

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 312**

51 Int. Cl.:

**C07C 275/60** (2006.01)  
**A61K 31/27** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/325** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2015 PCT/KR2015/001915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15130121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2015 E 15754658 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3110792**

54 Título: **Compuestos de aminocarbonilcarbamato**

30 Prioridad:

**28.02.2014 US 201461946142 P**

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

**08.05.2020**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
221, Pangyoyeok-ro Bundang-gu Seongnam-si  
Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**KANG, YOUNG SOON;  
CHUNG, JIN YONG;  
MAENG, CHEOL YOUNG;  
YI, HAN JU;  
LEE, KI HO;  
HEO, JOON;  
CHAE, EUN HEE y  
SHIN, YU JIN**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 759 312 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

Compuestos de aminocarbonilcarbamato

**Campo técnico**

- 5 [0001] La presente descripción se refiere en general a un compuesto con actividad inhibitoria, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto, métodos de uso del compuesto para tratar enfermedades y procesos para preparar los mismos. Más particularmente, la presente descripción se refiere a compuestos de aminocarbonilcarbamato y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos útiles como inhibidores de la recaptación de dopamina y/o un psicoestimulante.

**Estado de la técnica**

- 10 [0002] La dopamina es un neurotransmisor de monoamina que juega un papel crítico en la función del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y en la integración de información en los sistemas sensoriales, límbico y motores. El mecanismo primario para la terminación de la neurotransmisión de dopamina es a través de la recaptación de dopamina liberada por un transportador de membrana plasmática dependiente de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (Hoffman et al., 1998, Front. Neuroendocrinol. 19(3): 187-231). En función de las condiciones iónicas circundantes, el transportador de dopamina puede funcionar como un mediador del transporte de dopamina dirigido tanto hacia adentro (es decir, "recaptación") como del transporte de dopamina dirigido hacia fuera (es decir, "liberación"). La importancia funcional del transportador de dopamina es su regulación de la neurotransmisión de dopamina mediante la terminación de la acción de la dopamina en una sinapsis por medio de la recaptación (Hitri et al., 1994, Clin. Pharmacol. 17: 1-22)

- 20 [0003] El resultado de la inhibición de la recaptación de dopamina es un aumento en la concentración de dopamina y de 3-metoxitiramina (3MT) en el espacio sináptico sin modificar las concentraciones de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y de ácido homovanílico (HVA). Esta propiedad se manifiesta en un aumento del funcionamiento de las vías dopaminérgicas centrales, que se evalúa objetivamente por modificaciones conductuales como la aparición de movimientos estereotipados, un aumento en la actividad locomotora y una reducción en el periodo de inmovilidad en animales sometidos a la prueba de "desesperación conductual".

- 25 [0004] Como resultado de sus propiedades de inhibición de la recaptación de dopamina, los compuestos se pueden usar en varias indicaciones, incluido un trastorno hiperkinético tal como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

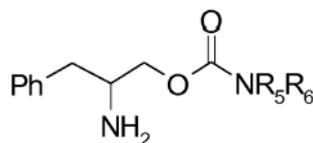
- 30 [0005] Estas indicaciones, en muchos casos, implican una deficiencia en el funcionamiento de los sistemas dopaminérgicos centrales. Por lo tanto, la inhibición de la recaptación de dopamina puede llevar al uso económico de la dopamina sintetizada/liberada, lo que puede resultar en una mejora en las transmisiones dopaminérgicas.

- 35 [0006] La décima edición de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD-10), 2010, proporciona clasificaciones los trastornos de la conducta y mentales en el capítulo V, donde los signos de TDAH se clasifican bajo "trastornos hiperkinéticos". Los trastornos hiperkinéticos se definen en la misma como un grupo de trastornos caracterizados por un comienzo temprano, una falta de persistencia en actividades que requieren una implicación cognitiva y una tendencia a moverse de una actividad a otra sin completar ninguna, junto con una actividad desorganizada, mal regulada y excesiva. Los trastornos hiperkinéticos (F90) incluyen las siguientes subclases de trastornos:

- 40 F90.0 Trastorno de la actividad y la atención,  
F90.1 Trastorno hiperkinético de la conducta  
F90.8 Otros trastornos hiperkinéticos  
F90.9 Trastorno hiperkinético, no específico.

