

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 073**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2015 PCT/EP2015/069601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16030444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2015 E 15770814 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 3186257**

54 Título: **Nuevo derivado de oxima de cromona y su uso como modulador alostérico de receptores metabotrópicos del glutamato**

30 Prioridad:

**27.08.2014 EP 14182468**

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

**27.05.2019**

73 Titular/es:

**PREXTON THERAPEUTICS SA (100.0%)  
14 Chemin des Aulx  
1228 Plan les Ouates, Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**CHARVIN, DELPHINE;  
MANTEAU, BAPTISTE;  
POMEL, VINCENT y  
CONQUET, FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 714 073 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

Nuevo derivado de oxima de cromona y su uso como modulador alostérico de receptores metabotrópicos del glutamato

La presente invención proporciona un nuevo derivado de oxima de cromona que es un modulador de los receptores del sistema nervioso sensibles al aminoácido glutamato neuroexcitatorio y, además, presenta una exposición cerebral ventajosamente alta en la administración oral. Estas propiedades hacen que el derivado de la oxima de cromona de acuerdo con la invención sea particularmente adecuado como medicamento, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos agudos y crónicos.

Se sabe que el glutamato está implicado en numerosas funciones nerviosas. Por ello, se atribuyen papeles importantes a los receptores glutamatérgicos, en particular en relación con la conducción del impulso nervioso, la plasticidad sináptica, el desarrollo del sistema nervioso, el aprendizaje y la memoria.

El glutamato es también la principal neurotoxina endógena, siendo responsable de la muerte neuronal observada después de la isquemia, hipoxia, ataques epilépticos o traumatismos cerebrales. Por tanto, se considera claramente que los receptores del glutamato están involucrados en diversos trastornos del sistema nervioso y enfermedades neurodegenerativas.

El sistema glutamatérgico incluye receptores y transportadores del glutamato, así como enzimas del metabolismo del glutamato. Se han caracterizado dos tipos principales de receptores glutamatérgicos: Receptores ionotrópicos (iGluRs) y metabotrópicos (mGluRs). Los receptores ionotrópicos del glutamato se han identificado según su farmacología y, posteriormente, a través de la biología molecular. La familia iGluR incluye el NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) y las subfamilias de receptores de kainato, llamadas así por el agonista químico que se une selectivamente a los miembros de la subfamilia. Los iGluRs son canales iónicos regulados por voltaje que permiten la entrada de cationes en la unión con el glutamato. Son responsables directos de la generación de potenciales de acción, inician cambios neuroplásticos en el SNC, y son responsables de muchas enfermedades, incluido el dolor crónico. Los receptores del glutamato metabotrópicos son una familia de siete receptores acoplados a la proteína G del dominio transmembrana (GPCR). Hasta ahora, se han identificado ocho subtipos de mGluR (mGluR1-mGluR8) y se han clasificado en tres grupos (I-III) basándose en la homología de secuencia, en el mecanismo de transducción y en el perfil farmacológico. Los mGluRs pertenecen a la familia 3 de la superfamilia de GPCR, y como tales, se caracterizan por un dominio amino terminal extracelular (ATD) grande donde se encuentra localizado el sitio de unión al glutamato. Los mGluRs están localizados en todo el sistema nervioso (central y periférico) y se ha demostrado que desempeñan un papel en la homeostasis en muchos sistemas orgánicos. Se ha encontrado que desempeñan un papel importante, en particular, en la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) de la transmisión sináptica, en la regulación de los reflejos baroceptivos, el aprendizaje espacial, el aprendizaje motor, la integración postural y cinética, y se considera que están implicados en enfermedades degenerativas agudas o crónicas como la enfermedad de Parkinson, la disquinesia inducida por levodopa, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinoocerebelosa, epilepsia o enfermedad de Huntington, así como trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión, el trastorno del espectro autista, trastorno por estrés posttraumático y esquizofrenia.

Por tanto, se ha demostrado claramente que las vías glutamatérgicas están involucradas en la fisiopatología de una serie de daños y lesiones neuronales. Muchos trastornos del sistema nervioso, incluyendo la epilepsia y los procesos degenerativos crónicos o agudos, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (Mattson MP., *Neuromolecular Med.*, 3 (2), 65 - 94, 2003), pero también la demencia inducida por el SIDA, la esclerosis múltiple, la atrofia muscular espinal, la retinopatía, el accidente cerebrovascular, la isquemia, la hipoxia, la hipoglucemia y diversas lesiones cerebrales traumáticas, implican la muerte de células neuronales causada por niveles desequilibrados de glutamato. También se ha demostrado que la neurotoxicidad inducida por fármacos, por ejemplo los efectos neurotóxicos de la metanfetamina (METH) en las neuronas dopaminérgicas estriatales, podría en realidad estar mediada por una sobreestimulación de los receptores del glutamato (Stephans SE y Yamamoto BK, *Synapse* 17 (3), 203 - 9, 1994). También se han observado efectos antidepresivos y ansiolíticos de los compuestos que actúan en ratones sobre el glutamato, lo que sugiere que la transmisión glutamatérgica está implicada en la fisiopatología de trastornos afectivos como la depresión mayor, la esquizofrenia y la ansiedad (Palucha A et al., *Pharmacol. Ther.* 115 (1), 116 - 47, 2007; Cryan JF et al., *Eur. J. Neurosc.* 17 (11), 2409 - 17, 2003; Conn PJ et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 30 (1), 25 - 31, 2009). En consecuencia, cualquier compuesto capaz de modular la señalización o función glutamatérgica constituiría un compuesto terapéutico prometedor para muchos trastornos del sistema nervioso.

Además, los compuestos que modulan el nivel o la señalización del glutamato pueden ser de gran valor terapéutico para enfermedades y/o trastornos no mediados directamente por niveles de glutamato y/o malfuncionamiento de los receptores del glutamato, pero que pueden verse afectados por la alteración de los niveles o la señalización de glutamato.

El aminoácido L-glutamato (denominado en el presente texto simplemente glutamato) es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos (SNC y SNP, respectivamente). Participa en todas las funciones del sistema nervioso y afecta al desarrollo del sistema nervioso en todas las fases, desde la

migración, diferenciación y muerte de las neuronas hasta la formación y eliminación de sinapsis. El glutamato se distribuye ubicuamente a altas concentraciones en el sistema nervioso y participa en prácticamente todas las funciones fisiológicas, como el aprendizaje y la memoria, el control motor, el desarrollo de la plasticidad sináptica, la percepción sensorial, la visión, la respiración y la regulación de la función cardiovascular (Meldrum, 2000). Se sabe que las anomalías en el sistema glutamatérgico incurren en neurotoxicidad y otros efectos perjudiciales sobre la neurotransmisión, la neuroenergética y la viabilidad celular. En consecuencia, se ha realizado un número considerable de estudios para investigar la posible asociación entre el sistema glutamatérgico y los trastornos neurológicos o psiquiátricos.

El glutamato opera a través de dos clases de receptores (Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43 (14), 2609 - 45, 2000). La primera clase de receptores del glutamato está directamente acoplada a la apertura de canales catiónicos en la membrana celular de las neuronas. Por ello se denominan receptores ionotrópicos del glutamato (iGluRs). Los iGluRs se dividen en tres subtipos, que se nombran de acuerdo con sus agonistas selectivos: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), y kainato (KA). La segunda clase de receptores del glutamato consiste en receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) llamados receptores metabotrópicos del glutamato (mGluRs). Estos mGluRs se localizan tanto pre- como post-sinápticamente. Están acoplados a múltiples sistemas de segundo mensajero y su papel es regular la actividad de los canales iónicos o enzimas que producen segundos mensajeros a través de las proteínas G que se unen al GTP (Conn PJ y Pin JP., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 205 - 37, 1997). Aunque generalmente no están directamente implicados en la transmisión sináptica rápida, los mGluRs modulan la eficacia de las sinapsis regulando los canales postsinápticos y sus receptores, o la liberación o recaptación presináptica del glutamato. Por tanto, los mGluRs desempeñan un importante papel en una variedad de procesos fisiológicos como la potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) de la transmisión sináptica, la regulación de los reflejos barorreceptivos, el aprendizaje espacial, el aprendizaje motor y la integración postural y cinética.

Hasta la fecha, se han clonado y clasificado ocho mGluRs en tres grupos según sus homologías de secuencia, propiedades farmacológicas y mecanismos de transducción de señales. El grupo I incluye mGluR1 y mGluR5, el grupo II mGluR2 y mGluR3 y el grupo III mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 (Pin JP y Acher F., *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 1 (3), 297 - 317, 2002; Schoepp DD et al., *Neuropharmacology*, 38 (10), 1431 - 76, 1999).

Los ligandos/moduladores mGluR se pueden clasificar en dos familias dependiendo de su sitio de interacción con el receptor (véase Brauner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43 (14), 2609 - 45, 2000 para una revisión). La primera familia consiste en ligandos ortostéricos (o ligandos competitivos) capaces de interactuar con el sitio de unión a glutamato de los mGluRs, que se localiza en la gran parte N-terminal extracelular del receptor (aproximadamente 560 aminoácidos). Ejemplos de ligandos ortostéricos son S-DHPG o LY-367385 para mGluRs del grupo I, LY-354740 o (2R-4R)-APDC para mGluRs del grupo II y ACPT-I o L-AP4 para mGluRs del grupo III. La segunda familia de ligandos mGluRs consiste en ligandos/moduladores alostéricos que interactúan con un sitio diferente del sitio activo extracelular del receptor (ver Bridges TM et al., *ACS Chem Biol*, 3 (9), 530 - 41, 2008 para una revisión). Su acción tiene como resultado una modulación de los efectos inducidos por el ligando endógeno glutamato. Ejemplos de dichos moduladores alostéricos son Ro-674853, MPEP o JNJ16259685 para mGluRs del grupo I y CBIPES, LY181837 o LY487379 para mGluRs del grupo II.

Se describieron ejemplos de moduladores alostéricos para el subtipo 4 de mGluR (mGluR4). PHCCC, MPEP y SIB1893 (Maj M et al., *Neuropharmacology*, 45 (7), 895 - 903, 2003; Mathiesen JM et al., *Br. J. Pharmacol* 138 (6), 1026 - 30, 2003) fueron los primeros descritos en 2003. Más recientemente, se citaron en la literatura moduladores alostéricos positivos más potentes (Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol* 74 (5), 1345 - 58, 2008; Niswender CM et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (20), 5626 - 30, 2008; Williams R et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (3), 962 - 6, 2009; Engers DW y otros, *J. Med. Chem.* 27 de mayo de 2009) y en dos publicaciones de patentes que describen familias de compuestos amido y heteroaromáticos (WO 2009/010454 y WO 2009/010455).

Numerosos estudios han descrito ya las aplicaciones potenciales de moduladores mGluR en neuroprotección (véase Bruno V et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 (9), 1013 - 33, 2001 para una revisión). Por ejemplo, los compuestos antagonistas de mGluRs del grupo I mostraron resultados interesantes en modelos animales para la ansiedad y la lesión neuronal post-isquémica (Pilc A et al., *Neuropharmacology*, 43 (2), 181 - 7, 2002; Meli E et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73 (2), 439 - 46, 2002), los agonistas de los mGluRs del grupo II mostraron buenos resultados en modelos animales para Parkinson y ansiedad (Konieczny J et al., *Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmacol.*, 358 (4), 500 - 2, 1998).

Los moduladores mGluR del grupo III mostraron resultados positivos en varios modelos animales de esquizofrenia (Palucha-Poniewiera A et al., *Neuropharmacology*, 55 (4), 517 - 24, 2008) y dolor crónico (Goudet C et al., *Pain*, 137 (1), 112 - 24, 2008; Zhang HM et al., *Neuroscience*, 158 (2), 875 - 84, 2009).

También se demostró que mGluR del grupo III ejerce las acciones excitotóxicas de la homocisteína y el ácido homocisteico que contribuyen a la patología neuronal y a la inmunosenescencia que ocurren en la enfermedad de Alzheimer (Boldyrev AA y Johnson P, *J. Alzheimers Dis.* 11 (2), 219 - 28, 2007).

Además, los moduladores mGluR del grupo III mostraron resultados prometedores en modelos animales de la

enfermedad de Parkinson y la neurodegeneración (Conn PJ et al., *Nat. Rev. Neuroscience*, 6 (10), 787 - 98, 2005 para una revisión; Vernon AC et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 320 (1), 397 - 409, 2007; Lopez S et al., *Neuropharmacology*, 55 (4), 483 - 90, 2008; Vernon AC et al., *Neuroreport*, 19 (4), 475 - 8, 2008; Williams CJ y col., *J. Neurochem.*, 129 (1), 4 - 20, 2014 para una revisión). Se demostró además con ligandos selectivos que el subtipo mGluR implicado en estos efectos antiparkinsonianos y neuroprotectores era mGluR4 (Marino MJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100 (23), 13668 - 73, 2003; Battaglia G y otros, *J. Neurosci.* 26 (27), 7222 - 9, 2006; Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74 (5), 1345 - 58, 2008).

Se demostró también que los moduladores de mGluR4 ejercen una actividad ansiolítica (Stachowicz K et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 498 (1 - 3), 153 - 6, 2004) y acciones antidepresivas (Palucha A et al., *Neuropharmacology* 46 (2), 151 - 9, 2004; Klak K et al., *Amino Acids* 32 (2), 169 - 72, 2006).

Además, también se demostró que mGluR4 está implicado en la inhibición de la secreción de glucagón (Uehara S., *Diabetes* 53 (4), 998 - 1006, 2004). Por tanto, los moduladores ortostéricos o alostéricos positivos de mGluR4 tienen potencial para el tratamiento de la diabetes tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

Además, se demostró que mGluR4 se expresa en la línea celular de cáncer de próstata (Pessimissis N et al., *Anticancer Res.* 29 (1), 371 - 7, 2009) o de carcinoma colorrectal (Chang HJ et al., *Clin. Cancer Res.* 11 (9), 3288 - 95, 2005) y se demostró que su activación con PHCCC inhibe el crecimiento de meduloblastomas (Iacovelli L et al., *J. Neurosci.* 26 (32) 8388 - 97, 2006). Por tanto, los moduladores de mGluR4 pueden tener también el papel potencial para el tratamiento de los cánceres.

