

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 835**

51 Int. Cl.:

**C07C 315/02** (2006.01)

**C07C 317/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2012 PCT/EP2012/050881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12098235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2012 E 12708717 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2665703**

54 Título: **Enantiómero (R) de la lauflumida a más del 95%ee**

30 Prioridad:

**20.01.2011 FR 1150455**

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

**04.04.2018**

73 Titular/es:

**NLS PHARMA AG (100.0%)  
Alter Postplatz 2  
6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

**KONOFAL, ERIC**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 661 835 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

Enantiómero (R) de la laflumida a más del 95%ee.

5 La invención se refiere al campo de los medicamentos útiles en el tratamiento de los trastornos asociados a un déficit de la atención, de la regulación de la atención y/o de la vigilia, en particular del Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

10 El trastorno de déficit de la Atención con Hiperactividad (TDAH) que asocia una inatención, una impulsividad y una hiperactividad comportamental es un motivo frecuente de consulta en psicopatología infantil. Su prevalencia en la población general de los niños es, según los estudios, del 2 al 5%. El diagnóstico se basa en criterios clínicos definidos en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). El TDAH es ante todo la expresión exagerada, permanente y continua de manifestaciones comportamentales que no se deben a una carencia educativa, pedagógica o socioeconómica. Las señales de inatención pueden persistir más allá de la infancia y son responsables de las dificultades sociales, relacionales y afectivas.

15 La hipótesis según la cual la hiperactividad podría ser secundaria a un trastorno del mantenimiento de la vigilia o un trastorno primario de la vigilia ha sido, durante los últimos veinte años, bien documentada, y enriquecida por varios estudios que muestran la implicación del mantenimiento de la atención en el origen del trastorno. En particular, Palm (1992), Lecendreux, Konofal *et al.* (2000) y Golan *et al.* (2004) han podido demostrar que los niños que presentan un TDAH tenían una somnolencia diurna a veces severa (valor medio en los ensayos iterativos de adormecimiento corto), y demostrar que se dormían en algunos casos más rápidamente o más frecuentemente que los niños del grupo control cuando se proponían condiciones propicias para el sueño (niño tumbado en calma, condiciones de ruido y de luz óptimas). Los resultados de estos estudios llevados sobre la investigación de disfuncionamiento de los mecanismos de vigilia en el TDAH del niño, que refuerzan la hipótesis según la cual la somnolencia diurna podría ser subyacente de los síntomas comportamentales, han puesto en relieve algunos aspectos clínicos de esta patología que refuerza así el argumento sobre el interés de utilizar unas moléculas eugregóricas, despertantes en el tratamiento sintomatológico del TDAH.

20 Las sustancias estimulantes utilizadas en el tratamiento farmacológico del TDAH, en particular en los niños, pertenecen a varias clases farmacológicas: psicoestimulantes (anfetamina, metilfenidato, bupropiona), eugregóricas (Modafinil, Adrafinil), e inhibidores de la mono-amina oxidasa B (selegilina).

Los más utilizados y los más conocidos son:

- 35
- el metilfenidato (MPH) es el tratamiento de referencia del TDAH en los niños, los adolescentes y los adultos. Es ante todo un psicoestimulante conocido por sus propiedades estimulantes. Aparte de su acción dopaminérgica estimulante, sobre la liberación de noradrenalina y de la dopamina, por inhibición y recaptura, el MPH no tiene ningún efecto sobre los receptores alfa-1 postsinápticos noradrenérgicos (modificación de la sensibilidad).
  - la anfetamina (D,L-anfetamina) presenta una acción sobre la liberación extravesicular de la noradrenalina y de la dopamina y por lo tanto inhibe cualquier forma de almacenamiento. A causa de su potencial uso impropio y de sus efectos periféricos indeseables, su utilización sigue siendo muy limitada, incluso prohibida en la mayoría de los países europeos.
  - el modafinil ((±)-2-(benzohidriilsulfinil)acetamida) es un medicamento (Modiodal<sup>®</sup>) analéptico aprobado por la FDA (Food and Drug administration) para el tratamiento de la narcolepsia, de la somnolencia diurna excesiva residual asociada al síndrome de apneas obstructivas del sueño.

50 La EMA (exEMEA) sólo se recomienda para la narcolepsia.

El modafinil ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del TDAH (documento WO01/12170) pero ha sido rechazado por la FDA por un caso de síndrome de Stevens-Johnson.

55 El modafinil es el metabolito primario del adrafinil (2-((difenilmetil)sulfinil)-N-hidroxiacetamida) (Olmifon<sup>®</sup>, Cephalon) que requiere una dosis más elevada para alcanzar los mismos efectos. Es un estimulante (eugregórico) cuyo complejo mecanismo de acción es poco conocido. No causa dependencia.

60 - la atomoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptura de la noradrenalina, y un estimulante dopaminérgico (por inhibición de la recaptura en la corteza pre-frontal), ha demostrado la eficacia y una buena tolerancia en el TDAH en los niños y los adultos (Spencer *et al.*, 1998; Popper 2000; Biederman *et al.*, 2002). Ha sido autorizado por la FDA en noviembre de 2002.

65 - otros: bupropión, cafeína, selegilina, etc.

El bupropión, un inhibidor de la recaptura de las catecolaminas y un antidepresivo, es también un competidor

potencial en el tratamiento del TDAH.

5 La selegilina, un inhibidor de la recaptura de las mono-oxidasas, presenta también unas propiedades farmacológicas parecidas a las de las anfetaminas. Su acción estimulante en el tratamiento del TDAH es conocida y su ventaja en esta utilización es posible.

Así, la mejora de la hiperactividad motora por unos psicoestimulantes dopaminérgicos es frecuentemente muy significativa, pero no obstante insuficiente.

10 Es por lo cual las sustancias estimulantes utilizadas o que podrían ser utilizadas en el tratamiento del TDAH, en particular los psicoestimulantes tales como el metilfenidato o las anfetaminas, presentan frecuentemente una semi-vida plasmática corta, que implica la aparición de efectos "on-off", es decir un efecto off acompañado de un efecto rebote después de algunas horas y es responsable de una agravación de los síntomas en la última parte de la noche, y perjudicial para la calidad del sueño.

15 Además, algunas de estas sustancias son metabolizadas en el organismo y por lo tanto presentan un riesgo tóxico para el paciente.

20 Además, algunos síntomas particulares tales como el insomnio, dificultades para dormirse, levantarse durante la noche, eventualmente debidos a una agitación motora nocturna excesiva, así como unos trastornos suplementarios tales como la inatención, la impaciencia y la impulsividad, parecen resistir a cualquier forma de tratamiento [Chervin *et al.*, Sleep 2002 15;25(2):213-8; Gruber *et al.*, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(4):495-501].