[0007] Los derivados de la feniletilamina son una clase de medicinas terapéuticas útiles para gestionar enfermedades del sistema nervioso central (SNC).

- 45 [0008] Por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.ºs 5,705,640 y 5,756,817, y US 2012/245226 describen que los compuestos de carbamato representados por la fórmula siguiente son eficaces en el tratamiento de los trastornos del SNC o el TDAH.



[0009] La patente de EE.UU. n.º 5,077,289 menciona compuestos de aminocarbonilcarbamato útiles para mejorar las funciones colinérgicas y como agentes analgésicos.

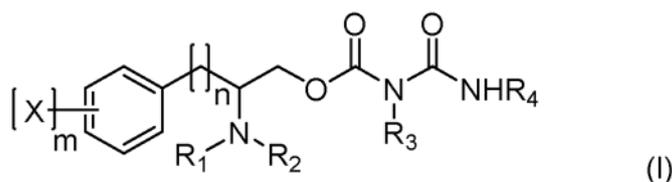
### Descripción de la invención

#### 5 Problema técnico

[0010] El fin de la presente descripción es la provisión de un compuesto útil como inhibidor de la recaptación de dopamina y/o un psicoestimulante, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto, y procesos para preparar el mismo.

#### Solución al problema

10 [0011] La presente descripción proporciona un compuesto novedoso representado por la fórmula (I) y una sal derivada farmacéuticamente aceptable:



donde:

15 X es independientemente halo, alquilo, alcoxi o nitro;  
 m es 0, 1, 2, 3 o 4  
 n es 1 o 2;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo;  
 R<sub>3</sub> es H-, alquilo o aralquilo; y  
 R<sub>4</sub> es H- o arilo,

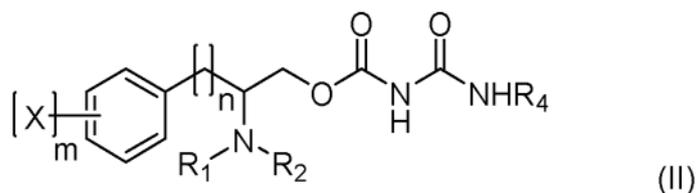
20 donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no es H-,  
 o un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

25 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2-fluorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 30 (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; y  
 (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato,

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

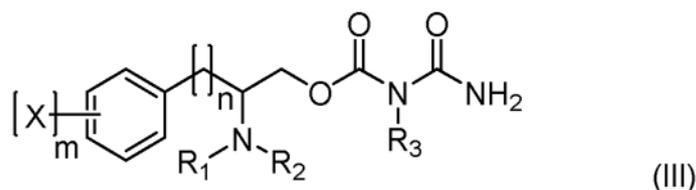
[0012] Los compuestos de fórmula (I) son útiles en la inhibición de la recaptación de dopamina.

35 [0013] En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona de un compuesto de fórmula (II) y una sal derivada farmacéuticamente aceptable:



donde X, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se han definido anteriormente.

[0014] En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula (I) se selecciona de un compuesto de fórmula (III) y una sal derivada farmacéuticamente aceptable:



5

donde X, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se han definido anteriormente.

[0015] En otra forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 [0016] En otra forma más de realización, se proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), (II) o (III) para usar en un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la recaptación de dopamina en un mamífero que lo necesita administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una forma de realización, la enfermedad relacionada con la recaptación de dopamina es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

15 [0017] La descripción siguiente es de naturaleza meramente ejemplar y no se destina a limitar la presente descripción, aplicación o usos.

#### Definiciones

[0018]

"Alcoxi" es RO-, donde R es alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

20 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada. En una forma de realización, el alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero de forma no limitativa, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

25 "Ariilo" se refiere a un anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico, donde al menos un anillo es aromático. En una forma de realización, el ariilo tiene de 6 a 12 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el ariilo es un grupo ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

"Aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariilo.