Finalmente, se demostró que los receptores del sabor umami expresados en los tejidos del gusto son variantes del receptor mGluR4 (Eschle BK., *Neuroscience*, 155 (2), 522 - 9, 2008). Como consecuencia, los moduladores de mGluR4 también pueden ser útiles como agentes de sabor, agentes de aroma, agentes de potenciación del aroma o aditivos alimentarios.

Las estructuras de núcleo derivadas de cromona para compuestos farmacéuticamente activos se describieron en la solicitud de patente WO 2004/092154. En esta última solicitud, se describen como inhibidores de las quinasas de proteína.

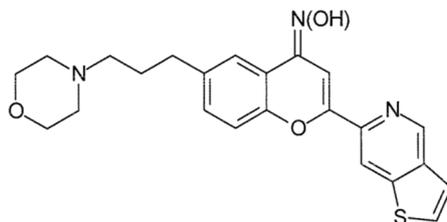
El documento EP-A-0 787 723 se refiere a derivados específicos del ácido ciclopropacromenocarboxílico que se dice que tienen actividad antagonista mGluR.

Una nueva clase de ligandos de receptores metabotrópicos del glutamato se describe en WO 2011/051478.

Los derivados de la oxima de cromona que se proporcionan en este documento son moduladores altamente potentes de los mGluRs, particularmente moduladores alostéricos positivos de mGluR4, y se pueden usar ventajosamente como productos farmacéuticos, en particular en el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos agudos y crónicos.

En el contexto de la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que un nuevo derivado de la oxima de cromona de la clase de compuestos descrita en el documento WO 2011/051478 no solo muestra una potente actividad como modulador alostérico positivo de mGluRs sino que también tiene propiedades farmacocinéticas altamente ventajosas. En particular, se ha encontrado que este nuevo compuesto de fórmula (I), como se muestra a continuación, presenta una exposición cerebral mejorada después de la administración oral en comparación con los compuestos que se enseñan en el documento WO 2011/051478. La presente invención resuelve así el problema de proporcionar un nuevo modulador potente de mGluRs, en particular un modulador alostérico positivo de mGluR4, que tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas y, en particular, una penetración cerebral mejorada.

La presente invención se refiere así a un compuesto de la siguiente fórmula (I):



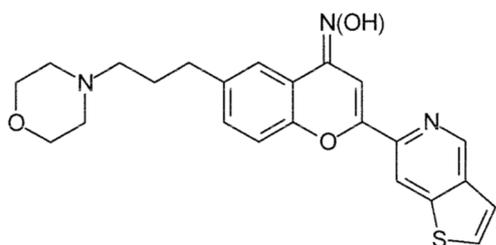
(I)

o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. El compuesto de fórmula (I) también se denomina "PXT002331" en esta especificación.

Por consiguiente, la invención se refiere al compuesto 6-(3-morfolin-4-il-propil)-2-(tieno[3,2-c] piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona oxima o una sal o solvato de la misma aceptable farmacéuticamente.

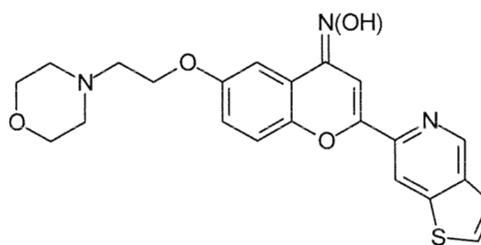
Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención retiene sustancialmente la potente actividad terapéutica del compuesto estructuralmente relacionado de acuerdo con el Ejemplo 127 del documento WO 2011/051478, mientras que inesperadamente muestra propiedades farmacocinéticas considerablemente mejoradas y, en particular, una exposición cerebral mejorada en gran medida, como también se demostró en el Ejemplo 2.

5



Compuesto de fórmula (I)

("PXT002331")

Potencia en mGluR4:  $pEC_{50} = 7,12$ Cerebro  $AUC_{(0-inf)}$  ( $h \cdot ng/g$ ) ( $10 \text{ mg/kg p.o.}$ ) = 2713Relación cerebro/plasma ( $T=1,5 \text{ h}$ ) = 6,5

Ejemplo 127 del documento WO 2011/051478

("PXT001858")

Potencia en mGluR4:  $pEC_{50} = 7,44$ Cerebro  $AUC_{(0-inf)}$  ( $h \cdot ng/g$ ) ( $10 \text{ mg/kg p.o.}$ ) = 838Relación cerebro/plasma ( $T=1,5 \text{ h}$ ) = 2,0

Estas propiedades farmacocinéticas mejoradas hacen al compuesto de fórmula (I) altamente ventajoso como producto farmacéutico, particularmente como producto farmacéutico con penetración en el cerebro, por ejemplo, para la intervención médica en trastornos neurológicos y/o psiquiátricos. De acuerdo con este perfil farmacocinético ventajoso, se ha demostrado además que el compuesto de fórmula (I) muestra una potente eficacia antiparkinsoniana en un modelo MPTP-macaco de la enfermedad de Parkinson, en particular a dosis inferiores o iguales a 25 mg/kg por administración oral, como se detalla en el Ejemplo 3.

10

De acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es útil como modulador de penetración cerebral de mGluRs del sistema nervioso. En particular, el compuesto de fórmula (I) es útil como modulador alostérico penetrante en el cerebro de los mGluRs y se puede usar lo más ventajosamente como modulador alostérico positivo penetrante en el cerebro, de mGluR4.

15

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente. Por consiguiente, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) o a una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para su uso como medicamento.

20

La presente invención se refiere además al compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una condición asociada con la alteración de la señalización y/o las funciones glutamatérgicas, o una condición que puede ser afectada por la alteración del nivel o la señalización de glutamato. El uso del compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección asociada con la señalización y/o funciones glutamatérgicas alteradas, o una afección que puede ser afectada por la alteración del nivel o la señalización del glutamato, también está dentro del alcance de la invención.

25

Además, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una afección asociada con una alteración de la señalización y/o las funciones glutamatérgicas, o una afección que puede verse afectada por la alteración del nivel de glutamato o la señalización en un mamífero. Por consiguiente, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una afección asociada con la alteración de la señalización y/o funciones glutamatérgicas, o una condición que puede verse afectada por la alteración del nivel o señalización de glutamato, comprendiendo el método la administración del compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades mencionadas anteriormente en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para un sujeto que lo necesite (preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano).

30

35

Las condiciones asociadas con la alteración de señalización y/o funciones glutamatérgicas, o las condiciones que pueden verse afectadas por la alteración del nivel de glutamato o señalización, que se pueden tratar y/o prevenir con el compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, incluyen, por ejemplo: epilepsia, incluyendo

40

los síndromes de recién nacidos, lactantes, niños y adultos, epilepsias parciales (relacionadas con la localización) y generalizadas, con crisis parciales y generalizadas, convulsivas y no convulsivas, con y sin alteración de la conciencia y estado epiléptico; demencias y enfermedades relacionadas, incluidas las del tipo de Alzheimer (DAT), la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencias vasculares, enfermedad de los cuerpos de Lewy, demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y de deficiencia (incluyendo el alcoholismo, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina B12), complejo SIDA-demencia, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y encefalopatía espongiforme subaguda atípica; parkinsonismo y trastornos del movimiento, incluida la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración hepatolenticular, corea (incluida la enfermedad de Huntington y el hemibalismo), atetosis, distonías (incluida la torticolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, síndrome de Gilles de la Tourette), discinesias tardías o inducidas por fármacos (incluyendo discinesia inducida por levodopa), temblor y mioclono; enfermedad de las neuronas motrices o esclerosis lateral amiotrófica (ELA); otros trastornos neurodegenerativos y/o hereditarios del sistema nervioso, incluyendo las degeneraciones espinocerebelares como la ataxia de Friedrich y otras ataxias cerebelares hereditarias, sobre todo atrofias musculares espinales, neuropatías hereditarias y facomatosis; trastornos del sistema nervioso periférico, incluyendo neuralgia del trigémino, trastornos de los nervios faciales, trastornos de los otros nervios craneales, trastornos de la raíz nerviosa y del plexo, mononeuritis como el síndrome del túnel carpiano y la ciática, neuropatías periféricas hereditarias e idiopáticas, neuropatías inflamatorias y tóxicas; esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso; parálisis cerebral infantil (espástica), monopléjica, parapléjica o tetrapléjica; hemiplejia y hemiparesia, síndromes paralíticos flácidos o espásticos y otros; trastornos cerebrovasculares, incluyendo hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, oclusión y estenosis de las arterias precerebrales, oclusión de las arterias cerebrales incluyendo trombosis y embolia, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, aterosclerosis, demencias cerebrovasculares, aneurismas, deficiencias cerebrales debidas a una cirugía cardíaca de by-pass e injerto; trastornos del espectro autista, incluidos el autismo, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el síndrome de Rett; migraña, incluyendo migraña clásica y variantes tales como cefalea en racimos; jaqueca; trastornos mioneurales incluyendo miastenia gravis, espasmos musculares agudos, miopatías incluyendo distrofias musculares, mitotonías y parálisis periódica familiar; trastornos del ojo y vías visuales, incluidos trastornos retinianos y trastornos visuales; traumatismos/lesiones intracraneales y sus secuelas; traumatismo/lesión a los nervios y la médula espinal y sus secuelas; envenenamiento y efectos tóxicos de sustancias no medicinales; envenenamiento accidental por fármacos, sustancias medicinales y productos biológicos que actúan sobre el sistema central, periférico y autónomo; efectos adversos neurológicos y psiquiátricos de medicamentos, sustancias medicinales y biológicas; alteración del control de esfínteres y de la función sexual; trastornos mentales generalmente diagnosticados en la infancia, la niñez o la adolescencia, incluyendo: retraso mental, trastornos del aprendizaje, trastornos de la motricidad, trastornos de la comunicación, trastornos del desarrollo generalizados, trastornos por déficit de atención y trastornos de comportamiento problemático, trastornos de la alimentación, trastornos TIC, trastornos de eliminación; delirio y otros trastornos cognitivos; trastornos relacionados con sustancias, incluidos trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con la cocaína, opioides, cannabis, alucinógenos y otras drogas; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo, incluidos trastornos depresivos y trastornos bipolares; trastornos de ansiedad, incluidos trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés (por ejemplo, trastorno de estrés posttraumático), trastornos de ansiedad generalizados; trastornos de la alimentación, incluyendo anorexia y bulimia; trastornos del sueño, que incluyen disomnias (insomnio, hipersomnia, narcolepsia, trastornos del sueño relacionados con la respiración) y parasomnias; trastornos del movimiento inducidos por la medicación (incluidos el parkinsonismo inducido por neurolepticos y la discinesia tardía); enfermedades endocrinas y metabólicas que incluyen diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas, hipoglucemia; dolor agudo y crónico; náuseas y vómitos; síndrome del intestino irritable; o cánceres.

En particular, las condiciones asociadas con la alteración de la señalización y/o funciones glutamatérgicas, o condiciones que pueden verse afectadas por la alteración del nivel de glutamato o la señalización, que han de ser tratadas y/o prevenidas por el compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, incluyen: demencias y enfermedades relacionadas, incluyendo las demencias del tipo de Alzheimer (DAT), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, las demencias vasculares, la enfermedad con los cuerpos de Lewy, demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y deficitarias (incluido el alcoholismo, el hipotiroidismo y la deficiencia de vitamina B12), complejo SIDA-demencia, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y encefalopatía espongiforme subaguda atípica; parkinsonismo y trastornos del movimiento, incluida la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración hepatolenticular, corea (incluyendo la enfermedad de Huntington y el hemibalismo), atetosis, distonías (incluyendo torticolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, síndrome de Gilles de la Tourette), discinesias tardías o inducidas por fármacos (incluyendo discinesia inducida por levodopa), temblor y mioclono; dolor agudo y crónico; trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés (incluido el trastorno de estrés post-traumático) y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos y trastornos bipolares; enfermedades endocrinas y metabólicas que incluyen diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas e hipoglucemia; o cánceres.

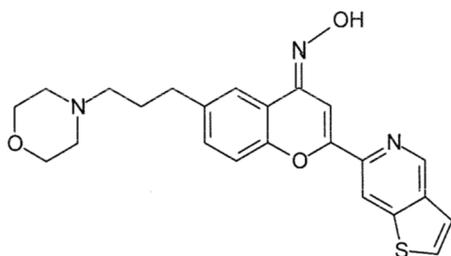
La presente invención se relaciona así con el compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades anteriormente mencionadas en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o la

prevención de una enfermedad/trastorno/afección seleccionada entre: demencias y enfermedades relacionadas, incluidas las demencias de tipo Alzheimer (DAT), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, las demencias vasculares, la enfermedad con los cuerpos de Lewy, las demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y de deficiencia (incluido el alcoholismo, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina B12), complejo SIDA-demencia, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y encefalopatía espongiiforme subaguda atípica; parkinsonismo y trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, degeneración hepatolenticular, corea (incluida la enfermedad de Huntington y el hemibalismo), atetosis, distonías (incluida la torticolis espasmódica, trastorno del movimiento ocupacional, síndrome de Gilles de la Tourette), discinesias tardías o inducidas por fármacos (incluyendo discinesia inducida por levodopa), temblor y mioclono; dolor agudo y crónico; trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de pánico, fobias, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de estrés (incluido el trastorno de estrés post-traumático) y trastornos de ansiedad generalizada; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; trastornos del estado de ánimo, incluyendo los trastornos depresivos y los trastornos bipolares; enfermedades endocrinas y metabólicas incluyendo diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas e hipoglucemia; o cánceres. La invención se refiere en particular al compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las entidades mencionadas anteriormente en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente, para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson.