25 La narcolepsia o *enfermedad de Gélineau* es una afección neurológica grave caracterizada por dos síntomas principales que son la narcolepsia y la cataplexia. El principal síntoma es la presencia diaria de episodios irrepreensibles de sueño. La catalepsia se manifiesta en 3 casos de 4 aproximadamente. La estructura del sueño está siempre perturbada. Cuando una persona sufre narcolepsia, pasa directamente del estado despierto al sueño paradoxal sin etapa intermedia.

30 Otros síntomas secundarios pueden manifestarse, como alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas, parálisis del sueño, actos automáticos. Forma parte de las disomnias o trastornos del sueño.

35 La narcolepsia puede ser diagnosticada por un EEG.

La prevalencia de la narcolepsia se estima entre 2 o 3 por 10000 habitantes en Francia.

40 La cataplexia, que es una pérdida brusca del tono muscular sin alteración de la conciencia, no es un síntoma presente en todos los narcolépticos. La prevalencia de la cataplexia se sitúa entre 75 y 80% de los narcolépticos.

La narcolepsia afecta algo más a hombres que a mujeres. Existen dos picos principales de aparición de la patología, o bien en la adolescencia, o bien alrededor de los cuarenta años.

45 La característica principal de la narcolepsia es una hipersomnolencia diurna, debida a unos accesos irrepreensibles de sueño que aparecen varias veces al día y durante algunos segundos hasta 30 minutos, a veces más, y a veces en situaciones delicadas (cola de espera en una tienda, viaje en tren o en un transporte público, actividad en el trabajo, etc.) incluso peligrosas (cruzar la calle, conducción de un coche o de una moto, utilización de una herramienta de bricolaje o profesional, baño de un bebe, etc.).

50 Estas fluctuaciones continuas e importantes de la vigilancia se acompañan de dificultades de atención y a veces de trastornos momentáneos de la memoria. Pueden provocar unos automatismos (frases sin sentido, guardar objetos en lugares insólitos, pérdida continua de llaves o de bolsos, conducción de un coche en un lugar imprevisto, despertares inopinados, etc. y a veces comprometedores, etc.). Generalmente, el acceso de sueño es reparador durante una hora o dos, y después aparece un nuevo acceso de sueño. La jornada del narcoléptico está marcada así de alternancias de estados de vigilia y de acceso de sueño.

55 Las "hipersomnolencias" y los accesos de cataplexia pueden ser muy incapacitantes, pueden reducir incluso impedir cualquier actividad profesional, así como otras numerosas actividades. Los enfermos son a veces llevados a un aislamiento social cada vez más importante. No es raro que la narcolepsia sea una causa de depresión nerviosa subsiguiente.

60 Los tratamientos que existen hoy día tienen solamente como objetivo el apaciguamiento de los síntomas y no la causa.

65 Contra el síntoma de la hipersomnolencia, los tratamientos actuales son unas moléculas despertantes como el modafinil o estimulantes como el metilfenidato, las sales de anfetamina, o también la metanfetamina.

Contra el síntoma de la cataplexia, el uso del oxibato de sodio (gamma hidroxibutirato sódico), que permite una cierta forma de restauración del suelo lento profundo cuando se toma al acostarse y durante la noche, es actualmente el tratamiento de referencia (Robinson DM, Keating GM. CNS Drugs. 2007;21(4):337-54. Review. Erratum in: CNS Drugs. 2007;21(8):692.).

5 Se pueden utilizar también otras moléculas. Se trata de las moléculas que tienen un papel inhibitor de recaptura de la noradrenalina y/o de la serotonina y/o de la dopamina. Por lo tanto, unos medicamentos conocidos por otro lado por su papel antidepressivo (clomipramina, imipramina, o protilina, venlafaxina).

10 La hipersomnia idiopática es una enfermedad muy rara caracterizada por una somnolencia diurna excesiva cuyo origen es desconocido.

15 Las manifestaciones empiezan generalmente en el adulto joven, antes de los 30 años. La frecuencia de la enfermedad, aunque es difícil de estimar debido a su rareza, afectaría a 1 persona de 10000 a 50000 habitantes (5 a 10 veces más rara que la narcolepsia).

No se ha encontrado ninguna causa para esta hipersomnia, por ello se la califica de idiopática.

20 Se trata de una somnolencia diurna excesiva casi permanente, poco fluctuante durante el día. Esta somnolencia obliga al sujeto a realizar una o varias siestas durante el día, que pueden durar entonces varias horas. Uno de los elementos clave del diagnóstico clínico, es que estas siestas no tienen el carácter refrescante que tienen normalmente o en la narcolepsia (el sujeto está siempre cansado también a la salida de esta siesta).

25 Su sueño nocturno es lo más frecuentemente de muy buena calidad, con muy pocos despertares. Por el contrario, el despertar es particularmente difícil (embriaguez de sueño) y se nota una inercia al despertar: es decir que el sujeto está muy ralentizado en el plano psicomotor, pudiendo ir hasta un estado de confusión.

30 Se observa en los sujetos afectados, una fatiga permanente, una disminución de los rendimientos mentales, trastornos de la memoria y dificultades de concentración.

35 Lo que marca la diferencia con la narcolepsia es que no se encuentra ninguna cataplexia, y raramente parálisis del sueño o alucinaciones hipnagógicas. Oficialmente, la diferencia de diagnóstico entre hipersomnia y narcolepsia se basa en la presencia de cataplexia o de varios adormecimientos en sueño paradójico durante el TALE.

Los TALE (Ensayo iterativo de latencia en el adormecimiento) muestran un adormecimiento durante el día, éste no es siempre anormalmente rápido, pero aparece siempre en ausencia de sueño paradójico (SOREM).

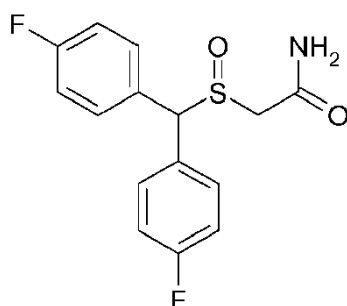
40 El tratamiento permite en general que los pacientes lleven una actividad profesional normal disminuyendo las molestias relacionadas con el despertar en los accesos de sueño diurno. Se basa como para la narcolepsia en el modafinil, o los derivados anfetamínicos como el metilfenidato, pero en caso de fracaso se pueden probar otros tratamientos como el Teronac® (mazindol) o la Dexamine® (dextro-anfetamina). Unos antidepressivos estimulantes pueden ser útiles (Prozac®, Effexor®). Los consejos de higiene de sueño, en particular la prohibición de las siestas, también forman parte de las herramientas que pueden aliviar el hándicap creado por esta enfermedad, pero estas siguen siendo a veces ineficaces.