"Halo" se refiere a cloro (-Cl), bromo (-Br), fluoro (-F) o yodo (-I).

30 "Farmacéuticamente aceptable" quiere decir adecuado para usar en preparaciones farmacéuticas, generalmente considerado seguro para tal uso, aprobado oficialmente por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que se enumera en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea reconocida generalmente para usar en animales, y más particularmente en seres humanos.

35 "Portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador que solo o en combinación proporciona un portador o vehículo con el cual se formula y/o administra un compuesto o compuestos de la descripción y en el cual cada ingrediente o el portador como conjunto es farmacéuticamente aceptable.

40 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede mejorar la actividad farmacológica deseada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Los ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ejemplos de sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como el

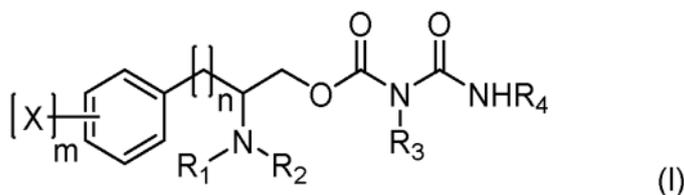
ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido heptanoico, el ácido ciclopentanopropiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido láctico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 1,2-etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido *p*-clorobencenosulfónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido *p*-toluenosulfónico, el ácido canforsulfónico, el ácido 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-enil-carboxílico, el ácido glucoheptónico, el ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-naftoico), el ácido 3-fenilpropiónico, el ácido trimetilacético, el ácido butilacético terciario, el ácido laurilsulfúrico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, los ácidos hidroxinaftoicos, el ácido salicílico, el ácido esteárico y el ácido mucónico. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y zinc. Los ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases de nitrógeno orgánicas lo suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, el peso, etc. del sujeto que se va a tratar.

[0019] Se abarcan en la presente, donde sea aplicable, isómeros permisibles tales como tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros y variantes isotópicas. En varias formas de realización, los compuestos de fórmula (I) son enantiómeros.

## 20 Compuestos

[0020] Esta descripción proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable:



donde:

- 25 X es independientemente halo, alquilo, alcoxi o nitro;  
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 n es 1 o 2;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo;  
 R<sub>3</sub> es H-, alquilo o aralquilo; y  
 30 R<sub>4</sub> es H- o arilo,

donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no es H-.

[0021] En una forma de realización, X es halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>3</sub> es H-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sub>4</sub> es H- o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

35 [0022] X es uno o más sustituyentes unidos al grupo fenilo de fórmula (I), donde m es un número de sustituciones de X. Así, el grupo fenilo tiene hasta 4 sustituyentes seleccionados de X. En una forma de realización, X se selecciona independientemente de halo, metilo, *tert*-butilo, etoxi y nitro.

[0023] La n representa un número de átomo(s) de carbono del conector de alquileno; en otras palabras, n=1 y n=2 representan -CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, respectivamente.

[0024] En una forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H-, metilo o isopropilo.

40 [0025] En una forma de realización, R<sub>3</sub> es metilo, etilo o bencilo. En una forma de realización particular, R<sub>3</sub> es metilo.

[0026] En una forma de realización, R<sub>4</sub> es H- o fenilo. En una forma de realización particular, R<sub>4</sub> es H-.

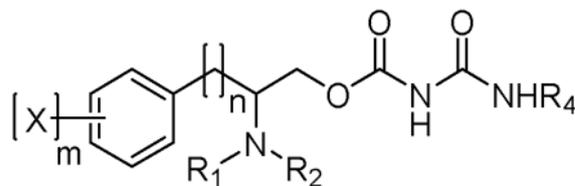
[0027] En formas de realización particulares, los compuestos de fórmula (I) incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes.

- 2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 5 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)encilcarbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;  
 10 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-fluorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 15 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato; y  
 20 2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato.