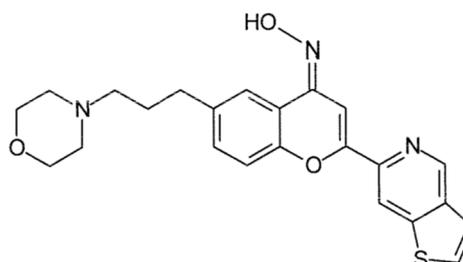
El alcance de la invención abarca todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), que puede formarse, por ejemplo, por protonación de un átomo que porta un par de electrones solitario que es susceptible de protonación, tal como un grupo amino, con un ácido inorgánico u orgánico, o como sal de un grupo hidroxilo con un catión fisiológicamente aceptable, como son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de sales de adición de base comprenden, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o magnesio; sales de amonio; sales de aminos alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, dicitlohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, sales de procaína, sales de meglumina, sales de dietanol amina o sales de etilendiamina, sales de aralkil amina tales como sales de N,N-dibenciletilendiamina, sales de benetamina; sales de aminos aromáticas heterocíclicas tales como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinoleína o sales de isoquinoleína; sales de amonio cuaternario tales como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioetilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales básicas de aminoácidos tales como sales de arginina o sales de lisina. Los ejemplos de sales de adición de ácido comprenden, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sales de sulfato, sales de nitrato, sales de fosfato (tales como, por ejemplo, sales fosfato, hidrógeno-fosfato o dihidrogeno-fosfato), sales de carbonato, sales hidrógenocarbonato o sales perclorato; sales de ácidos orgánicos tales como sales acetato, propionato, butirato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, octanoato, ciclopentanopropionato, undecanoato, lactato, maleato, oxalato, fumarato, tartrato, malato, citrato, nicotinato, salicilato o ascorbato; sales sulfonato tales como metanosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), 2-naftalenosulfonato, 3-fenilsulfonato o sales de canforsulfonato; y sales de aminoácidos tales como sales aspartato o glutamato. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas del compuesto de fórmula (I) incluyen una sal hidrocloreuro, una sal hidrobromuro, una sal mesilato, una sal sulfato, una sal tartrato, una sal fumarato, una sal acetato, una sal citrato y una sal fosfato. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida del compuesto de fórmula (I) es una sal hidrocloreuro. Por consiguiente, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) esté en forma de sal de hidrocloreuro, sal de hidrobromuro, sal de mesilato, sal de sulfato, sal de tartrato, sal de fumarato, sal de acetato, sal de citrato, o sal de fosfato. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal hidrocloreuro. Aún más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) está en forma de sal bishidrocloreuro monohidrato (es decir,  $\cdot 2 \text{ HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

Además, el alcance de la invención abarca formas sólidas del compuesto de fórmula (I) en cualquier forma solvatada, incluyendo, por ejemplo, solvatos con agua, por ejemplo hidratos, o con disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, metanol, etanol o acetonitrilo, es decir como un metanolato, etanolato o acetonitrilato, respectivamente; o en forma de cualquier polimorfo. Se ha de entender que tales solvatos del compuesto de fórmula (I) también incluyen solvatos de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

Además, la presente invención abarca todos los isómeros posibles, incluidos los isómeros configuracionales o conformacionales, del compuesto de fórmula (I), ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede tener la configuración (E) o la configuración (Z) en el grupo oxima (=N-OH) como se muestra a continuación, y la presente invención abarca el isómero (E) del compuesto de fórmula (I), el isómero (Z) del compuesto de fórmula (I) y las mezclas del isómero (E) y el isómero (Z) del compuesto de fórmula (I).



isómero (E) del compuesto de fórmula (I)



isómero (Z) del compuesto de fórmula (I)

Se prefiere que el compuesto de fórmula (I) sea el isómero (E), que es particularmente ventajoso en términos de su actividad. Por consiguiente, se prefiere que al menos el 70% en moles, más preferiblemente al menos el 80% en moles, incluso más preferiblemente al menos el 90% en moles, aún más preferiblemente al menos el 95% en moles, incluso más preferiblemente al menos el 98% en moles y aún más preferiblemente al menos el 99% en moles del compuesto de fórmula (I) esté presente en forma del isómero (E). Del mismo modo, se prefiere que al menos el 70% en moles, más preferiblemente al menos el 80% en moles, incluso más preferiblemente al menos el 90% en moles, aún más preferiblemente al menos el 95% en moles, incluso más preferiblemente al menos el 98% en moles y aún más preferiblemente al menos el 99% en moles del compuesto de fórmula (I) o la sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo que está contenido en la composición farmacéutica de la presente invención esté en forma del isómero (E), es decir, tenga la configuración (E) en el grupo oxima comprendido en el compuesto de fórmula (I).

Profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) que no están dentro del presente alcance son derivados que tienen grupos escindibles químicamente o metabólicamente y se convierten, mediante solvolisis o bajo condiciones fisiológicas, en el compuesto de fórmula (I) que es farmacéuticamente activo *in vivo*. Los profármacos del compuesto de fórmula (I) se pueden formar de una manera convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como un grupo hidroxilo. La forma derivada del profármaco ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase Bundgaard, H., Design of Prodrugs, pp. 7 - 9, 21 - 24, Elsevier, Amsterdam 1985). Dichos profármacos incluyen, por ejemplo, un derivado aciloxi preparado haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (I) con un haluro de acilo adecuado o un anhídrido de ácido adecuado. Un derivado aciloxi especialmente preferido como profármaco es  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})$ -(terc-butilo),  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  o  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Por consiguiente, el profármaco farmacéuticamente aceptable puede ser un compuesto de fórmula (I), en donde el grupo oxima  $-\text{OH}$  está en forma de O-acil-oxima (o derivado aciloxi) tal como, por ejemplo,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})$ -(terc-butilo),  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  o  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . El grupo oxima  $-\text{OH}$  del compuesto de fórmula (I) puede estar también en forma de O-alkil-oxima tal como, por ejemplo,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$  o  $-\text{O}$ -(terc-butilo). El grupo oxima  $-\text{OH}$  del compuesto de fórmula (I) también puede estar en forma de un O-dialquilfosfiniloxi tal como  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{CH}_3)_2]$ ,  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_5)_2]$ ,  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)_2]$  o  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{terc-butil})_2]$  o en forma de un ácido O-fosfórico  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-(\text{OH})_2$  o en forma de un ácido O-sulfúrico  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$ . Así pues, el profármaco farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención es preferiblemente un compuesto de fórmula (I), en donde el grupo oxima  $-\text{OH}$  está en forma de grupo O-acil-oxima, grupo O-dialquilfosfiniloxi, grupo ácido O-fosfórico o grupo ácido O-sulfúrico.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse *per se* o puede formularse como un medicamento. Dentro del alcance de la presente invención hay composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo el compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente en el presente texto. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, diluyentes, cargas, agentes desintegrantes, agentes lubricantes, aglutinantes, colorantes, estabilizantes, conservantes o antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse mediante técnicas conocidas por los expertos en este campo, tales como las técnicas publicadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como formas de dosificación para administración oral, parenteral, tal como intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intraarterial, rectal, nasal, tópica, en aerosol o vaginal. Las formas de dosificación para administración oral incluyen comprimidos recubiertos y no recubiertos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, pastillas, trociscos, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, elixires, polvos y gránulos para reconstitución, polvos y gránulos dispersables, gomas medicinales, tabletas masticables y tabletas efervescentes. Las formas de dosificación para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones y polvos y gránulos para reconstitución. Las emulsiones son una forma de dosificación preferida para administración parenteral. Las formas de dosificación para administración rectal y vaginal incluyen supositorios y óvulos. Las formas de dosificación para administración nasal pueden administrarse por inhalación e insuflación, por ejemplo, mediante un inhalador calibrado. Las formas de dosificación para administración tópica incluyen cremas, geles, pomadas, ungüentos, parches y sistemas de administración transdérmica.

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención o las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden el compuesto de fórmula (I) se pueden administrar a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémicamente/periféricamente o en el sitio de acción que se desee, incluyendo, pero sin ser limitante, uno o más de: oral (por ejemplo, como comprimido, cápsula o solución ingerible), tópico (por ejemplo, transdérmico, intranasal, ocular, bucal y sublingual), parenteral (por ejemplo, utilizando técnicas de inyección o técnicas de infusión, e incluyendo por ejemplo mediante inyección, por ejemplo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcutánea, intraarticular, subaracnoidal, o intraesternal, por ejemplo implante de un depósito, por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular), pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz), gastrointestinal, intrauterina, intraocular, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), rectal y vaginal. Se prefiere en particular que el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o las composiciones farmacéuticas de la invención sean administradas oralmente.

Si dicho compuesto o composiciones farmacéuticas se administran por vía parenteral, los ejemplos de dicha administración incluyen una o más de las siguientes: intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea administrando el compuesto o las composiciones farmacéuticas, y/o mediante el uso de técnicas de infusión. Para la administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en forma de solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Dicho compuesto o composiciones farmacéuticas puede también administrarse por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada. La administración peroral del compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención es particularmente preferida.

Los comprimidos pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, desintegrantes como el almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Alternativamente, dicho compuesto o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en forma de gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo para espolvorear. El compuesto de la presente invención también puede administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo mediante el uso de un parche cutáneo.

Dicho compuesto o composiciones farmacéuticas pueden también administrarse por vía pulmonar, por vía rectal o por vía ocular. Para uso oftálmico, pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, a pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, a pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para la aplicación tópica en la piel, dicho compuesto o composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes compuestos: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, cera emulsionante y agua. Alternativamente, pueden formularse como una loción o una crema adecuada, suspendida o disuelta, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes componentes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetilésteres, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

Típicamente, un médico determinará la dosis real que será más adecuada para un sujeto concreto. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto concreto en particular pueden variar y dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, salud en general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el sujeto concreto que se encuentra en tratamiento.

Una dosis propuesta, pero no limitante, del compuesto de fórmula (I) para administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) puede ser de 0,05 a 2000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 1000 mg, del

ingrediente activo por unidad de dosis. La dosis unitaria puede ser administrada, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá de la vía de administración. Otra dosis particularmente preferida del compuesto de fórmula (I) para administración peroral a un mamífero (como un ser humano) es de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal (por ejemplo, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg o 25 mg/kg), la cual dosis se puede administrar, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día (preferiblemente dos veces al día). Aún más preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se ha de administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, preferiblemente un ser humano) dos veces al día a una dosis, por cada administración, de 2 a 25 mg/kg de peso corporal. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis dependiendo de la edad y del peso del paciente/sujeto, así como de la gravedad de la afección a tratar. La dosis precisa y la vía de administración serán finalmente a discreción del médico o del veterinario responsable.

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención se puede administrar en monoterapia (por ejemplo, sin administrar al mismo tiempo ningún agente terapéutico adicional, o sin administrar simultáneamente ningún agente terapéutico adicional contra la misma enfermedad que se va a tratar o prevenir con el compuesto de fórmula (I), como la enfermedad de Parkinson). Sin embargo, el compuesto de fórmula (I) se puede también administrar en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Cuando el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad o afección, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis cuando el compuesto correspondiente se usa solo. La combinación del compuesto de fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticos diferentes puede comprender la administración simultánea/concomitante del compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos (ya sea en una única formulación farmacéutica o en formulaciones farmacéuticas distintas), o la administración secuencial/separada del compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula (I) se usa para el tratamiento o la prevención del parkinsonismo o un trastorno del movimiento, en particular para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, se puede administrar un fármaco antiparkinson (como, por ejemplo, levodopa) en combinación con el compuesto de fórmula (I).

Además, el compuesto de fórmula (I) también puede ser radiomarcado llevando a cabo su síntesis (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1) utilizando precursores que comprenden al menos un átomo que es un radioisótopo. Preferiblemente, se emplean radioisótopos de átomos de carbono, átomos de hidrógeno, átomos de azufre o átomos de yodo, tales como, por ejemplo,  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{35}\text{S}$  o  $^{125}\text{I}$ . Los compuestos marcados con  $^3\text{H}$  (tritio) también pueden prepararse sometiendo el compuesto de fórmula (I) a una reacción de intercambio de hidrógeno tal como, por ejemplo, una reacción de intercambio catalizada por platino en ácido acético tritiado (es decir, ácido acético que comprende  $^3\text{H}$  en vez de  $^1\text{H}$ ), una reacción de intercambio catalizada por ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o una reacción de intercambio por catálisis heterogénea con gas tritio. Para una persona experta en el campo de la química sintética, son fácilmente evidentes varias formas adicionales para radiomarcarse el compuesto de fórmula (I) o preparar derivados radiomarcados de este compuesto. También pueden unirse etiquetas fluorescentes al compuesto de fórmula (I) siguiendo los métodos conocidos en la técnica.

El sujeto o paciente, tal como el sujeto en necesidad de tratamiento o prevención/profilaxis, puede ser un animal (por ejemplo un animal no humano), un animal vertebrado, un mamífero, un roedor (por ejemplo, un cobayo, un hámster), una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato), un equino (por ejemplo, un caballo), un primate, un simio (por ejemplo, un mono), un mono (por ejemplo, un tífi, un babuino), un mono (por ejemplo, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón) o un ser humano. En el contexto de esta invención, se prevé particularmente que se trate de animales económica, agronómica o científicamente importantes. Los organismos de importancia científica incluyen, entre otros, ratones, ratas y conejos. Los organismos inferiores como, por ejemplo, las moscas de la fruta como *Drosophila melanogaster* y nemátodos como *Caenorhabditis elegans* también pueden usarse en enfoques científicos. Ejemplos no limitantes de animales de importancia agronómica son ovejas, vacas y cerdos, mientras que, por ejemplo, gatos y perros pueden considerarse como animales de importancia económica. Preferiblemente, el sujeto/paciente es un mamífero; más preferiblemente, el sujeto/paciente es un ser humano.

El término "tratamiento" de un trastorno o enfermedad como se usa en el presente documento es bien conocido en la técnica. El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad implica que se sospecha un trastorno o enfermedad o se ha diagnosticado en un paciente o sujeto. Un paciente/sujeto sospechoso de padecer un trastorno o enfermedad muestra típicamente síntomas clínicos y/o patológicos específicos que una persona experta puede atribuir fácilmente a una condición patológica específica (es decir, diagnosticar un trastorno o enfermedad).