45 Por lo tanto, existe una necesidad real de desarrollar nuevos tratamientos del TDAH, de la narcolepsia y de la hipersomnia idiopática que darían mejores resultados que los obtenidos con los tratamientos actuales a base de psicoestimulantes y tratarían los síntomas resistentes a los tratamientos actuales, sin efecto rebote de los síntomas y presentarían una baja toxicidad.

50 La solicitud EP 0 097 071 describe la mezcla racémica de la Lauflumida (compuesto CRL 40940) como un agente estimulante (p. 2, 1. 20). Este compuesto ha dado también excelentes resultados como medicamento de la vigilia y actúa eficazmente contra la enuresis (p. 26, 1. 30-36). El artículo de Cao *et al.* (Med. Chem. Lett., 2, 48-52, 2011) describe una nueva serie de análogos del Modafinil que presentan una actividad psicoestimulante (p 51, col. 2, párrafo 2). El compuesto 5b de esta serie representa la mezcla racémica de la Lauflumida. La solicitud internacional WO 2005/028428 describe un procedimiento de síntesis enantioselectiva del Modafinil con una etapa final de oxidación asimétrica. El ejemplo 16 (Entrada 2, Tabla 17, p. 41) corresponde al precursor proquiral de la Lauflumida sin divulgar la configuración del enantiómero obtenido. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe explícitamente la utilización de la Lauflumida en el tratamiento del TDAH, ni el enantiómero (R) de la Lauflumida.

55 De manera sorprendente e inesperada, los inventores han sintetizado una molécula parecida al Modafinil y al Adrafinil y demostrado que es más eficaz que las dos moléculas en sus indicaciones con menos efectos secundarios.

Esta molécula es la (R)-Lauflumida ((R)-2-((bis(4-fluorofenil)metano)sulfinil)acetamida



Esta molécula presenta un centro quiral a nivel del grupo sulfóxido -S=O.

Por lo tanto, la invención se refiere en primer lugar a la molécula de Lauflumida, en su forma de enantiómero (R), ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%.

El enantiómero dextrógiro corresponde al enantiómero R.

Según la presente invención, y cuando no se precisa de otra manera, se entiende por "Lauflumida" la Lauflumida en su forma de enantiómero (R), ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%.

Ventajosamente, la invención se refiere a uno de los enantiómeros de la Lauflumida ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 96%, de manera aún más preferida a más del 97%, de manera más preferida a más del 98%, de manera particularmente preferida a más del 99%. Este enantiómero es la D-Lauflumida o (+)-Lauflumida o Dextro-Lauflumida (o también dexlauflumida).

La (R)-Lauflumida es más eficaz que la mezcla racémica de Lauflumida.

La Lauflumida no es una anfetamina. Por lo tanto, no presenta los efectos secundarios de las anfetaminas.

Su eficacia es de 20 veces superior a la del adrafinil y 4 veces superior a la del modafinil.

La Lauflumida constituye una alternativa terapéutica al metilfenidato y a la anfetamina en el TDAH y al modafinil en la narcolepsia y la hipersomnia idiopática.

La duración de eficacia plasmática esperada de la Lauflumida (mezcla racémica) es de 6 a 7 horas. Sólo las asociaciones de los metilfenidatos (liberación inmediata y liberación prolongada) pueden llegar a tratar el TDAH en el día. Es también el caso de la anfetamina y el modafinil. Sin embargo, estas asociaciones necesitan una perfecta logística (horarios de tomas y de dispensaciones) y constituyen un verdadero límite de eficacia en el tiempo. La Lauflumida es por lo tanto una auténtica alternativa a las moléculas hasta ahora etiquetadas en el TDAH, la narcolepsia y la hipersomnia idiopática.

La presente invención constituye por lo tanto una verdadera innovación tanto en el plano terapéutico, como en el plano psico-social.

Otro objeto de la invención se refiere a la (R)-Lauflumida ((R)-2-((bis(4-fluorofenil)metano)sulfinil)acetamida en forma de enantiómero (R), ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%, como medicamento.

El paciente según la invención se selecciona de entre el grupo constituido por los lactantes, por los niños, por los adolescentes y por los adultos.

Según un aspecto de la invención, la Lauflumida se utiliza como medicamento en un régimen de dosis de 1 a 600 mg por día, preferentemente en un régimen de dosis de 50 a 400 mg por día.

Otro objeto de la invención se refiere a la (R)-Lauflumida ((R)-2-((bis(4-fluorofenil)metano)sulfinil)acetamida en forma de enantiómero (R), ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%, para su utilización en el tratamiento del TDAH.

Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de la (R)-Lauflumida ((R)-2-((bis(4-fluorofenil)metano)sulfinil)acetamida en forma de enantiómero (R), ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del TDAH.

En el contexto de la invención, el diagnóstico del TDAH se basa en las características clínicas definidas por la clasificación internacional, DSM/IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª ed., 1994).

Los criterios del DSM-IV comprenden tres dimensiones (inatención, impulsividad e hiperactividad), una eficacia intelectual normal (CI>80, para una edad de entre 5 y 12 años), una carencia en hierro, pero nada de anemia por lo tanto un porcentaje de hemoglobina normal.

- 5 “Síntoma del TDAH” significa los primeros síntomas del DSM-IV, a saber, la inatención, la impulsividad y la hiperactividad motora diurna y nocturna, y los síntomas secundarios como la impaciencia, los trastornos oposicionales, el síndrome de las piernas sin reposo, y el insomnio.

Insomnio significa:

- 10 a. dificultades para dormirse;
- b. hiperactividad motora nocturna y despertares durante la noche, y
- 15 c. insomnio psicopatológico, generalmente crónico y relacionado con la ansiedad, con el estrés y episodios depresivos.

Según un aspecto de la invención, la Lauflumida se utiliza en el tratamiento del TDAH en combinación con hierro como producto de combinación en administración simultánea, separada o secuencial.

20 Preferentemente, el hierro se utiliza antes de la administración de la Lauflumida.

Según la presente invención “hierro” significa hierro en forma de átomo de hierro, de sal de hierro o de hierro orgánico, o cualquier formulación que contiene hierro farmacéuticamente aceptable. Entre las sales de hierro farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las sales ferrosas y las sales férricas, preferentemente el citrato de amonio férrico, pirofosfato férrico, ferrocianato, ascorbato ferroso, aspartato ferroso, cloruro ferroso, sulfato ferroso, tartrato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso, gluceptato ferroso, sulfato de glicina ferroso, lactato ferroso, oxalato ferroso y succinato ferroso.