[0028] Los compuestos de fórmula (I) incluyen todos los isómeros permisibles tales como racematos, enantiómeros, diastereómeros y variantes isotópicas. En algunas formas de realización, un compuesto de fórmula (I) es un estereoisómero. En una forma de realización particular, el estereoisómero es sustancialmente enantiopuro, por ejemplo, consiste esencialmente en el enantiómero R del compuesto. Los ejemplos de compuestos enantioméricos incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes:

- (2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 30 (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)encilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 35 (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2S)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 40 (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato; y  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato.

[0029] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal derivada farmacéuticamente aceptable:



45 donde X, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se han definido anteriormente y al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> no es H-.

[0030] En una forma de realización, X es halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sub>4</sub> es H- o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

[0031] En una forma de realización, X es independientemente halo, metilo, *tert*-butilo, etoxi o nitro. En una forma de realización particular, X es cloro, fluoro, metilo, *tert*-butilo, etoxi o nitro.

[0032] En una forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H-, metilo o isopropilo. En formas de realización particulares, R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es H-; R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es metilo; o R<sub>1</sub> es isopropilo y R<sub>2</sub> es H-.

5 [0033] En una forma de realización, R<sub>4</sub> es H- o fenilo.

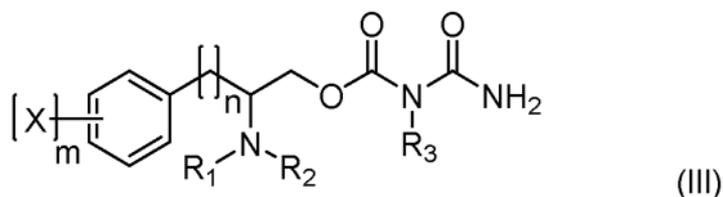
[0034] Los ejemplos de fórmula (II) incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes:

- 10 2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 15 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2-fluorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; y  
 2-amino-3-fenilpropil(anilino-carbonil)carbamato.

20 [0035] Los compuestos de fórmula (II) incluyen todos los isómeros permisibles. En alguna forma de realización, un compuesto de fórmula (II) es un enantiómero. En una forma de realización particular, el estereoisómero es sustancialmente enantiopuro, por ejemplo, consiste esencialmente en el enantiómero R del compuesto. Los ejemplos de enantiómeros incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes:

- 25 (2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; y  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(anilino-carbonil)carbamato.

30 [0036] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III) o una sal derivada farmacéuticamente aceptable:



donde X, m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son tal como se han definido anteriormente y al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es H-.

35 [0037] En una forma de realización, X es halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sub>3</sub> es H-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

[0038] En una forma de realización, X es independientemente halo, metilo, *tert*-butilo, etoxi o nitro. En una forma de realización particular, X es cloro, fluoro, metilo, *tert*-butilo, etoxi o nitro.

[0039] En una forma de realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H-, metilo o isopropilo.

40 [0040] En una forma de realización, R<sub>3</sub> es H-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, particularmente metilo, etilo o bencilo. En una forma de realización particular, R<sub>3</sub> es metilo.

[0041] Los ejemplos de fórmula (III) incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes:

- 5  
10
- 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)bencilcarbamato;
  - 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;
  - 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(4-fluorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - 2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; y
  - 2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato.

15 [0042] Los compuestos de fórmula (III) incluyen todos los isómeros permisibles. En alguna forma de realización, un compuesto de fórmula (III) es un enantiómero. En una forma de realización particular, el estereoisómero es sustancialmente enantiopuro, por ejemplo, consiste esencialmente en el enantiómero R del compuesto. Los ejemplos de enantiómeros incluyen, pero de forma no limitativa, los compuestos siguientes:

- 20  
25  
30
- (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)bencilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2S)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;
  - (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; y
  - (2R)-2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato.