El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad puede, por ejemplo, llevar a una parada en la progresión del trastorno o enfermedad (p. ej., no deterioro de los síntomas) o un retraso en la progresión del trastorno o enfermedad (en caso de que la parada en la progresión sea de naturaleza transitoria solamente). El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede conducir a una respuesta parcial (p. ej., una mejoría de los síntomas) o a una respuesta completa (p. ej., la desaparición de los síntomas) del sujeto/paciente que padece el trastorno o la enfermedad. En consecuencia, el "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede referirse a una mejoría del trastorno o enfermedad, que puede, por ejemplo, llevar a una parada en la progresión del trastorno o la enfermedad o un retraso en la progresión del trastorno o la enfermedad. Tal respuesta parcial o completa puede ser seguida por una recaída. Debe entenderse que un sujeto/paciente puede experimentar una amplia gama de respuestas a un tratamiento (por ejemplo, las respuestas ejemplares que se describen anteriormente en el presente texto).

El tratamiento de un trastorno o enfermedad puede, entre otras cosas, comprender un tratamiento curativo (que conduzca preferiblemente a una respuesta completa y, finalmente, a la curación del trastorno o enfermedad) y un tratamiento paliativo (que incluye el alivio sintomático).

5 También el término "prevención" o "profilaxis" de un trastorno o enfermedad como se usa en este documento es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, un paciente/sujeto sospechoso de ser propenso a padecer un trastorno o enfermedad como se define aquí puede, en particular, beneficiarse de una prevención/profilaxis del trastorno o enfermedad. Dicho sujeto/paciente puede tener una susceptibilidad o predisposición para un trastorno o enfermedad, que incluye, entre otros, la predisposición hereditaria. Tal predisposición puede determinarse mediante ensayos estándar, utilizando, por ejemplo, marcadores genéticos o indicadores fenotípicos. Debe entenderse que un trastorno o enfermedad a prevenir de acuerdo con la presente invención no se ha diagnosticado o no se puede diagnosticar en dicho paciente/sujeto (por ejemplo, dicho paciente/sujeto no muestra ningún síntoma clínico o patológico). Por tanto, el término "prevención" o "profilaxis" comprende el uso del compuesto de la presente invención antes de que cualquier síntoma clínico y/o patológico se diagnostique o determine, o el médico responsable puede diagnosticarlo o determinarlo. Los términos "profilaxis" y "prevención" se usan aquí indistintamente.

15 En esta especificación se citan varios documentos, incluidas las solicitudes de patente y la literatura científica.

La invención también se describe mediante las siguientes figuras ilustrativas. Las figuras adjuntas muestran:

Figura 1: Exposición cerebral PXT002331 y PXT001858 después de la administración oral en ratas (10 mg/kg).

Figura 2: Concentración en el plasma de PXT002331 y PXT001858 después de la administración oral en ratas (10 mg/kg).

Figura 3: Nivel cerebral PXT002331 y PXT001858 después de la administración oral en ratas (10 mg/kg).

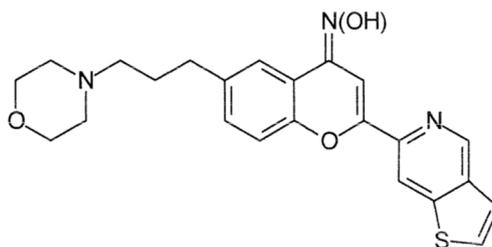
20 Figura 4: Relación cerebro/plasma PXT002331 y PXT001858 después de la administración oral en ratas (10 mg/kg).

Figura 5: Evaluación de la eficacia antiparkinsoniana de PXT002331 en el modelo de macaco 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de la enfermedad de Parkinson (véase el Ejemplo 3).

25 **(A)** PXT002331 como tratamiento autónomo; administración oral dos veces al día durante 4 días, evaluación de puntuaciones parkinsonianas en el día 4; los datos son la media + s.e.m. a lo largo de 2 horas de observación (n = 7 por grupo; se excluyó 1 de los 8 monos utilizados inicialmente); "Veh" = vehículo; "LD opt" = dosis óptima de L-dopa"; \* = P < 0,05 vs. Veh; \*\*\* = P < 0,001 vs. Veh; análisis estadístico: Friedman seguido de Dunn. **(B)** Tratamiento combinado usando PXT002331 (25 mg/kg) + dosis baja de L-dopa (4-9 mg/kg) – curso del tiempo del parkinsonismo; administración oral dos veces al día durante 4 días, evaluación el día n° 4; dosis óptima de L-dopa ("LDopt"): > 20 mg/kg; dosis subóptima de L-dopa ("LDso"): 4-9 mg/kg; administración combinada de L-dopa (dosis subóptima) y PXT002331: dos veces al día/4 días. **(C)** Tratamiento combinado con PXT002331 + dosis baja de L-dopa – diferencia en la puntuación parkinsoniana para monos tratados con dosis bajas de L-dopa y PXT002331 en comparación con la dosis baja de L-dopa sola y en comparación con la dosis óptima de L-dopa; evaluación el día 4, entre 1 y 2 h después de la administración de L-dopa (es decir, 2 y 3 h después de la administración de PXT002331); todos los monos tratados con PXT002331 + L-dopa mostraron una mejora significativa de la puntuación parkinsoniana. **(D)** Tratamiento combinado con PXT002331 + dosis baja de L-dopa – evaluación de la dosis-respuesta para diferentes dosis de PXT002331; evaluación de las puntuaciones parkinsonianas en el día 4; "Veh" = vehículo; "LD baja" = dosis baja de L-dopa; "LD opt" = dosis óptima de L-dopa; \* = P < 0,05 vs. LD baja; análisis estadístico: no paramétrico unidireccional una vía, mide ANOVA (prueba de Friedman), seguido de la comparación múltiple de Dunn; N = 7. **(E)** Actividad locomotriz computerizada en el modelo de mono PD en etapa temprana para PXT002331 en combinación con L-dopa (dosis baja o dosis óptima) en la administración oral; \* = P < 0,05 vs. vehículo; \*\* = P < 0,01 vs. vehículo; \*\*\* = P < 0,001 vs. vehículo; análisis estadístico: Friedman seguido de Dunnett's; N = 5 (6 monos/1 excluido). **(F)** Tratamiento combinado usando PXT002331 + dosis óptima de L-dopa – puntuación de discapacidad y puntuación de discinesia.

La presente invención se refiere particularmente a los siguientes items:

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto del ítem 1, en el que dicho compuesto tiene la configuración (E) en el grupo oxima comprendido en la fórmula (I).

3. El compuesto del ítem 1 o 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrócloruro.

5 4. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 3 para su uso como medicamento.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 6. El compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 3 o la composición farmacéutica del ítem 5 para su uso en el tratamiento o prevención de una condición asociada con la señalización y/o funciones glutamatérgicas alteradas, o una condición que puede verse afectada por la alteración del nivel o la señalización de glutamato.

7. Uso del compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una afección asociada con la señalización y/o funciones glutamatérgicas alteradas, o una afección que puede verse afectada por la alteración del nivel o señalización de glutamato.

15 8. Un método para tratar o prevenir una condición asociada con la señalización y/o funciones glutamatérgicas alteradas, o una condición que puede verse afectada por la alteración del nivel o señalización de glutamato, comprendiendo el método la administración del compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 3 o la composición farmacéutica del ítem 5 a un sujeto en necesidad del mismo.

20 9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el ítem 6 o el uso del ítem 7 o el método del ítem 8, en donde dicha condición asociada con la señalización y/o funciones glutamatérgicas alteradas, o dicha condición que puede verse afectada por la alteración del nivel o señalización de glutamato se selecciona entre: demencias, parkinsonismo y trastornos del movimiento, dolor agudo o crónico, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, enfermedades endocrinas y metabólicas, diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas, hipoglucemia o cánceres.

25 10. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el ítem 9 o el uso del ítem 9 o el método del ítem 9, en el que dichas demencias se seleccionan entre: demencias del tipo de Alzheimer (DAT); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Pick; demencias vasculares; enfermedad con cuerpos de Lewy; demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y de deficiencia, incluido el alcoholismo, el hipotiroidismo y la deficiencia de vitamina B12; complejo SIDA-demencia; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; o encefalopatía espongiiforme subaguda atípica.

30 11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el ítem 9 o el uso del ítem 9 o el método del ítem 9, en el que dichos trastornos de parkinsonismo y movimiento se seleccionan entre: enfermedad de Parkinson; atrofia de sistemas múltiples; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; degeneración hepatolenticular; corea, incluyendo la enfermedad de Huntington y hemibalismo; atetosis; distonías, incluida la torticolis espasmódica, el trastorno del movimiento ocupacional y el síndrome de Gilles de la Tourette; discinesias tardías o inducidas por fármacos, incluida la discinesia inducida por levodopa; temblor; o mioclono.

35 12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el ítem 9 o el uso del ítem 9 o el método del ítem 9, en donde dichos trastornos de ansiedad se seleccionan entre: trastornos de pánico; fobias; trastornos obsesivo-compulsivos; trastornos de estrés, incluido el trastorno de estrés post-traumático; o trastornos de ansiedad generalizada.

40 13. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el ítem 9 o el uso del ítem 9 o el método del ítem 9, en el que dichos trastornos del estado de ánimo se seleccionan entre trastornos depresivos o trastornos bipolares.

14. El compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 3 o la composición farmacéutica del ítem 5 para su uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Parkinson.

45 15. Uso del compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

16. Un método para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson, comprendiendo el método la administración del compuesto de uno cualquiera de los ítems 1 a 3 o la composición farmacéutica del ítem 5 a un sujeto en necesidad de la misma.

50 17. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los ítems 6 o 9 a 14 o el uso de cualquiera de los ítems 7, 9 a 13 o 15 o el método de cualquiera de los ítems 8 a 13 o 16, en el que dicho compuesto, dicha composición farmacéutica o dicho medicamento se administrarán por vía oral.

18. El método de uno cualquiera de los puntos 8 a 14, 16 o 17, en el que dicho sujeto es un ser humano.

La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos que siguen, que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención.

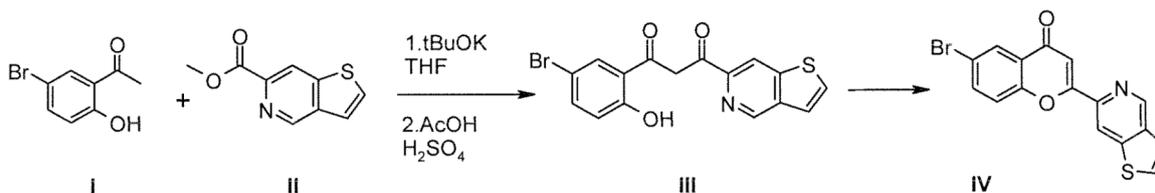
### Ejemplos.

5 Ejemplo 1: Preparación del compuesto de fórmula (I).

1) Ruta de síntesis general.

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención (es decir, PXT002331) puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante varios planteamientos de síntesis, utilizando protocolos de química en fase solución o en fase sólida, o protocolos de solución mixta y de fase sólida. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar utilizando los esquemas de síntesis que se exponen a continuación.

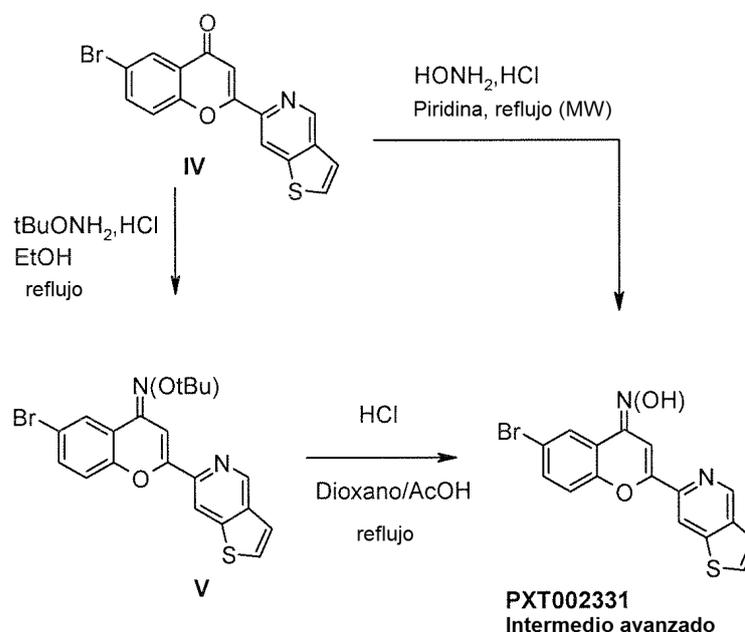
10



La bromo acetofenona I disponible comercialmente se hace reaccionar con tieno[3,2-c]piridina metil éster II comercial, en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) y en presencia de una base débil como el terc-butóxido de potasio (tBuOK) para obtener la dicetona intermedia III. Este procedimiento se conoce como redistribución de Baker Venkataraman (Baker, W., *J. Chem. Soc.*, 1933, 1381).

15

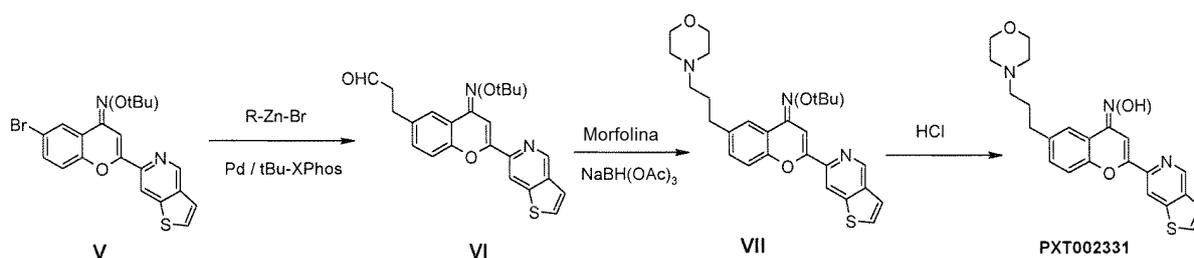
Después se cicla la dicetona III intermedia en condiciones ácidas en presencia de un agente deshidratante fuerte, como el ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), en ácido acético a reflujo (AcOH) para dar la cromona IV.



La introducción de la oxima se puede obtener haciendo reaccionar el derivado IV con hidrocloreto de hidroxilamina (HONH<sub>2</sub>, HCl) en piridina o etanol en condiciones de microondas para producir directamente el intermedio avanzado de oxima cromona que conduciría a PXT002331 en un par de etapas de reacción. Este intermedio avanzado que conduce a PXT002331 se puede obtener también mediante el uso de un procedimiento de dos etapas como se muestra anteriormente, usando clorhidrato de terc-butil hidroxilamina (tBuONH<sub>2</sub>, HCl) en etanol, seguido en una etapa posterior por la desprotección del grupo terc-butilo bajo condiciones ácidas como ácido clorhídrico (HCl) en una mezcla de disolventes polares como THF y ácido acético.