30 De manera alternativa, el hierro farmacéuticamente aceptable está en forma de hierro dextrano, de hierro sacarosa, de hierro poli-maltosa, o de hierro sorbitol.

Según un aspecto de la invención, la Lauflumida se utiliza en el tratamiento del TDAH en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psicoestimulantes como producto de combinación en administración simultánea, separada o secuencial.

35 Unos psicoestimulantes apropiados son entonces la dopamina y/o unos inhibidores de la recaptura de la noradrenalina y de los agonistas de las catecolaminas. Entre estos, se pueden citar de manera no exhaustiva:

- 40 1) psicoestimulantes: metilfenidato, modafinil, atomoxetina, y anfetaminas tales como la d-anfetamina, la dexadrina y la dexanfetamina.
- 2) L-Dopa: levodopa
- 45 3) agonistas selectivos de la dopamina: pramipexol, ropinirol, lisurida, pergolida, cabergolina, etc.

Cuando la Lauflumida se utiliza en asociación con hierro, el régimen de dosis del hierro es de 50 a 200 mg de hierro elemento por día durante 3 meses (si la ferritina es < 30 µg/l).

50 Cuando la Lauflumida se utiliza en asociación con un psicoestimulante, el régimen de dosis del psicoestimulante es de 10-30 mg/d de metilfenidato, de 100 a 400 mg/d de modafinil. Se desaconseja la asociación con una sal de anfetamina.

55 La presente descripción describe también la Lauflumida para su utilización médica que comprende la administración de una cantidad eficaz de Lauflumida a un paciente que padece TDAH, preferentemente a razón de 1 a 400 mg por día, de manera aún más preferida en un régimen de dosis de 200 a 300 mg por día.

La presente descripción describe asimismo la Lauflumida para su utilización en el tratamiento de la narcolepsia o de la hipersomnia idiopática.

60 La presente descripción describe también la utilización de la Lauflumida para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la narcolepsia o de la hipersomnia idiopática.

65 La presente descripción describe también la Lauflumida para su utilización médica que comprende la administración de una cantidad eficaz de Lauflumida a un paciente que padece narcolepsia o hipersomnia idiopática, preferentemente a razón de 1 a 400 mg por día, de manera aún más preferida en un régimen de dosis de 200 a 300 mg por día.

Según una variante de este método, la Lauflumida se utiliza en el tratamiento de la narcolepsia o de la hipersomnia idiopática en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los antidepresivos serotoninérgicos y el gamma hidroxibutirato sódico como producto de combinación en administración simultánea, separada o secuencial.

Esta administración combinada se realizará en las mismas condiciones de administración, y en los mismos esquemas posológicos que los propuestos con el modafinil. (Billiard M. *et al.*; EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(10):1035-48 y Greenhill LL. *et al.*; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(2 Suppl):26S-49S. Review.).

Otro objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la Lauflumida como principio activo y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos o composiciones según la invención se pueden administrar de diferentes maneras y en diferentes formas bien conocidas por el experto en la materia. Así, pueden administrarse de manera sistémica, oral, anal o parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o intra-arterial. Preferentemente, se administran por vía oral.

Para las inyecciones, los compuestos se presentan generalmente en forma de suspensiones líquidas. Pueden ser administrados también en forma de geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas duras, aerosoles, etc., eventualmente mediante formas o dispositivos galénicos de liberación prolongada.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender también hierro o uno o varios psicoestimulantes como principio activo.

Otro objeto de la invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende la Lauflumida y hierro o uno o varios psicoestimulantes como principios activos como producto de combinación para una administración simultánea, separada o secuencial.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la Lauflumida que comprende las etapas sucesivas siguientes:

(i) preparación del reactivo de Grignard 2

(ii) preparación del fluorobenzhidrol 4 por condensación del reactivo de Grignard 2 con el fluorobenzaldehído 3 o el formiato de etilo 10

(iii) preparación del imidato 5 por adición de tiourea al fluorobenzhidrol 4

(iv) saponificación del imidato 5 y formación del tiolato de sodio 6

(v) adición de la cloroacetamida 7 y aislamiento del compuesto 8

(vi) oxidación del azufre del compuesto 8 en sulfóxido

Preferentemente, la etapa (ii) se desarrolla a  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Preferentemente, la etapa (iii) se realiza por adición de tiourea con HBr.

Preferentemente, la etapa (iii) se realiza a  $60^{\circ}\text{C}$  y el precipitado 5 se obtiene por calentamiento a  $80^{\circ}\text{C}$  y después enfriamiento a temperatura ambiente.

Preferentemente, el precipitado 5 se filtra y se lava entre la etapa (iii) y la etapa (iv).

Preferentemente, el imidato 5 se saponifica en la etapa (iv) en solución acuosa por adición de sosa concentrada.

Preferentemente, la oxidación en la etapa (vi) del azufre en sulfóxido se realiza con agua oxigenada en el ácido acético.

Eventualmente, la etapa (vi) está seguida de una etapa (vii) de precipitación de la Lauflumida 9 después de la dilución con agua del medio de reacción obtenido después de la etapa (vi).

Eventualmente, la etapa (vii) está seguida de una etapa (viii) de cristalización de la Lauflumida 9, preferentemente en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O.

Las figuras y ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance.

Figura 1: esquema del ensayo del laberinto en T. c0, c1 y c2 = límites de las puertas de guillotina.  
Figura 2: gráfico de representación de los resultados de los ensayos del laberinto en T (ejemplo 2)

5 Leyenda:

Antes = sesión antes del medicamento  
Bajo = sesión bajo medicamento  
Después = sesión después del medicamento