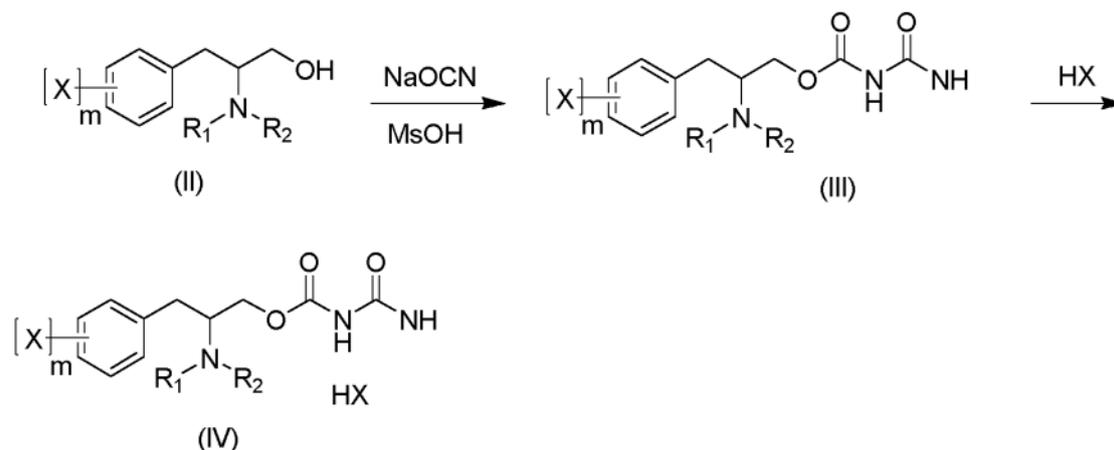
[0043] En otra forma más de realización, se proporciona 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En alguna forma de realización, el compuesto es un enantiómero de 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato, tal como, (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato.

35 Síntesis de los compuestos

[0044] En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por el método sintético del esquema I o II, como se describe a continuación.

40 [0045] Debe observarse que la estereoquímica de los productos finales (I) depende solamente de la del material de partida (II); un material de partida (II) con un enantiómero S produce solo un producto con enantiómero S (I) y un material de partida (II) con un enantiómero R produce solo un producto con enantiómero R (I).

[0046] Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H-, el compuesto deseado se puede preparar por el método sintético descrito en el esquema I:

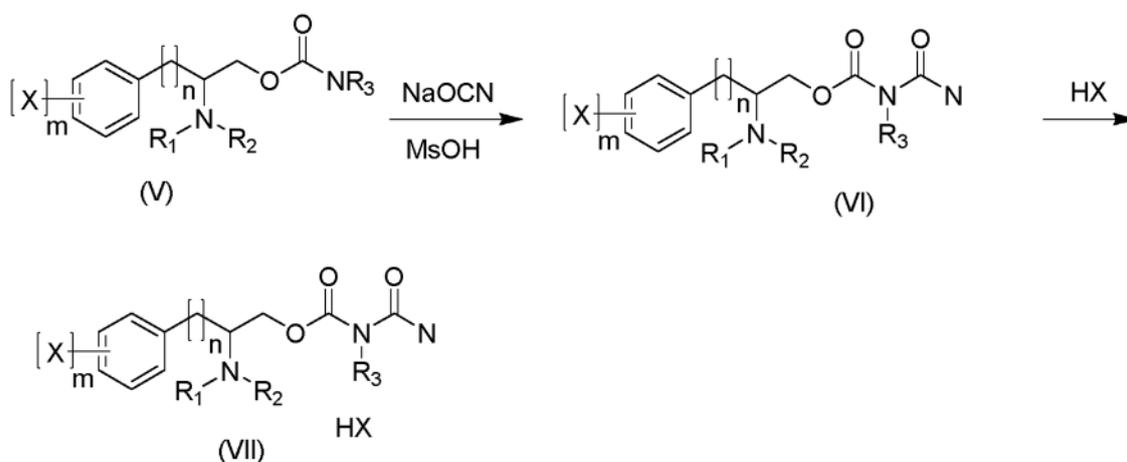


Esquema I

[0047] Como se muestra en el esquema I, el 2-amino-3-fenilpropan-1-ol (II) se hace reaccionar con cianato de sodio y ácido metanosulfónico en diclorometano, para dar 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato (III).