20

25



La introducción de la cadena lateral de alquileo se obtiene mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, tal como el acoplamiento cruzado de Negishi que utiliza un reactivo de zinc comercialmente disponible y un sistema catalítico de ligando/paladio apropiado. La posterior funcionalización seguida de una aminación reductiva estándar utilizando agentes reductores débiles como el triacetoxi borohidruro produce el intermedio avanzado VII con buenos rendimientos. La desprotección final del grupo protector de la oxima en condiciones ácidas conduce al compuesto de fórmula (I), es decir, PXT002331.

2) Síntesis del compuesto de fórmula (I).

Los materiales de partida comercialmente disponibles utilizados en la descripción experimental que sigue se adquirieron de Aldrich, Sigma, ACROS o ABCR, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos que se describen a continuación han sido nombrados de acuerdo con los estándares usados en el programa AutoNom v1.0.1.1 (MDL Information Systems, Inc.).

Los análisis de  $^1\text{H}$  NMR se llevaron a cabo utilizando el aparato BRUKER NMR, modelo DPX-400 MHz FT-NMR. La señal residual de disolvente deuterado se utilizó como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se presentan en ppm en relación con la señal del disolvente residual ( $\delta = 2,50$  para  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-d}_6$ , y  $7,26$  en  $\text{CDCl}_3$ ). s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), br (ancho). Algunos compuestos en la parte experimental existen como mezcla de isómeros E/Z en diferentes proporciones. La relación de isómeros E/Z se determinó bien para el compuesto final PXT002331.

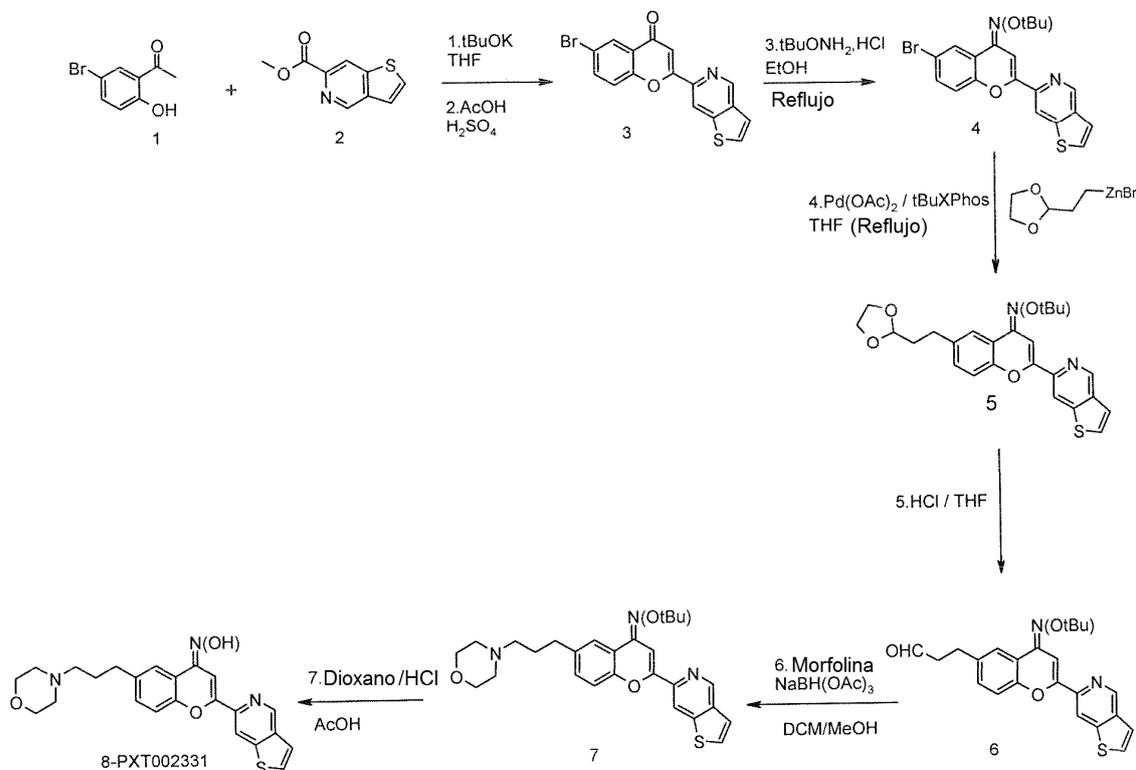
Los datos de MS proporcionados a continuación en el presente texto se obtuvieron de la siguiente manera: Espectro de masas: LC/MS Waters ZMD (ESI).

Los análisis de HPLC se obtuvieron de la forma que sigue utilizando una columna Waters X-bridge<sup>TM</sup> C8 de 50 mm x 4,6 mm a un caudal de 2 mL/min; gradiente de 8 min  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$  de 100:0:0,1% a 0:100:0,05% con detección por UV (254 nm).

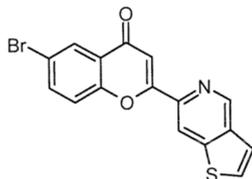
Las purificaciones por HPLC preparativas dirigidas a la masa se realizaron con un FractionLynx de autopurificación dirigida a la masa de Waters, equipado con una columna OBD Sunfire Prep C18 19x100 mm 5  $\mu\text{m}$ , a menos que se indique otra cosa. Todas las purificaciones se realizaron con un gradiente de  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$  o  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$  (0,1%).

El compuesto de fórmula (I) se preparó como se muestra en el siguiente esquema de reacción:

## Esquema de reacción



Etapas 1 y 2: 6-Bromo-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona (3).



5 A una suspensión de terc-butóxido de potasio (156,0 g, 1,39 mol, 3,0 eq) en THF (500 mL) a 0 °C se añadió una solución de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (100,0 g, 0,47 mol, 1 eq) en THF (500 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de éster de tienopiridina (98 g, 0,51 mol, 1,1 eq) en THF (1,0 L). La suspensión rojiza resultante se sometió a reflujo durante 1 h, momento en el cual el análisis LC/MS indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (RT) para dar una suspensión naranja espesa y se vertió en hielo fundente (5,0 L). La capa acuosa se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de HCl (1,5 N) bajo agitación vigorosa. El sólido amarillo resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo succión. La masa cruda se siguió secando a presión durante la noche a 45 °C durante 16 h, lo que dio 156 g de un sólido amarillo.

15 El sólido amarillo (156 g) se suspendió después a temperatura ambiente en ácido acético glacial (1,0 L) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (10 mL). Esta mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión marrón. Después de confirmar la finalización de la reacción (por LC/MS), la masa cruda se suspendió en hielo fundente (2,0 L) y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH (1 N). El sólido beige precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo succión. El material se siguió secando durante una noche a 50 °C bajo alto vacío para producir 140,0 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

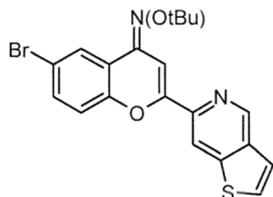
20 Rendimiento: 83%.

LC/MS: Masa encontrada (m/z, M + 1, 358,0), Área 94,78%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 9,32 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,84 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,77 (d,

J 5,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H).

Etapa 3: 6-Bromo-2-(tieno [3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (4).



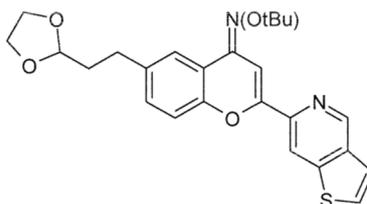
5 En un tubo sellado, se calentó una suspensión de 6-bromo-2-(tieno[3,2-c] piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona (20,0 g, 56 mmol, 1 eq) y clorhidrato de O-terc-butyl-hidroxilamina (14,0 g, 112 mmol, 2 eq) en EtOH anhidro (300 mL) a 115°C durante 20 horas. Después de confirmar la finalización de la reacción mediante TLC, la mezcla de reacción se filtró y el sólido amarillo se lavó dos veces con EtOH frío (50 mL) y se secó bajo vacío para dar 20 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Rendimiento: 83%.

10 LC/MS: Masa encontrada (m/z, M + 1, 429,0), área 97,83%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 4: 6-(2-[1,3]Dioxolan-2-il-etil)-2-(tieno[3,2-c] piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (5)



15 A una solución desgasificada de 6-bromo-2-(tieno [3,2-c] piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (100,0 g, 233 mmol, 1 eq) y 2-di-terc-butylfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenil (4,9 g, 11,6 mmol, 0,05 eq) en THF anhidro (500 mL) se añadió acetato de paladio (II) (2,6 g, 11,6 mmol, 0,05 eq) seguido de solución de bromuro de 2-(1,3-dioxolan-2-il) etilcinc (0,5 M en THF, 652 mL, 362 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 horas.  
20 Después de confirmar la finalización de la reacción por LC/MS, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se concentró bajo vacío. El aceite amarillo bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando ciclohexano/acetato de etilo (80/20) como eluyente para dar 85 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

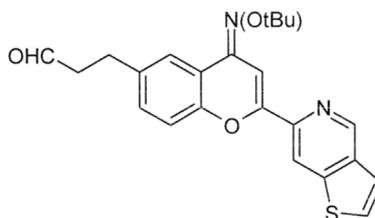
Rendimiento: 82%.

HPLC: 93,00% (254 nm), temperatura ambiente: 2,50 min.

LC/MS: Masa encontrada (m/z, M + 1, 451,0), Área 93,96%.

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,05 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 5: 3-(4-terc-butoxiimino-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-6-il)-propionaldehído (6)



30 A una solución de 6-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-terc-butyl-oxima (100,0 g, 222 mmol, 1 eq) en THF (1,0 L) se añadió lentamente una solución acuosa de HCl (3 N, 1,0 L). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para dar una emulsión amarilla espesa. Después de

terminar la reacción (LC/MS), la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5,0 L). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2,0 L), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir 89 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. El sólido amarillo resultante se llevó crudo a la siguiente etapa sin más purificación.

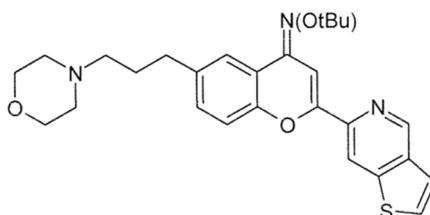
5

Rendimiento: 92%.

LC/MS: Masa encontrada (m/z, M + 1, 407,3), área 91%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,79 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J 5,4) Hz, 1H), 7,43 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,37 (s, 9H).

10 Etapa 6: 6-(3-Morfolin-4-il-propil)-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (7).



A una mezcla de 3-(4-*tert*-butoxiimino-(2-tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-6-il)-propionaldehído (100,0 g, 246 mmol, 1 eq), morfolina (50 mL, 492 mmol, 2 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 L) y metanol (500 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (104 g, 492 mmol, 2 eq) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción por LC/MS, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5,0 L). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2,0 L), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido marrón espeso. El sólido marrón crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 73,0 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

15

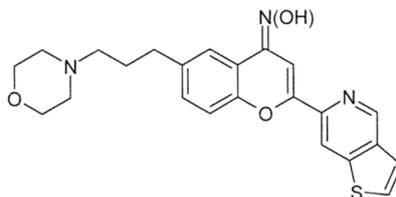
20 Rendimiento: 63%.

HPLC: 95,97% (254 nm).

LC/MS: masa encontrada (m/z, M + 1, 478,3), área 96,62%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,24 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,03 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

25 Etapa 7: 6-(3-Morfolin-4-il-propil)-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona oxima.



A una solución agitada de 6-(3-morfolin-4-il-propil)-2-(tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4H-cromen-4-ona O-*tert*-butil oxima (10,0 g, 21 mmol, 1 eq) en ácido acético (100 mL) se añadió una solución de dioxano-HCl (4 M, 150 mL, 3 eq) a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 horas (la monitorización por LC/MS indicó una conversión del 100%). Los disolventes orgánicos se concentraron bajo vacío, comenzando a precipitar una masa sólida. El sólido amarillo se separó por filtración, se lavó con dioxano (200 mL) y Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) para dar 8 g de un sólido amarillo como una sal de HCl.

30

Rendimiento: 90%.

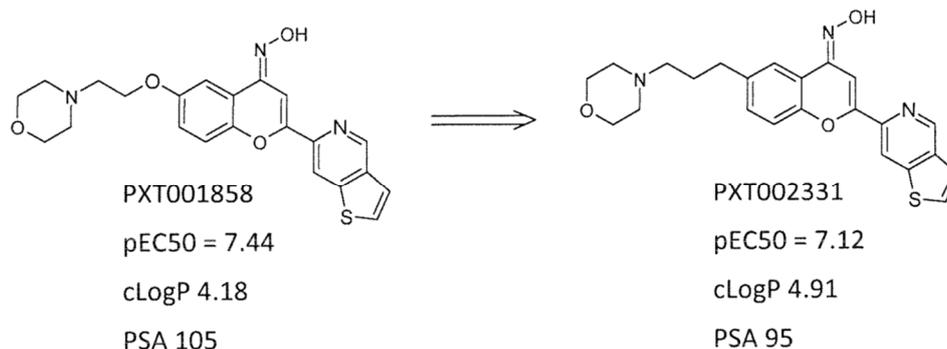
Pureza por HPLC: 98,44% (254 nm). Relación E/Z = 97,54%/1,75%.

35 LC/MS: masa encontrada (m/z, M+, 422,3), área 97,3%.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 11,06 (brs, 1H), 10,72 (brs, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,07 (d, J 5,4 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 2: Evaluación biológica del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención (es decir, PXT002331) se ensayó en relación con su actividad agonística y/o moduladora alostérica positiva sobre mGluR4 humano utilizando el ensayo de calcio descrito en el Ejemplo 171 del documento WO 2011/051478. Se encontró que PXT002331 tiene una potencia de  $pEC_{50} = 7,12$  (que corresponde a una  $EC_{50}$  de aproximadamente  $0,076 \mu M$ ), que es comparable con la del compuesto del Ejemplo 127 del documento WO 2011/051478 (es decir, "PXT001858") que tiene una  $pEC_{50}$  de  $7,44$  (correspondiente a una  $EC_{50}$  de aproximadamente  $0,036 \mu M$ ).