10

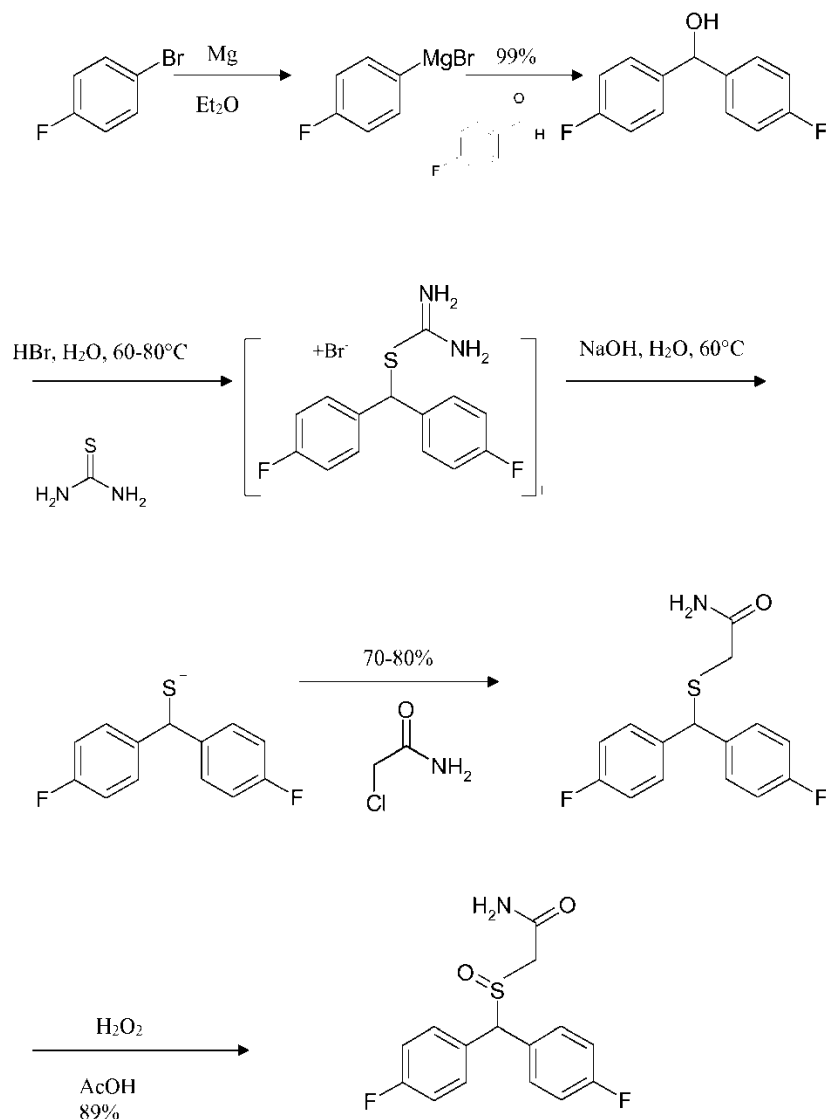
**Ejemplo 1: Síntesis de la Lauflumida**

15 La síntesis empieza por la preparación del reactivo de Grignard 2 a partir del bromuro aromático 1 con magnesio en éter. A la solución del Grignard 2 se añade a  $-18^{\circ}\text{C}$ , el fluorobenzaldehído 3 para proporcionar el fluorobenzhidrol 4. Se observará que en lugar de utilizar el fluorobenzaldehído 3, sería posible utilizar el formiato de etilo para condensar 2 unidades de Grignard 2. Esta opción es interesante económicamente, siendo el fluorobenzaldehído 3 relativamente oneroso.

20 A una solución acuosa preformada de tiourea con HBr se añade el fluorobenzhidrol 4 a  $60^{\circ}\text{C}$ . Después del calentamiento hasta  $80^{\circ}\text{C}$ , se deja enfriar la solución hasta temperatura ambiente, y después el precipitado 5 se filtra y se lava con agua fría. El precipitado 5 se suspende a continuación en una solución acuosa y después se añade a la mezcla sosa concentrada recién preparada para saponificar el imidato 5. Se forma el tiolato de sodio 6 y después de la adición de la cloroacetamida 7, se puede aislar el compuesto 8.

25 La oxidación del azufre en sulfóxido se realiza con agua oxigenada en el ácido acético. Después de la reacción, el medio de reacción se diluye con agua y la Lauflumida 9 precipita bastante rápidamente. La Lauflumida 9 se recristaliza a continuación en una mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O.





## Ejemplo 2: Efectos de la Lauflumida comparativamente con el Mazindol y el Modafinil en el modelo TDAH

### 5 Principio

La impulsividad es un síntoma del TDAH.

- 10 El ensayo de la capacidad para esperar en un laberinto en T consiste en someter a una rata a una elección entre una recompensa alimenticia rápida e inmediata y una recompensa importante pero diferida. En las ratas Wistar adultas, numerosos antidepresivos, como los inhibidores de la recaptura de la serotonina o de la noradrenalina, aumentan el número de elecciones para la recompensa importante pero diferida, indicando una mejora de la capacidad de espera, es decir una disminución de la impulsividad [2,3].
- 15 Resultados anteriores han mostrado que el metilfenidato aumentaba el número de elecciones para la recompensa importante pero diferida en las ratas jóvenes Wistar, pero no en las adultas Wistar, Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) y Wistar Kyoto (WKY) [4]. Estos resultados se han confirmado por los descubrimientos que al mismo tiempo los medicamentos estimulantes -metilfenidato y anfetamina- los inhibidores de la recaptura de la noradrenalina no estimulantes -atomoxetina y desipramina- y un agonista de los receptores alfa-2
- 20 adrenérgicos -la clonidina- mejoraban la capacidad para esperar de las ratas jóvenes sometidas al ensayo del laberinto T [5,6]. Dado que estos medicamentos reducen los síntomas, incluyendo la impulsividad del TDAH [7], estos datos indican que el ensayo del laberinto en T en los animales jóvenes es apropiado para ensayar la mejora del control de la impulsividad mediante unos medicamentos para el tratamiento del TDAH.
- 25 El objetivo del presente estudio es examinar si la Lauflumida en su forma de mezcla racémica o en su forma D (enantiómero (+)), administrada en 3 dosis antes del ensayo, mejora la capacidad de espera en las ratas jóvenes Wistar sometidas al ensayo del laberinto en T. Una mejora de la capacidad de espera por este compuesto indicaría que este compuesto reduce la impulsividad y por lo tanto podría ser útil en el tratamiento del TDAH. El

metilfenidato y la d-anfetamina se utilizan como producto de referencia en el mismo experimento.

### Material y métodos

- 5 Todos los experimentos se realizan entre 8h y 18h a temperatura ambiente ( $22 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ ) bajo iluminación artificial en condiciones de calma.

#### 1. Animales

- 10 Se utilizan unas ratas AF Wistar macho (Centro de crianza René Janvier, Francia), de 22 días al principio del experimento y entre 30 y 42 días en el momento de la administración de las moléculas.