- 5 [0048] Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el esquema I son los siguientes. Para la conversión de los compuestos (II) al compuesto (III), la concentración del material de partida (II) es de entre aproximadamente 0,05 y 0,1 moles con cianato de sodio de aproximadamente 6 equivalentes y ácido metanosulfónico de aproximadamente 7 equivalentes. Esta reacción se realiza preferiblemente en diclorometano a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente.
- 10 [0049] En el esquema I, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico. Los ejemplos específicos del ácido anhidro usado para la preparación del compuesto (IV) a partir del compuesto (III) incluyen el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido cítrico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido aspártico, el ácido bencenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido hidroximetanosulfónico y el ácido hidroxietanosulfónico y similares. Ácidos adicionales pueden consultarse en "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66(1): 1-19. Esta preparación se ejecuta en medios de reacción que pueden ejemplificarse con un solvente etéreo tal como el THF, un solvente alcohólico tal como el metanol, un solvente de éster tal como el acetato de etilo, y un solvente aromático y cualquier mezcla composicional de los mismos. Un solvente etéreo se recomienda como una solución de adición, incluidos el éter etílico, el éter propílico, el éter isopropílico, el éter butílico, el éter isobutílico.
- 15
- 20

[0050] Cuando R<sub>3</sub> no es H- y R<sub>4</sub> es H-, el compuesto deseado se puede preparar por el método sintético descrito en el esquema II:



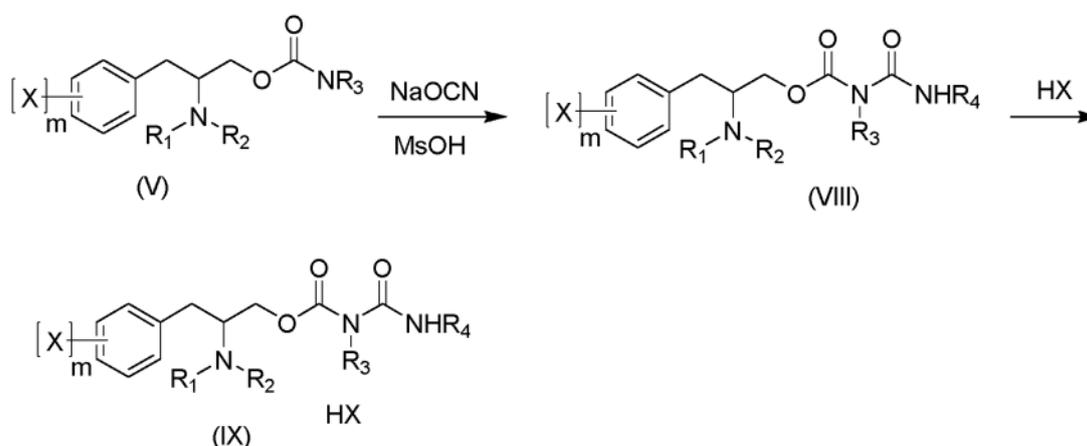
Esquema II

[0051] Como se muestra en el esquema II, el 2-amino-3-fenilpropilcarbamato (V) se hace reaccionar con cianato de sodio y ácido metanosulfónico en diclorometano, para dar 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato (VI).

[0052] Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el esquema II son los siguientes. Para la conversión de los compuestos (V) al compuesto (VI), la concentración del material de partida (II) es de entre aproximadamente 0,05 y 0,1 moles con cianato de sodio de aproximadamente 4 equivalentes y ácido metanosulfónico de aproximadamente 5 equivalentes. Esta reacción se realiza preferiblemente en diclorometano a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente.

[0053] En el esquema II, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico.

[0054] Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no son H-, el compuesto deseado se puede preparar por el método sintético descrito en el esquema III:



### Esquema III

[0055] Como se muestra en el esquema III, el 2-amino-3-fenilpropilcarbamato (V) se hace reaccionar con e isocianato de la fórmula R<sub>4</sub>NCO para dar 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato (VIII).

[0056] Los detalles de las condiciones de reacción descritas en el esquema III son los siguientes. Para la conversión de los compuestos (V) al compuesto (VIII), la concentración del material de partida (II) es de entre aproximadamente 0,05 y 0,1 moles con isocianato, R<sub>4</sub>NCO, de aproximadamente 6 equivalentes y ácido metanosulfónico de aproximadamente 3 equivalentes. Esta reacción se realiza preferiblemente en diclorometano a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente.