El perfil ADME *in vitro* de PXT002331 también fue muy similar en relación con la estabilidad metabólica de la fase I: CL (h/r): 55/101  $\mu l/min/mg$  de proteína y absorción intestinal: CaCo-2 (A-B, pgp): 4.11.  $10^{-6}$  cm/s, sin eflujo.

En ambos casos, es decir PXT002331 y PXT001858, la unión a proteínas plasmáticas fue alta con menos del 1% de fracción libre y los compuestos no adolecen de falta de solubilidad ( $s > 10$  mg/ml en agua) como sal clorhidrato.

Sin embargo, a pesar de las propiedades físico-químicas y perfiles ADME muy similares, PXT002331 se encontró que presentaba un inesperado perfil PK *in vivo* oral altamente ventajoso cuando se compara con PXT001858, como se describe a continuación.

Evaluación farmacocinética *in vivo*:

Se administraron PXT002331 y PXT001858 por vía oral (*p.o.*) a 10 mg/kg a ratas Sprague-Dawley macho. El volumen de administración fue de 10 mL/kg. Paralelamente, también se administró PXT002331 por vía intravenosa (*i.v.*) a 1 mg/kg, con un volumen de administración de 2 mL/kg. Se recolectaron muestras de sangre (200  $\mu l$ ) en tiempos entre 15 minutos y 24 horas para la administración *p.o.* y de 5 minutos a 24 horas para la administración *i.v.* en tubos enfriados con hielo que contienen 0,2% de  $K_2EDTA$ . Los tubos se centrifugaron a 10.000 rpm durante 5 minutos a 4 °C. El plasma (sobrenadante) se separó en otro tubo y se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Se utilizaron dos grupos de 3 animales para cada vía de administración: en un grupo, se recolectaron muestras de sangre para determinar la cinética de la exposición al plasma durante un período de 24 horas, y en el segundo grupo se recolectó sangre y cerebro en un tiempo terminal (0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0 horas) para determinar la cinética de la exposición cerebral y la relación cerebro/plasma.

Análisis del compuesto:

El compuesto parental respectivo (base libre) se analizó en muestras de plasma y en homogeneizado de cerebro usando un método LC-MS/MS. Las concentraciones se expresan en ng/ml de plasma o en ng/g de tejido cerebral.

Resultados:

A 10 mg/kg, usando el mismo vehículo (Tween-80/Etanol/HPBCD al 30% (2/10/88)), PXT002331 mostró una exposición al plasma comparable a PXT001858 según lo reflejado por su AUC (1,1 veces) y  $C_{max}$  (0,7 veces). La biodisponibilidad oral de PXT002331 en este experimento fue del 39%.

A pesar de su absorción oral similar, PXT002331 tiene una relación cerebro/plasma más alta (6,5 frente a 2,0 a  $T = 1,5$  h; véase la Figura 4) lo que lleva a una mejora de 3 veces en el AUC cerebral cuando se compara con PXT001858. *A posteriori*, una hipótesis potencial podría basarse en la diferencia de conjugación de fase II en el intestino y el hígado durante la absorción oral. Cuando ambos compuestos se ensayaron *in vitro* en presencia de UGT (UDP-glucuronosil transferasa), PXT002331 mostró un nivel de glucuronidación mucho más bajo en comparación con PXT001858 (véase la tabla a continuación). No obstante, esta diferencia observada *in vitro* no puede explicar por sí misma los resultados ventajosos e inesperados de PK obtenidos con PXT002331. Los resultados obtenidos en estos experimentos se resumen además en las Tablas 1 a 3 a continuación y en las Figuras 1 a 4.

Tabla 1: Parámetros PK de PXT002331 y PXT001858 después de la administración oral, en ratas a 10 mg/kg.

PK oral 10 mpk	Relación Cerebro/Plasma (T = 1,5)	Cmax (Cerebro) (ng/G tejido)	AUC Plasma inf(h*ng/ml)	AUC cerebro inf(h*ng/g)
PXT002331	6,5	818	432	2713
PXT001858	2,0	521	394	838

Tabla 2: Glucuronidación *in vitro* de PXT002331 y PXT001858 (área del pico) en microsomas de hígado de rata.

Tiempo (min)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	0	0	0	0
PXT001858	0	164	353	798	2556

Tabla 3: Glucuronidación *in vitro* de PXT002331 y PXT001858 (área del pico) en microsomas intestinales de rata.

Tiempo (min)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	2492	4724	8369	16897
PXT001858	0	13840	30396	68072	148307

5

Estos resultados demuestran que el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, es decir, PXT002331, tiene propiedades farmacocinéticas altamente ventajosas y presenta una exposición cerebral considerablemente mejorada en comparación con el compuesto del Ejemplo 127 del documento WO 2011/051478 ("PXT001858"). Estas propiedades hacen al compuesto de fórmula (I) particularmente adecuado como agente terapéutico, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos.

10

Ejemplo 3: Evaluación *in vivo* del compuesto de fórmula (I) en un modelo de mono MPTP de la enfermedad de Parkinson.

La eficacia antiparkinsoniana del compuesto de fórmula (I) según la presente invención (es decir, PXT002331) se evaluó en el modelo de macaco de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de la enfermedad de Parkinson (que utiliza macacos de la especie *Macaca fascicularis*), que reproduce la mayoría de las características clínicas y patológicas de la enfermedad de Parkinson y se considera un "estándar de oro" (ver Porras G et al., *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2(3): a009308, 2012 y las referencias citadas en dicho trabajo, para una descripción general del modelo con MPTP).

15

Los resultados de estos estudios se resumen en las Figuras 5A a 5F. En particular, se encontró que PXT002331 como tratamiento autónomo muestra una potente actividad antiparkinsoniana en los macacos tratados con MPTP, con una mejora óptima de la puntuación parkinsoniana en dosis de administración de 2 a 25 mg/kg por vía peroral (p.o.) dos veces día (véase la Figura 5A). En este experimento, PXT002331 se administró por vía oral dos veces al día durante un período de 4 días, y se evaluó la puntuación parkinsoniana el día 4 durante 2 horas de observación (los datos son valores medios + error estándar de la media (s.e.m.); n = 7 monos por grupo).

20

La eficacia antiparkinsoniana de PXT002331 (25 mg/kg) se evaluó adicionalmente en combinación con dosis bajas (subóptimas) de L-dopa (levodopa; 4-9 mg/kg) (véanse las Figuras 5B y 5C). Las dosis se administraron por vía oral dos veces al día durante 4 días, y la evaluación de las puntuaciones parkinsonianas tuvo lugar el día 4 (entre 1 y 2 h después de la administración de L-dopa, es decir, entre 2 y 3 h después de la administración de PXT002331). Como también se muestra en la Figura 5B, se encontró que la administración combinada de PXT002331 y una dosis subóptima de L-dopa dio una mejora considerable en la puntuación parkinsoniana en comparación con la administración de L-dopa (dosis subóptima) sola. Además, estos datos apuntan a un aumento del tiempo "on" alcanzado por PXT002331 en combinación con L-dopa, que es una ventaja muy relevante clínicamente, como lo refleja también el hecho de que el tiempo "on" es un punto final para la evaluación de la eficacia clínica en la fase 3 en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sorprendentemente, todos los monos tratados mostraron una mejora significativa en la puntuación parkinsoniana, lo que indica una gran robustez del efecto antiparkinsoniano de PXT002331 (véase la Figura 5C). Estos resultados confirman que PXT002331 puede usarse ventajosamente como tratamiento complementario junto con L-dopa (levodopa).

30

35

Los resultados de una evaluación de dosis-respuesta de la combinación de PXT002331 (en dosis de 2 mg/kg a 100 mg/kg) con L-dopa (dosis baja) se muestran en la Figura 5D (la evaluación de las puntuaciones parkinsonianas tuvo

lugar el día 4). Se encontró que PXT002331 en combinación con L-dopa proporciona un efecto antiparkinsoniano muy potente en la administración oral en un margen de diferentes dosis. La eficacia antiparkinsoniana óptima se logró con dosis de PXT002331 de 2 mg/kg a 25 mg/kg.

5 Una mejora significativa en la actividad locomotriz podría demostrarse aún más para PXT002331 (25 mg/kg) administrado por vía oral en combinación con una dosis baja de L-dopa o con una dosis óptima de L-dopa, como también se muestra en la Figura 5E (modelo de mono PD en etapa temprana; N = 5). En este experimento, cada mono estaba equipado con un detector de movimientos y se recolectaron señales con 24 haces de luz y una grabadora de video para discriminar todo tipo de movimiento. La actividad locomotriz se midió durante 1 hora.

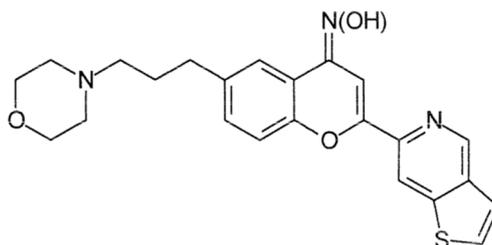
10 Como se muestra en la Figura 5F, se encontró además que el aumento de las dosis de PXT002331 en combinación con L-dopa (dosis óptima) proporcionó una mejora en la puntuación de discapacidad, sin inducir discinesia. Se pudo lograr una mejora particularmente ventajosa en la puntuación de discapacidad utilizando 25 mg/kg de PXT002331 en combinación con L-dopa (dosis óptima). Además, ninguna de las combinaciones de PXT002331 ensayadas (en dosis de 25 mg/kg a 100 mg/kg) con una dosis óptima (alta) de L-dopa no dio lugar a ninguna inducción de discinesia, que es un efecto adverso indeseable que típicamente ocurre durante el tratamiento con L-dopa.

15 Estos hallazgos confirman que PXT002331 es altamente ventajoso para el uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson, tanto en monoterapia (sin el uso simultáneo de otros fármacos antiparkinsonianos) como en la terapia con otros medicamentos antiparkinsonianos como la L-dopa (levodopa). En estos experimentos, se encontró que las dosis de 2 mg/kg a 25 mg/kg de PXT002331, que se administran por vía oral dos veces al día, son particularmente eficaces.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la configuración (E) en el grupo oxima comprendido en la fórmula (I).
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento o prevención de una condición seleccionada entre demencias, parkinsonismo y trastornos del movimiento, dolor agudo o crónico, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, enfermedades endocrinas y metabólicas, diabetes, trastornos de las glándulas endocrinas, hipoglucemia, o cánceres.
- 20 7. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde dicha condición se selecciona entre demencias y además en donde dichas demencias se eligen entre: demencias de tipo Alzheimer (DAT); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Pick; demencias vasculares; enfermedad de los cuerpos de Lewy; demencias debidas a enfermedades metabólicas, tóxicas y deficitarias, incluyendo alcoholismo, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina B12; complejo SIDA-demencia; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; o encefalopatía espongiiforme subaguda típica.
- 25 8. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha condición se elige entre parkinsonismo y trastornos del movimiento y además en donde dichos parkinsonismo y trastornos del movimiento se seleccionan entre: enfermedad de Parkinson; atrofia de sistemas múltiples; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; degeneración hepatolenticular; corea, incluyendo la enfermedad de Huntington y el hemibalismo; atetosis; distonías, incluyendo la tortícolis espasmódica, el trastorno del movimiento ocupacional y el síndrome de Gilles de la Tourette; discinesias tardías o inducidas por fármacos, incluida la discinesia inducida por levodopa; temblor; o mioclono.
- 30 9. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha condición se elige entre trastornos de ansiedad, y además en donde dichos trastornos de ansiedad se seleccionan entre: trastornos de pánico; fobias; trastornos obsesivo-compulsivos; trastornos de estrés, incluyendo el trastorno de estrés post-traumático; o trastornos de ansiedad generalizada.
- 35 10. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha condición se elige entre trastornos del estado de ánimo, y además en donde dichos trastornos del estado de ánimo se seleccionan entre trastornos depresivos o trastornos bipolares.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Parkinson.
12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde dicho compuesto o dicha composición farmacéutica se han de administrar por vía oral.