Número de animales: 100 repartidos en 3 lotes

Temperatura:  $22 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$

- 15 Higrometría:  $50 \pm 25\%$

Luz: 50 Lux; 7h-19h

Alimentación: A04 (Safe, Francia); 5-10 g/día/animal

Agua disponible *ad libitum*

#### 2. Moléculas ensayadas

Mazindol: 1, 3 y 10 mg/kg por vía intraperitoneal

Metilfenidato: 3 mg/kg por vía intraperitoneal

D-anfetamina: 1 mg/kg por vía intraperitoneal

- 25 Modafinil: 64, 128 mg/kg por vía oral

Lauflamida: 64, 128 mg/kg por vía oral

D-Lauflumida: 64, 128, 256 mg/kg por vía oral

Placebo: 1 ml/kg por vía intraperitoneal

#### 3. Material

- Los experimentos se han realizado en dos dispositivos de laberinto en T idénticos (figura 1) en tubo de plástico gris opaco (diámetro interno: 7,5 cm), que consiste en un camino de partida (30 cm de longitud), una caja de plástico transparente (10 cm de anchura, 10 cm de profundidad, 10 cm de altura) y dos brazos (35 cm de longitud) conduciendo cada uno a una caja rectangular de plástico negro (18 cm de anchura, 30 cm de profundidad, 10 cm de altura). Las puertas guillotina amovibles de plástico gros pueden ser insertadas en unas hendiduras verticales, situadas en la entrada del camino de partida y en cada extremo de los brazos. Una de las cajas-objetivo (izquierda o derecha, según las ratas) está constantemente suministrada con una recompensa importante, la otra de una pequeña recompensa. Las recompensas importantes y pequeñas consisten respectivamente en 5 y 1 bolitas (20 mg, Technical & Scientific Equipment GmbH, Alemania). Las bolitas se colocan en una copela translúcida antes de cada ensayo.

#### 4. Protocolo experimental laberinto en T

- 45 El ensayo del laberinto utilizado es un ensayo validado (T-maze) que permite, por extrapolación al ser humano, verificar la eficacia de los agentes farmacológicos eficaces en el TDAH.

#### Fase de entrenamiento

- 50 *1ª fase, acostumbramiento.* Los animales son sometidos en primer lugar a dos a seis sesiones de 5 minutos de acostumbramiento. Se introduce delicadamente a la rata en el camino de partida, que se cierra a continuación con una puerta guillotina insertada en la hendidura (referencia c0 en la figura 1). Se deja que el animal explore libremente el dispositivo y coma recompensas colocadas en copelas.

- 55 *2ª fase, pre-entrenamiento.* Después de que una puerta haya sido colocada en la hendidura c2 cerca de cada caja-objetivo, se introduce a la rata en el camino de partida. Cuando entra en uno de los dos brazos, se inserta una puerta tras ella en la hendidura c1 cerca de la zona de elección y se retira la puerta colocada en la hendidura c2. En cuanto el animal entra en la caja-objetivo, se recoloca la puerta en la hendidura c2. Se recupera la rata de la caja-objetivo en cuanto ha comido las bolitas. Se lleva después al animal a su jaula durante 2 a 3 minutos. Cada rata es sometida una a tres veces/día a cinco sesiones de ensayo. En 4 a 12 sesiones, la rata elige el brazo que da acceso a la recompensa importante en más del 89% de los ensayos. El entrenamiento empieza entonces.

- 65 *3ª fase, entrenamiento.* En cuanto las ratas siguen 1 a 4 veces/día unas sesiones de entrenamiento de 5 ensayos durante las cuales se introduce un plazo antes del acceso a la recompensa importante. Después de que una puerta haya sido colocada en la hendidura c2 cerca de cada caja-objetivo, se introduce a la rata en el camino de partida. Cuando entra en uno de los dos brazos, se inserta una segunda puerta tras ella en la

hendidura c1 cerca de la zona de elección, de manera que la rata que elige el brazo que lleva a la recompensa importante pueda ser detenida en este brazo durante 30 s -tiempo de espera- antes de tener acceso al refuerzo. Si no, si el animal elige el brazo que lleva a la pequeña recompensa, la puerta colocada en la hendidura c2 se abre inmediatamente, permitiendo que el animal entre en la caja-objetivo. El ensayo los medicamentos empieza cuando el animal elige la recompensa importante y retrasada de 30 s en 2 ensayos de 5 (o menos) durante dos sesiones consecutivas y en 1 ensayo de 5 (o menos) en la sesión siguiente. Los animales que no entran en este criterio durante 12 sesiones son eliminados del experimento.

#### Fase de ensayo

Las sesiones de ensayo son las siguientes:

- dos sesiones antes del medicamento,
- dos sesiones bajo medicamento,
- dos sesiones de control después del medicamento.

Se realizan dos sesiones de control antes del medicamento el mismo día, con 2 a 4h de intervalo. Las sesiones bajo medicamento 1 y 2 se realizan uno y dos días, respectivamente, después de las sesiones de control antes del medicamento. Las dos sesiones de control después del medicamento se realizan un día después de la sesión bajo medicamento 2. Se administran el mazindol, el metilfenidato, la d-anfetamina o el placebo antes de cada sesión bajo medicamento.

Los animales son repartidos al azar en 10 grupos (n = 10 animales/grupo) y reciben un total de dos administraciones IP (una antes de cada sesión bajo medicamento) de:

- grupo vehículo: vehículo de mazindol 60 min. antes del ensayo,
- grupo Maz-1: mazindol (1 mg/kg) 60 min. antes del ensayo,
- grupo Maz-3: mazindol (3 mg/kg) 60 min. antes del ensayo,
- grupo Maz-10: mazindol (10 mg/kg) 60 min. antes del ensayo,
- grupo Mph 3: metilfenidato (3 mg/kg) 30 min. antes del ensayo,
- grupo Modaf-64: modafinil (64 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo Modaf-128: modafinil (128 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo Lauf 64: Lauflumida (64 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo Lauf 128: Lauflumida (128 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo D-A 1: d-anfetamina (1 mg/kg) 30 min. antes del ensayo,
- grupo D-Lauf 64: D-Lauflumida (64 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo D-Lauf 128: D-Lauflumida (128 mg/kg) 120 min. antes del ensayo,
- grupo D-Lauf 256: D-Lauflumida (256 mg/kg) 120 min. antes del ensayo.

#### 5. Análisis de los datos

Para cada animal, se calcula el porcentaje de elección de recompensa importante pero diferida.

#### 6. Resultados

Los resultados están compilados en la figura 2.

El metilfenidato y la d-anfetamina se utilizan como productos de referencia en el mismo experimento.