[0057] En el esquema III, HX representa un ácido capaz de formar una sal farmacológicamente útil con el átomo de nitrógeno básico.

### Composiciones farmacéuticas

[0058] En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, además de uno o más compuestos descritos en la presente, un portador farmacéuticamente aceptable. En varias formas de realización, el portador comprende un diluyente, adyuvante, excipiente, otro aditivo o una combinación de aditivo que, por separado o juntos, proporcionan un portador en el que las composiciones se pueden formular o administrar. La composición puede tomar cualquier forma adecuada para la vía deseada de administración. Cuando la composición debe administrarse por vía oral, se puede usar cualquier forma adecuada de dosificación suministrable por vía oral, incluidos, sin limitación, comprimidos, cápsulas (reellenas de sólido o de líquido), polvos, gránulos, jarabes y otros líquidos, elixires, inhalantes, trociscos, grageas y soluciones. Las composiciones inyectables o infusiones iv también se proporcionan en forma de soluciones, suspensiones y emulsiones.

[0059] En formas de realización particulares, la composición farmacéutica es una formulación oral. Debido a que los compuestos de fórmula I se absorben bien por vía oral, es por lo general innecesario recurrir a la administración parenteral. Para la administración oral, el compuesto se formula preferiblemente con un portador farmacéuticamente aceptable. La proporción del portador al compuesto no sería crítica para los efectos farmacológicos de la formulación, y la proporción puede variar considerablemente en función de las condiciones de

formulación. En los comprimidos, varios portadores farmacéuticos comestibles o su mezcla se pueden incluir en los mismos. Un portador adecuado, por ejemplo, es una mezcla de lactosa, fosfato cálcico dibásico y/o almidón de maíz. Otros ingredientes farmacéuticamente aceptables se pueden añadir adicionalmente, incluidos lubricantes tales como el estearato de magnesio.

- 5 [0060] Una composición farmacéutica según la presente descripción puede contener uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, para aumentar la eficacia o reducir los efectos secundarios. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye uno o más principios activos eficaces para tratar el TDAH tales como Adderall, Concerta, Dexedrine, Focalin, Metadate, Methylin, Ritalin, Vyvanse, Daytrana y Quillivant.

#### Utilidades médicas

- 10 [0061] En otro aspecto de la presente descripción se proporciona uno o más compuestos de fórmula (I) y sales derivadas para usar en un método de inhibición o tratamiento de las enfermedades relacionadas con la recaptación de dopamina en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y sales derivadas. Las enfermedades relacionadas con la recaptación de dopamina incluyen, por ejemplo, trastornos hiperkinéticos tales como el TDAH. En una forma de realización, el
- 15 método de inhibición o tratamiento de la enfermedad comprende administrar a un animal una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0062] Un método de la presente descripción es especialmente adecuado para el uso con seres humanos, pero se puede usar con otros animales, particularmente mamíferos.

- 20 [0063] En los tratamientos para el TDAH, los psicoestimulantes reducen la actividad motora excesiva y mejoran la concentración. La reducción en la actividad física en los pacientes con TDAH después del tratamiento psicoestimulante está respaldado por estudios que usan escalas de valoración subjetivas y medidas objetivas tales como actómetros, calorimetría de la respiración y detectores de actividad motora de microondas.

- 25 [0064] El tratamiento primario para el TDAH es la administración de medicación estimulante, y la investigación se ha enfocado en el control de la dopamina. Los experimentos con imágenes han identificado transportadores de dopamina predominantemente en el caudoputamen como sitio de acción del metilfenidato. Los estudios de tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con TDAH también han demostrado actividades metabólicas reducidas en los ganglios basales, una
- 30 región que contiene altas concentraciones de dopamina y receptores de dopamina. Las valoraciones de metabolitos de catecolamina en el líquido cefalorraquídeo cerebral de niños con TDAH respaldan los estudios con imágenes, demostrando una correlación positiva entre el metabolito de la dopamina ácido homovanílico y el grado de hiperactividad. La actividad dopaminérgica central es crítica para el funcionamiento de los sistemas tanto motores como cognitivos.