40

Fig. 1

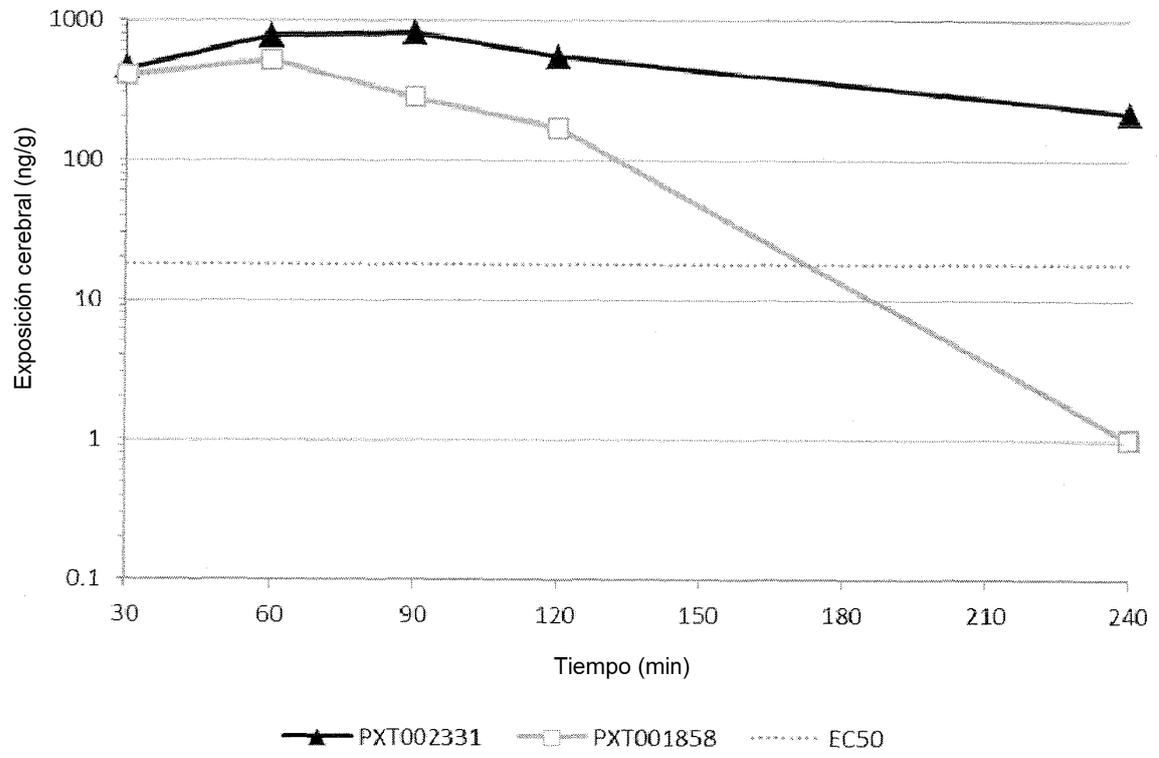


Fig. 2

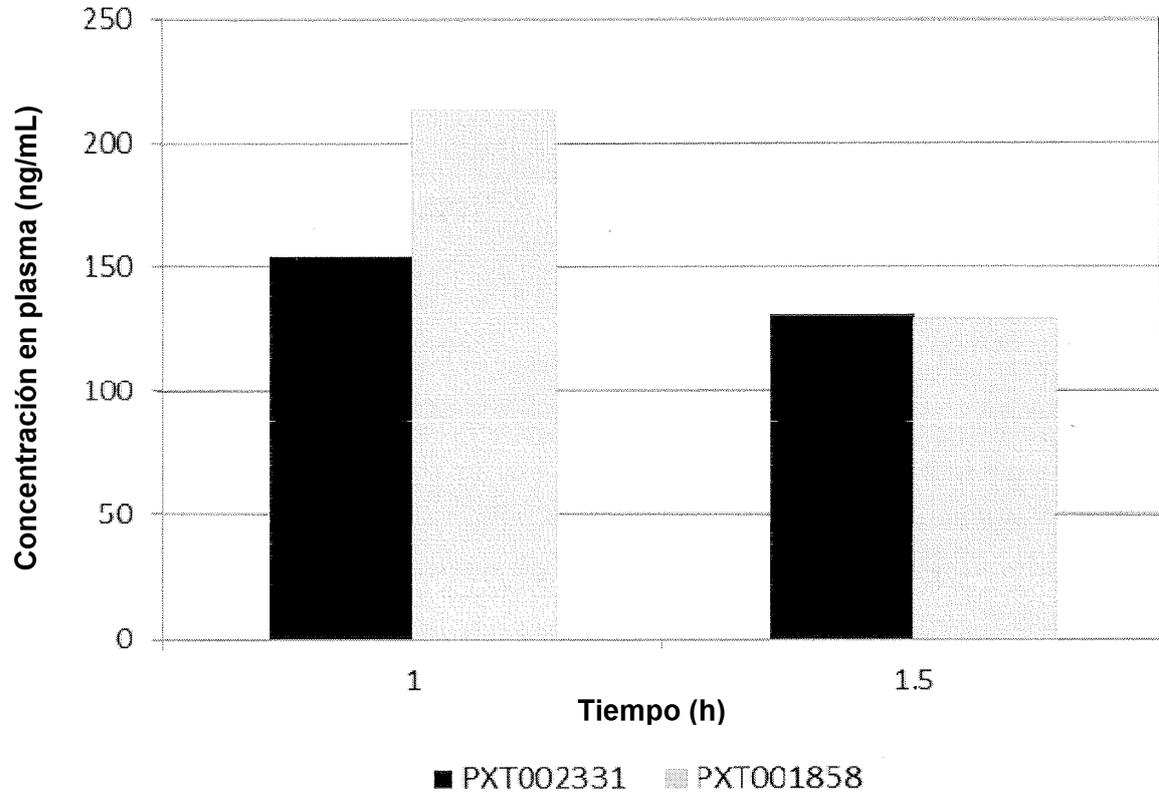


Fig. 3

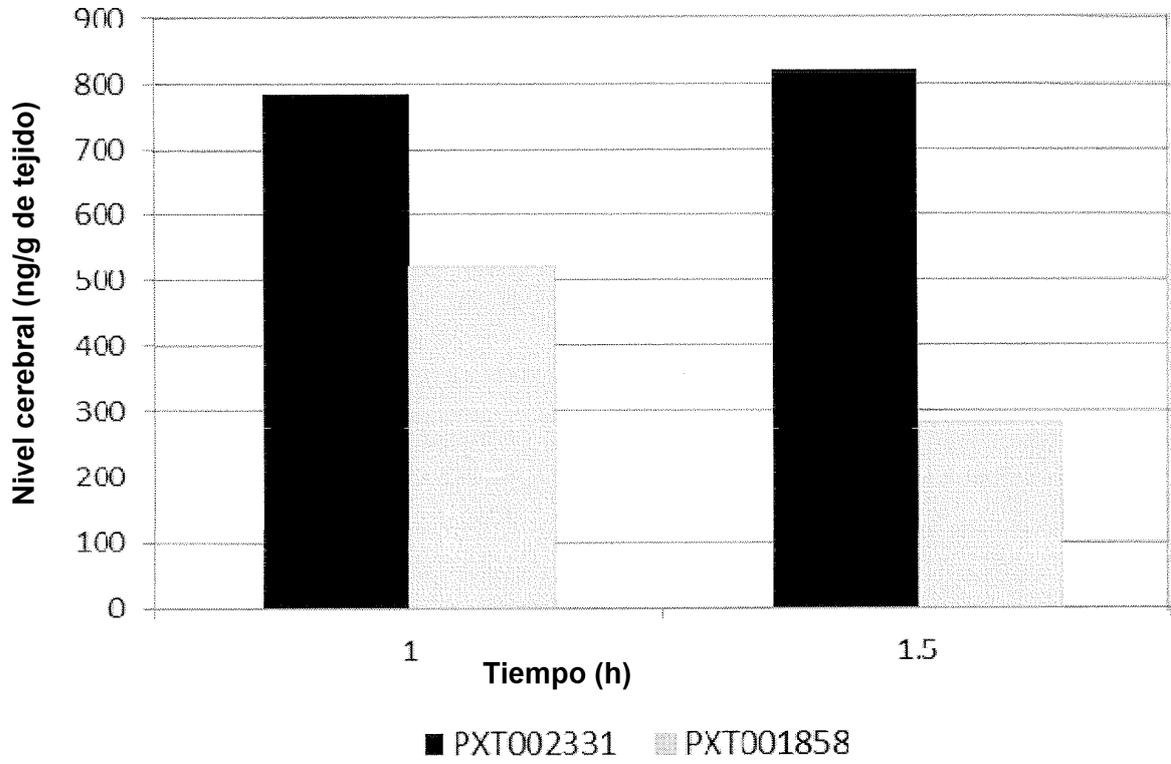


Fig. 4

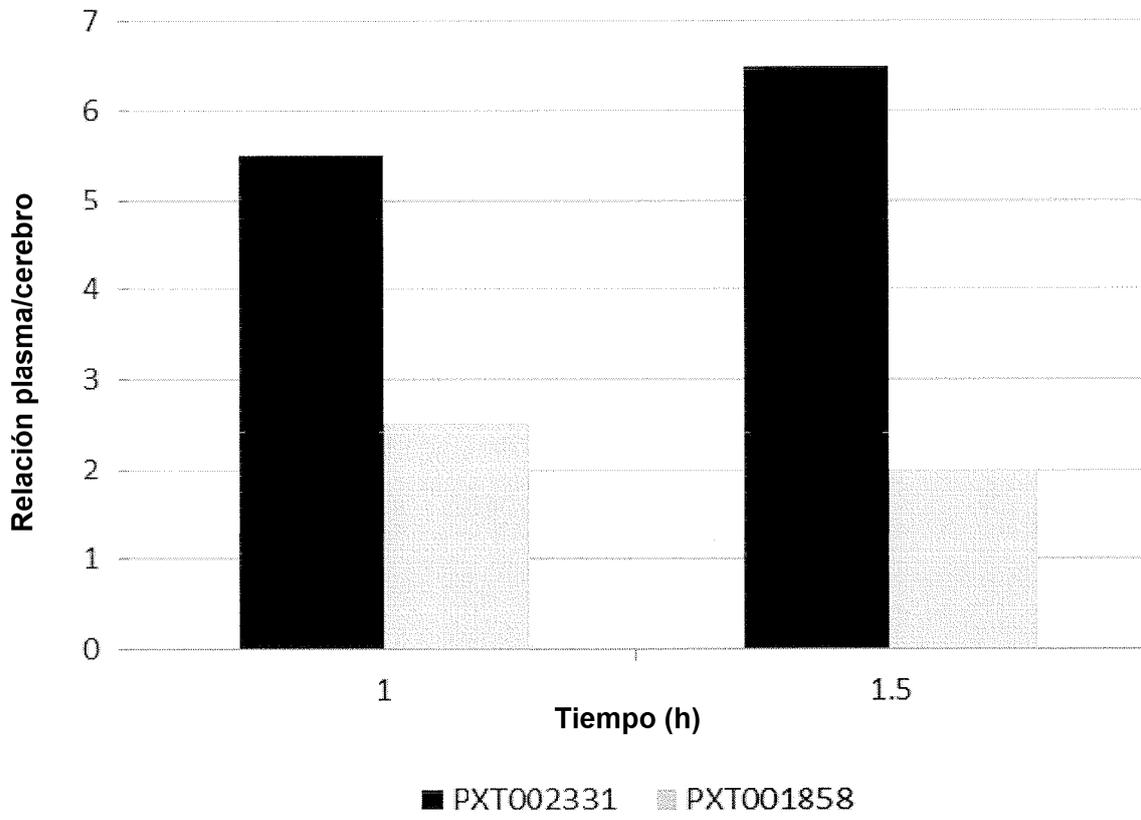


Fig. 5

(A)

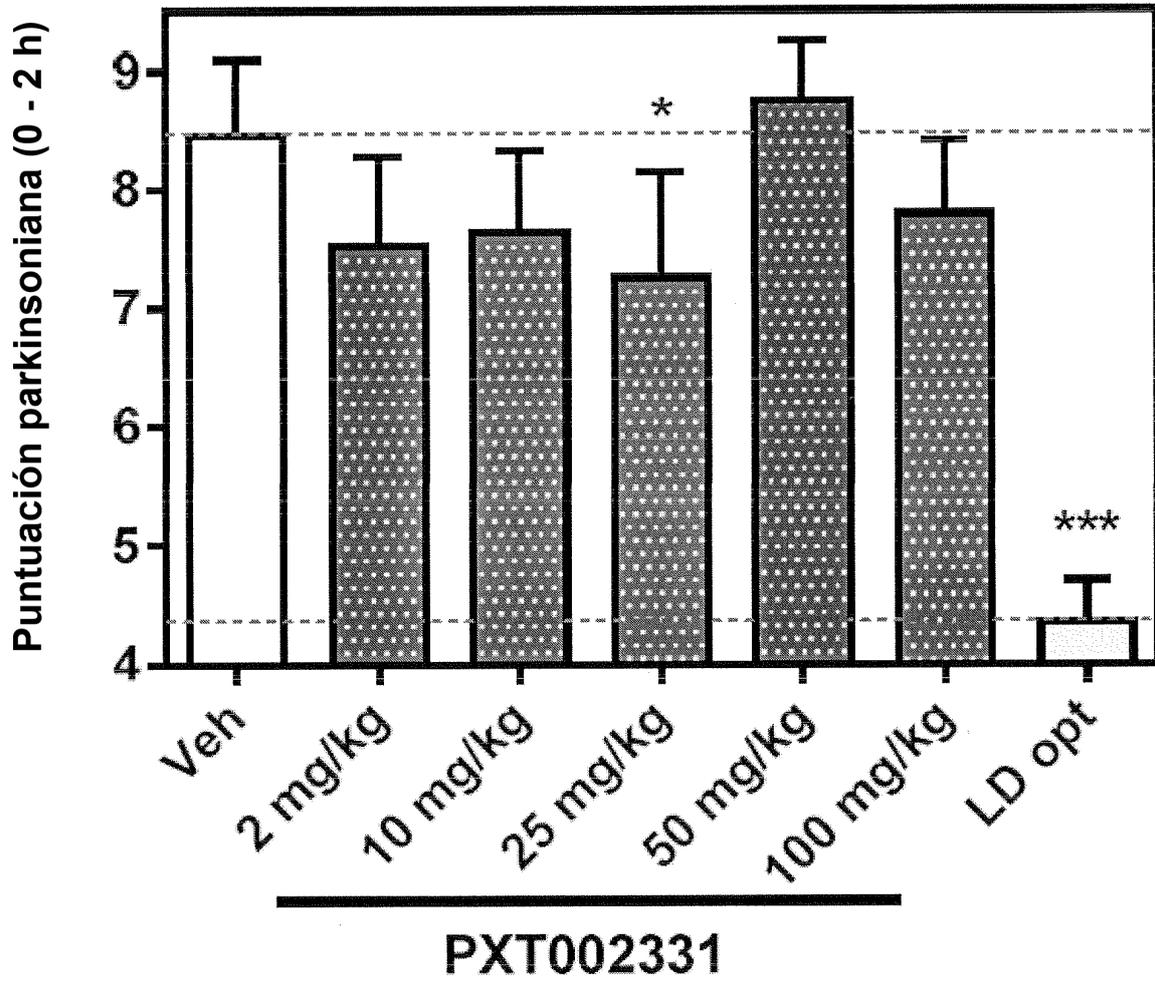
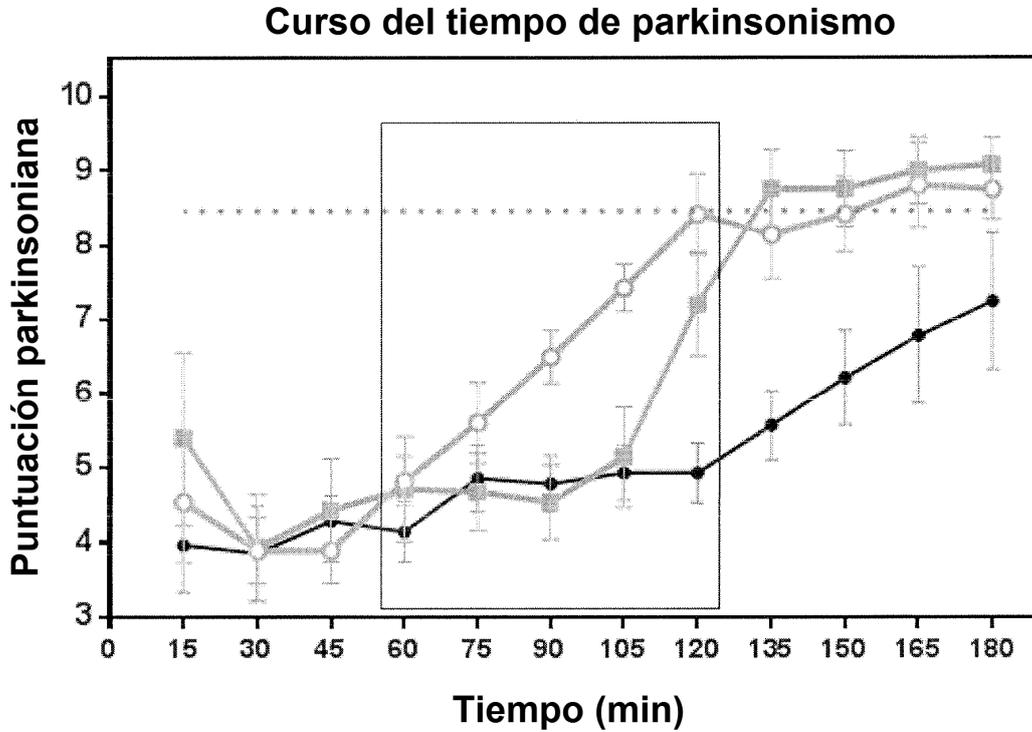


Fig. 5 (cont.)