El mazindol, la Lauflumida en su forma de mezcla racémica o en su forma D (enantiómero (+)), administrada en 3 dosis antes del ensayo, mejoran la capacidad de espera en las ratas jóvenes Wistar sometidas al ensayo del laberinto en T con respecto al control.

El mazindol y la D-Lauflumida son por lo menos tan eficaces como el metilfenidato y la d-anfetamina para mejorar la capacidad de espera en las ratas jóvenes Wistar sometidas al ensayo del laberinto en T.

El mazindol y la D-Lauflumida son más eficaces que el modafinil para mejorar la capacidad de espera en las ratas jóvenes Wistar sometidas al ensayo del laberinto en T.

#### **Ejemplo 3: Preparación de la D-Lauflumida ((+)-Lauflumida) o (R)-Lauflumida**

A una solución de 2-(bis(4-fluorofenil)metil)acetamida (9,7 g, 33,1 mmol, 1 equivalente) en tolueno seco (100 ml) a 55°C se añade (S,S)-(-)-tartrato de dietilo (1,14 ml, 6,62 mmol, 0,2 equiv.) seguido de  $Ti(O\text{Pr})_4$  (890  $\mu$ l, 3,31 mmol, 0,1 equiv.) y agua (30  $\mu$ l, 1,66 mmol, 0,05 equiv.). Después de 50 min. de agitación a 55°C, el medio de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y después se añade diisopropiletilamina (590  $\mu$ l, 3,31 mmol, 0,1 equiv.) seguido de hidroperóxido de cumeno al 80% (6,52 ml, 39,5 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agita durante 2 a 3h hasta la conversión total del producto de partida en sulfóxido. La reacción se hidroliza mediante

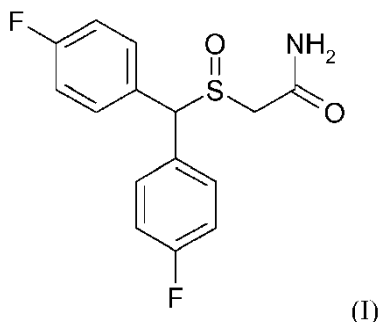
una solución al 3% de ácido cítrico en acetona (50 ml). Después de 20 min. de agitación, se filtra el medio de reacción, y después se concentra al vacío. El residuo se purifica por columna cromatográfica de sílice (AcOEt:Éter de petróleo 50:50 y después AcOEt al 100%). Una recristalización en una mezcla metanol/agua 50:50 seguida de un enfriamiento a -18°C permite obtener una fracción cristalizada. El sobrenadante se concentra y se seca al vacío para proporcionar la (*R*)-Lauflumida con un exceso enantiomérico del 94% (3,0 g, 29%).

### Referencias

- 10 Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmächer T, Reading P, Sonka K; EFNS Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(10):1035-48. *EFNS guidelines on management of narcolepsy*.
- Chervin *et al.*, Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. Sleep 2002 15;25(2):213-8
- 15 Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Sleep. 15;27:261-6; 2004
- 20 Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(2 Suppl):26S-49S. Review. *Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults*.
- 25 Gruber *et al.*, Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(4):495-501
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni M-C - Sleep and alertness in children with TDAH. J Child Psychol Psychiatry 41, 6, 803-12;2000
- 30 Palm L, Persson E, Bjerre L, Elmqvist D - Sleep and wakefulness in preadolescent children with deficits in attention, motor control and perception. Acta Paediatr 81, 618-24; 1992
- Robinson DM, Keating GM. CNS Drugs. 2007;21(4):337-54. Review. Erratum in: CNS Drugs. 2007;21(8):692. *Sodium oxybate: a review of its use in the management of narcolepsy*
- 35 Weinberg AS, Brumback RA - Primary disorder of vigilance: a novel explanation of inattentiveness, daydreaming, boredom, restlessness, and sleepiness. J Pediatr 116, 720-5; 1992
- 40 Weis M, Murray C, Weiss G. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: current concepts. J Psychiatr Pract. 28, 99-111; 2002

## REIVINDICACIONES

1. Molécula de fórmula (I) siguiente:



5

en su forma de enantiómero (R) ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 95%.

10

2. Molécula según la reivindicación 1 en su forma de enantiómero (R) ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 97%.

3. Molécula según la reivindicación 1 en su forma de enantiómero (R) ópticamente puro en exceso enantiomérico a más del 99%.

15

4. Molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización como medicamento.

5. Molécula para su utilización según la reivindicación 4 como medicamento en un régimen de dosis de 1 a 400 mg por día.

20

6. Molécula para su utilización según la reivindicación 4 o 5 en el tratamiento del Trastorno de Déficit de la Atención con Hiperactividad y/o de sus síntomas asociados o comórbidos.

7. Molécula para su utilización según la reivindicación 6 en el niño.

25

8. Molécula para su utilización según la reivindicación 4 o 5 en el tratamiento de la narcolepsia o de la hipersomnia idiopática.

9. Molécula para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 como medicamento en un régimen de dosis de 200 a 300 mg por día.

30

10. Composición farmacéutica que comprende la molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como principio activo y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, adaptada para una administración oral.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en forma de comprimido.

40

13. Composición farmacéutica que comprende la molécula de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y hierro o uno o varios psicoestimulantes o uno o varios antidepresivos serotoninérgicos o el gamma hidroxibutirato sódico como principio activo.

45

14. Producto farmacéutico que comprende la molécula de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y hierro o uno o varios psicoestimulantes o uno o varios antidepresivos serotoninérgicos o el gamma hidroxibutirato sódico como principios activos como producto de combinación para una administración simultánea, separada o secuencial.

15. Procedimiento de preparación de la molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas siguientes:

50

(i) preparar el reactivo de Grignard 2

(ii) preparar el fluorobenzhidrol 4 por condensación del reactivo de Grignard 2 con el fluorobenzaldehído 3 o el formiato de etilo 10

