores de beta-secretasa 1 (BACE1); agentes antiamiloidógenos; antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>; agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>; inhibidores de MAO-B; moduladores del receptor de GABA(A); agonistas del receptor muscarínico M<sub>1</sub>; e inhibidores de gamma-secretasa.

13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el inhibidor de acetilcolinesterasa está seleccionado de entre rivastigmina, donepecilo, galantamina y hupercina A; el antagonista de NMDA está seleccionado de entre memantina y latrepirdina; el antagonista del receptor H3 de histamina está seleccionado de entre pitolisant, SAR-110894, ABT-288, S-38093 y AZD-5213; el inhibidor de beta-secretasa 1 (BACE1) está seleccionado de entre resveratrol, HPP-854, LY-2886721, E-2609 y MK-8931; los agentes antiamiloidógenos están seleccionados de entre galato de (-)-epigallocatequina, (+)-fenserina y AAD-2004; el antagonista del receptor 5-HT6 está seleccionado de entre Lu-AE-58054, AVN-322, GSK-215083, GSK-742457; el agonista del receptor 5-HT4 está seleccionado de entre SL-65.0102 y BIMU-1; el inhibidor de MAO-B está seleccionado de entre rasagilina, ladostigilo y RG-1577; el modulador del receptor de GABA(A) está seleccionado de entre etazolato y RG-1662; el agonista del receptor muscarínico M1 está seleccionado de entre sabcomelina y MCD-386; y el inhibidor de gamma-secretasa está seleccionado de entre pinitol.