(B)



\*\*\* Línea base  
 ● LDopt  
 ○ LDso  
 ■ LDso + 25 mg/kg PXT002331

\*\* P < 0.01  
 \*\*\* P < 0.001  
 \*\*\*\* P < 0.0001  
 ns: no significativo estadísticamente

ANOVA RM de dos vías seguido por prueba de comparación múltiple de Bonferroni

N=7

LDso + PXT (25 mg/kg) vs	30 min	60 min	90 min	105 min	120 min	135 min
Vehículo	****	****	****	****	**	ns
LDso	ns	ns	***	****	ns	ns
LDopt	ns	ns	ns	ns	****	****

Fig. 5 (cont.)

(C)

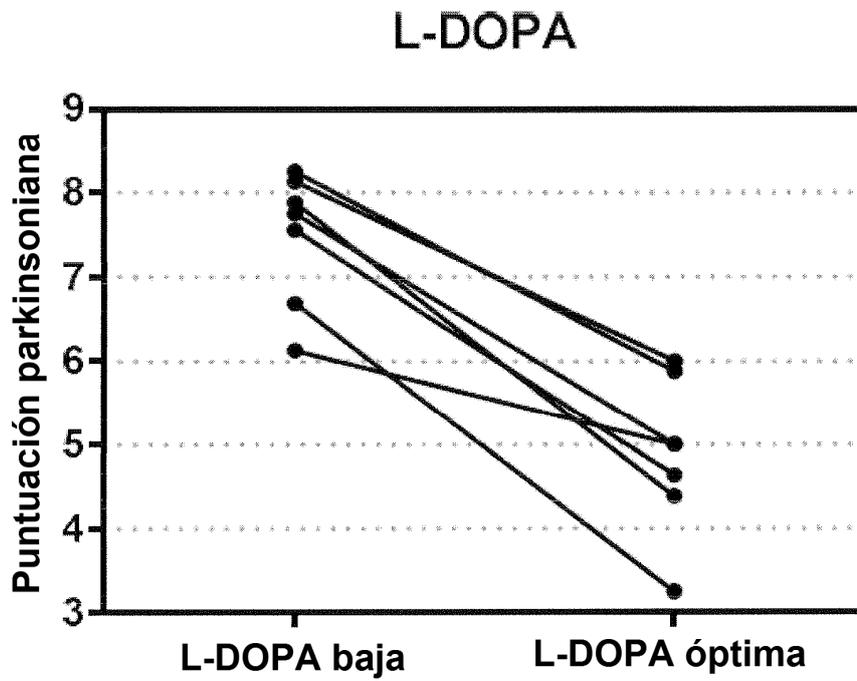
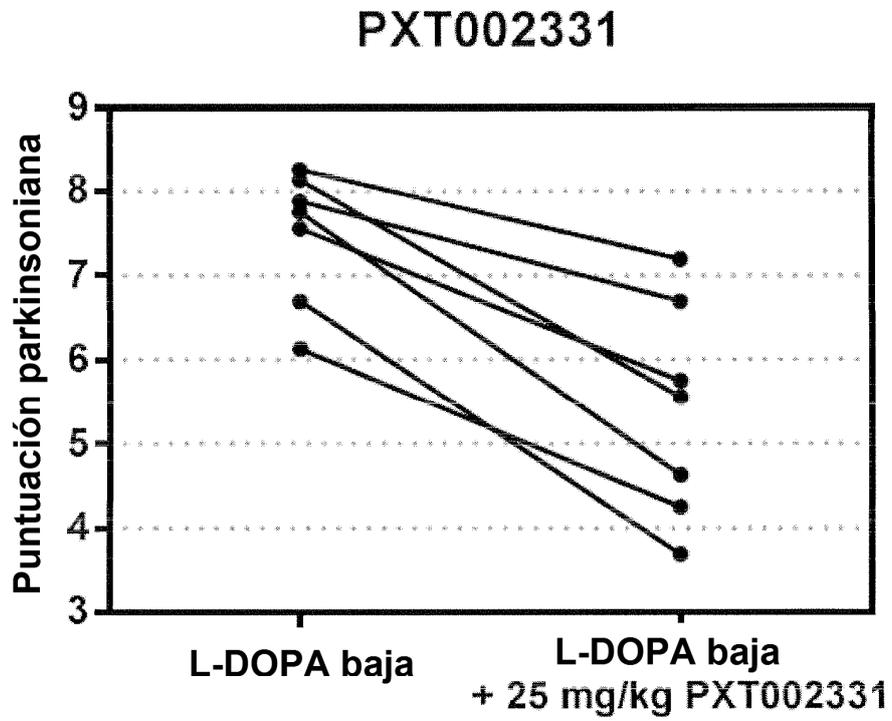


Fig. 5 (cont.)

(D)

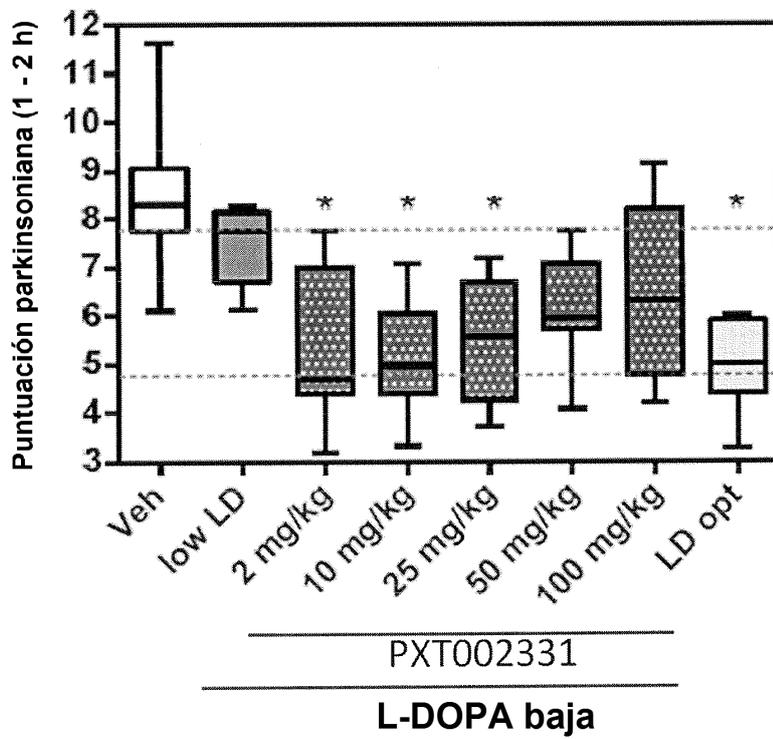
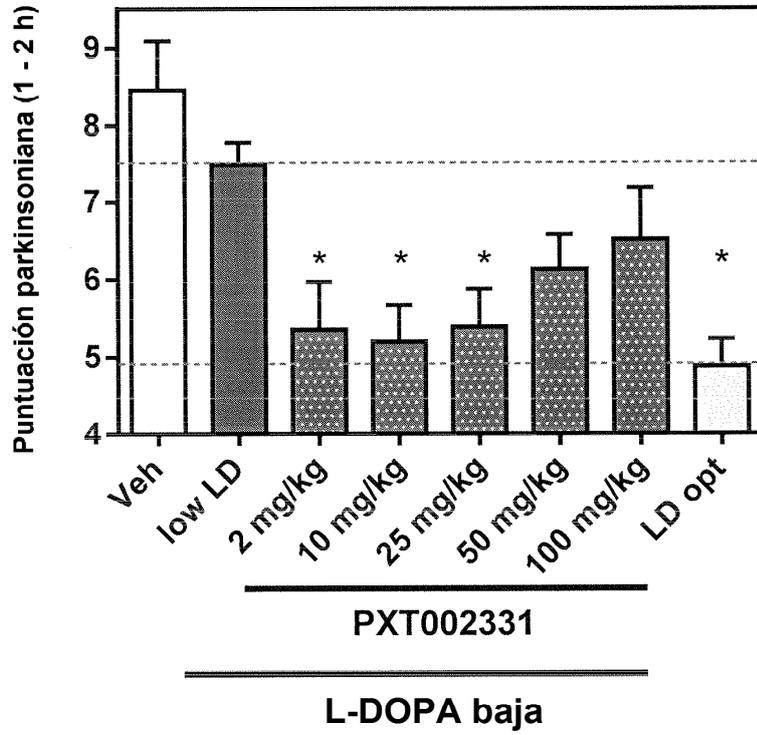


Fig. 5 (cont.)

(E)

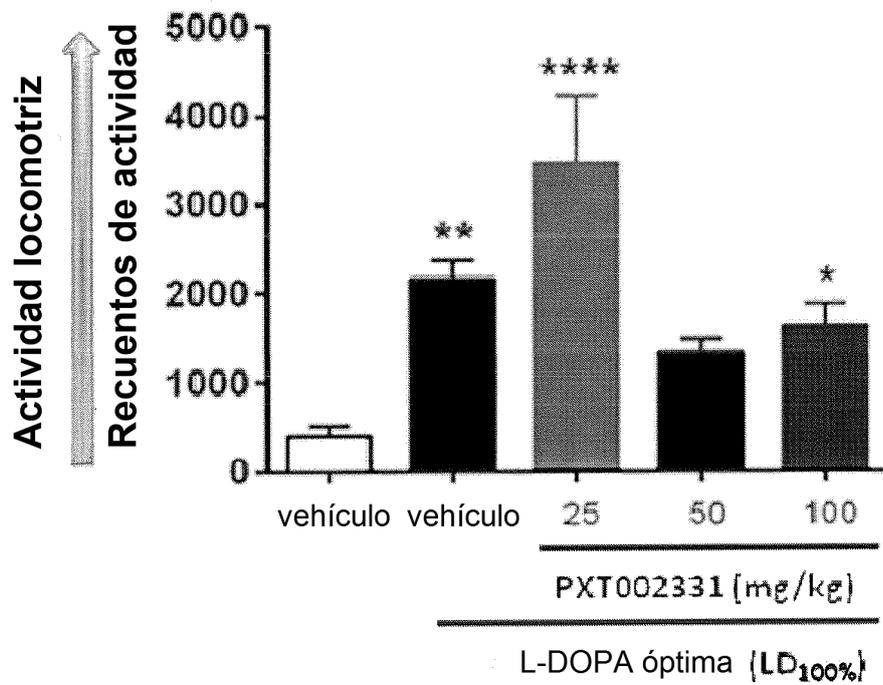
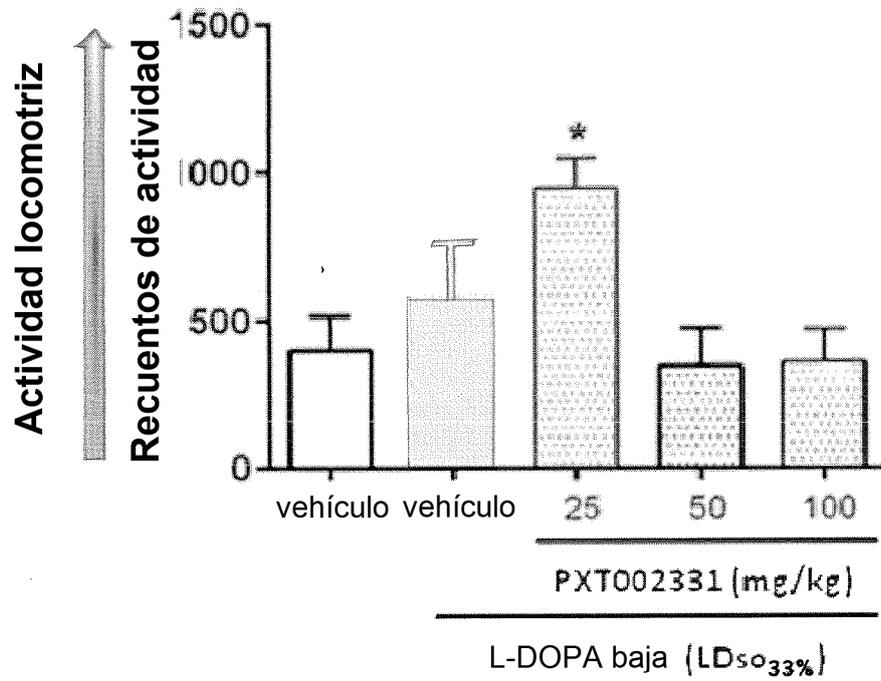


Fig. 5 (cont.)

(F)