55

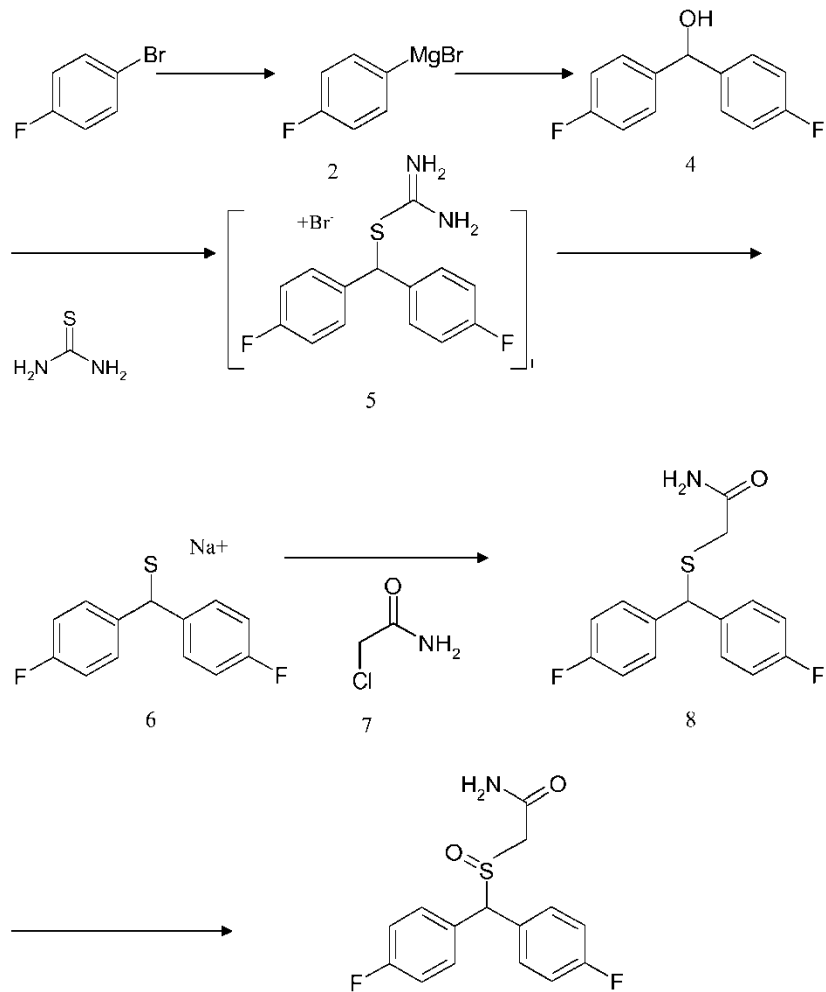
(iii) preparar el imidato 5 por adición de tiourea al fluorobenzhidrol 4

(iv) saponificar el imidato 5 y formar el tiolato de sodio 6

(v) añadir cloroacetamida 7 y aislar el compuesto 8

(vi) oxidar el azufre del compuesto 8 en sulfóxido

5



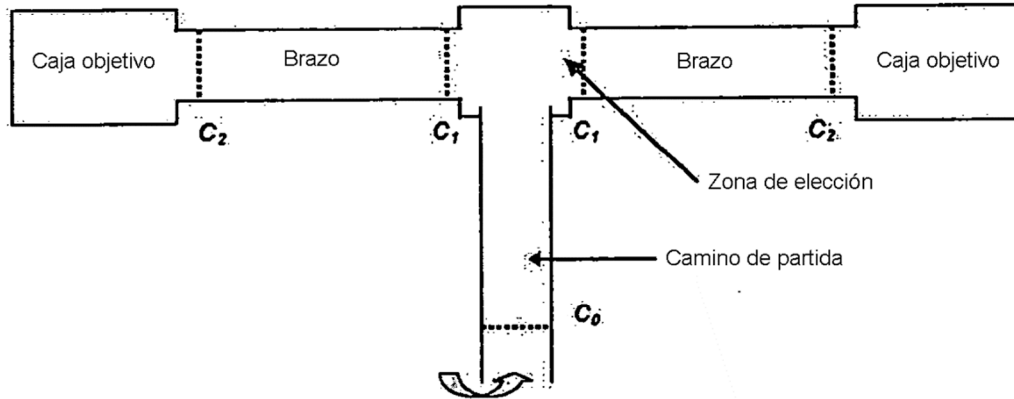


Fig. 1

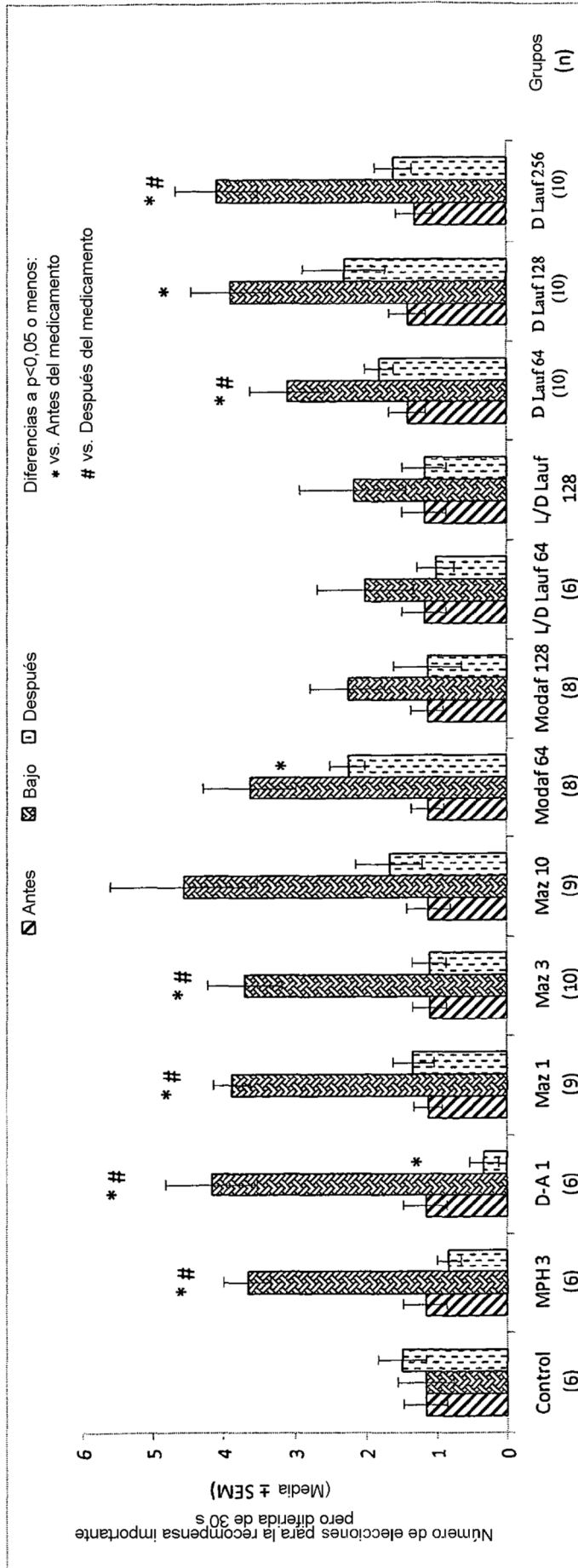


Fig. 2