FIGURA 1

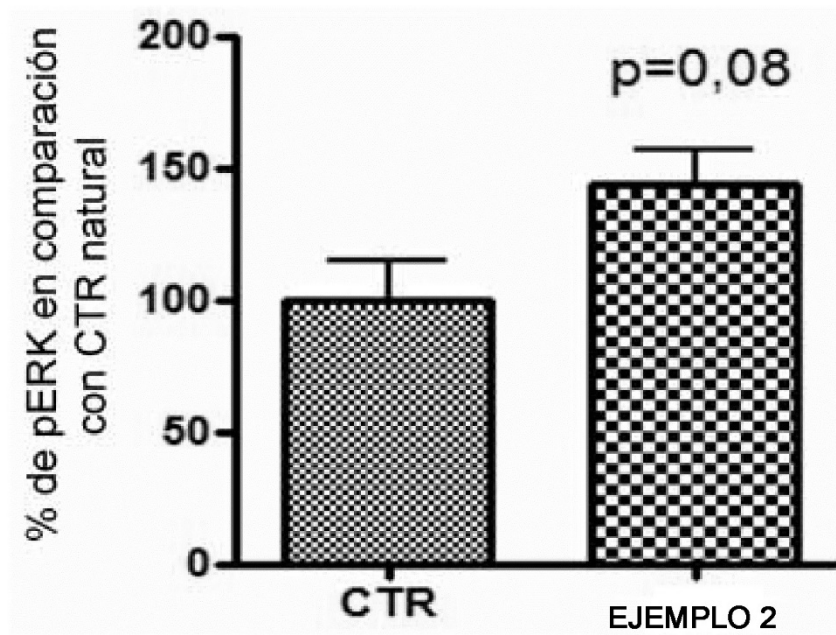


FIGURA 2

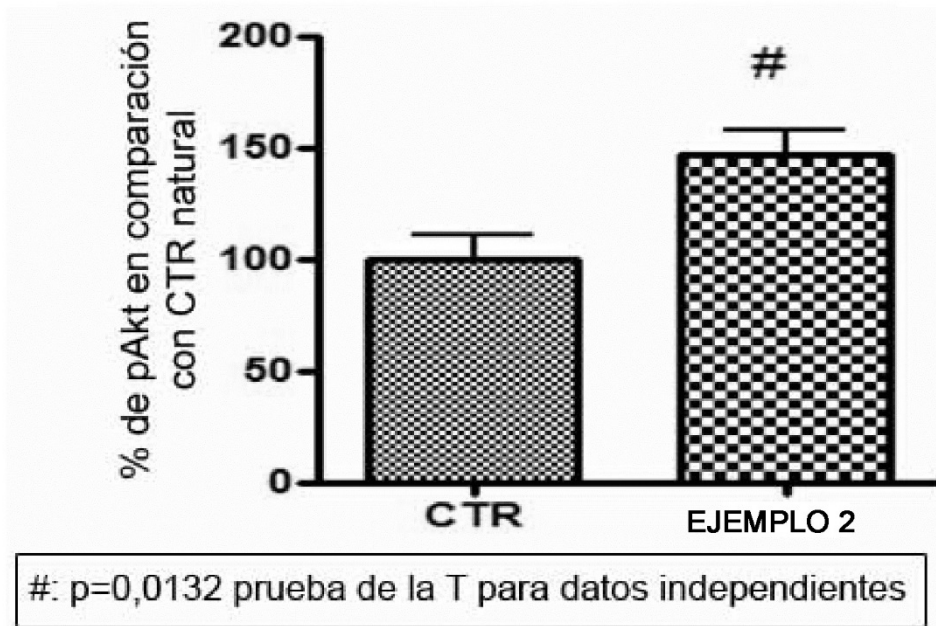


FIGURA 3

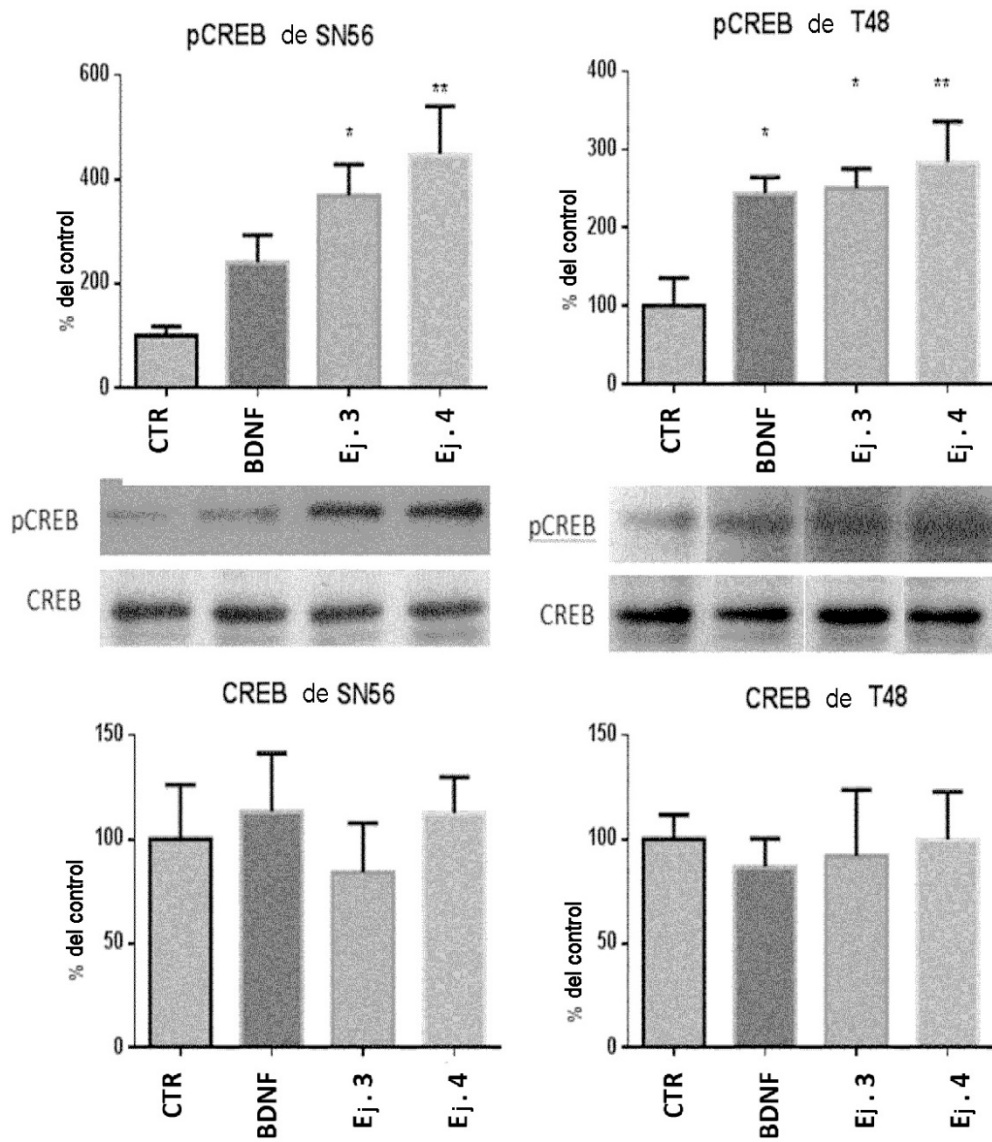


FIGURA 4A

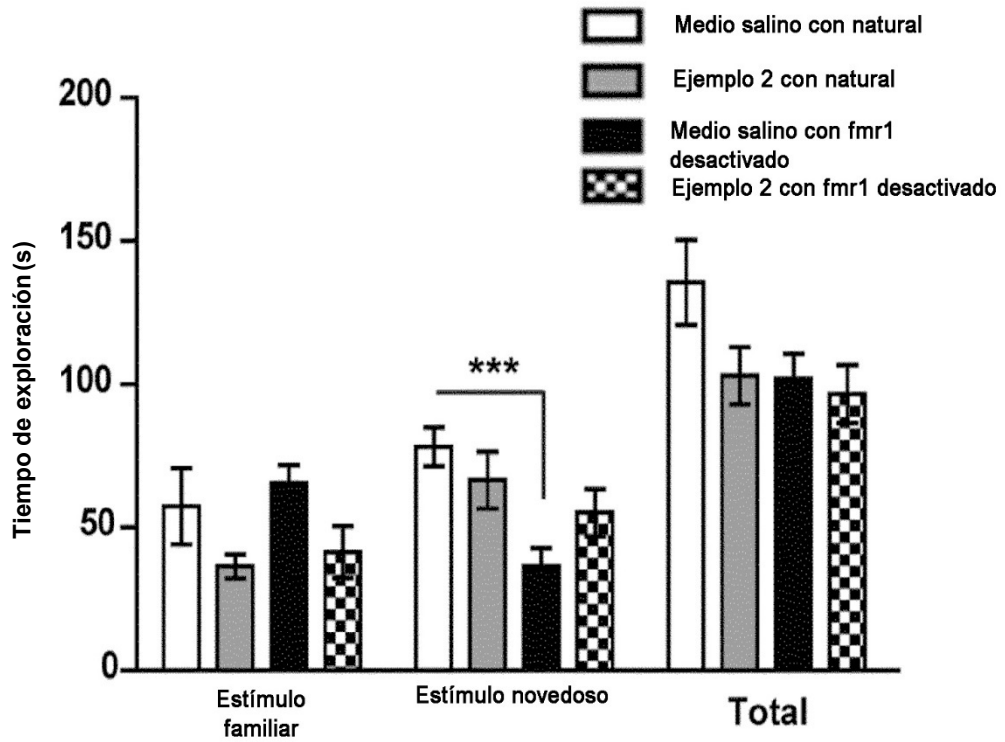


FIGURA 4B

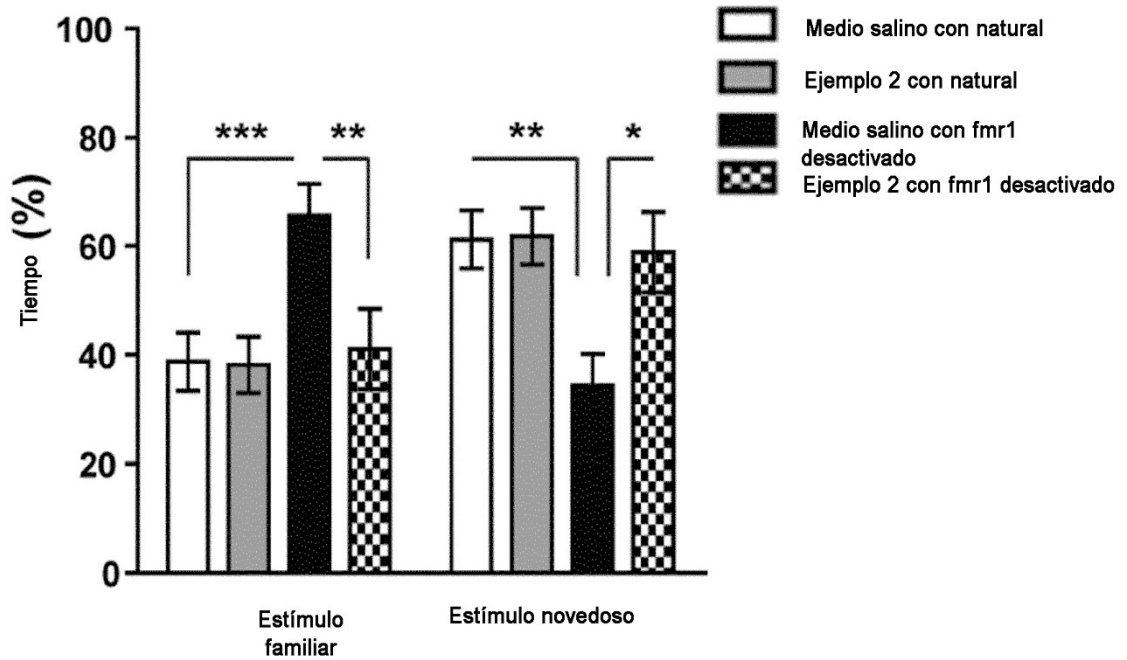




FIGURA 4C