- 35 [0065] En el uso terapéutico como un inhibidor de la recaptación de dopamina, los compuestos de la presente descripción, solos o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, se administran a los pacientes con una dosificación de 0,7 a 7.000 mg al día. Para un adulto humano normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la cantidad de administración se traduce en una dosis diaria de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal. La dosificación específica empleada, sin embargo, puede variar en función de los requisitos del
- 40 paciente, la gravedad del estado del paciente y la actividad del compuesto. La determinación de dosificaciones óptimas para una situación particular debe realizarse clínicamente y está incluida en la habilidad de la técnica.

#### Efectos ventajosos de la invención

[0066] Los compuestos de la presente descripción tienen una eficacia psicoestimulante que es útil para tratar una enfermedad relacionada con la recaptación de dopamina, tal como el TDAH.

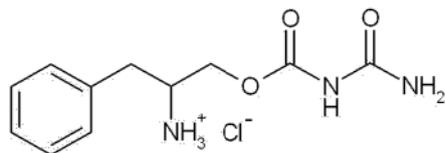
#### Modo para la invención

- 45 [0067] Una mejor comprensión de la presente invención se puede obtener con los ejemplos siguientes que se exponen para ilustrar, pero no deben ser interpretados para limitar, la presente invención.

#### EJEMPLO

##### Ejemplo 1: 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada

[0068]

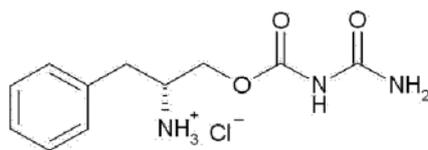


5 [0069] Se disolvió 2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1,984 mmol) en diclorometano y ácido metanosulfónico (0,9 ml, 7 eq.) y cianato de sodio (774 mg, 6 eq.) se añadió en un baño de hielo. La mezcla reactiva resultante se agitó durante 1 día. Se añadió agua para terminar la reacción y la mezcla reactiva se neutralizó a un pH 7-8 con una solución de NaOH 1N. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, para dar aceite. Este se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para dar 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

10 [0070] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,79 (br, 1H), 8,26 (br, 3H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (br, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,93 (m, 2H).

### Ejemplo 2: (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada

[0071]

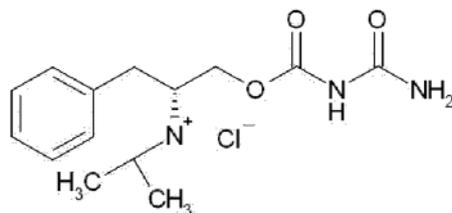


15 [0072] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0073] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,82 (br, 1H), 8,19 (br, 3H), 7,33 (br, 5H), 7,17 (br, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,94 (m, 2H).

### Ejemplo 3: (2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada

[0074]



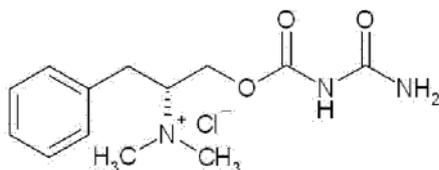
20

[0075] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropan-1-ol como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

25 [0076] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,87 (s,1H), 9,64 (br,1H), 9,10 (br,1H), 7,33 (m, 5H), 7,16 (br, 2H), 4,25 (dd,1H), 4,04 (dd,1H), 3,67 (br,1H), 3,51 (br, 1H), 2,92 (dd,1H), 2,49 (dd,1H), 1,25 (s, 6H).

### Ejemplo 4: (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada

[0077]

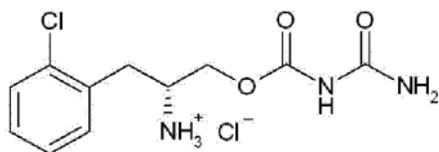


[0078] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropan-1-ol como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

- 5 [0079] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  11,29 (br, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,23 (br, 2H), 4,33 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,84 (br, 1H), 3,41 (s, 6H), 2,97 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H).

**Ejemplo 5: (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0080]

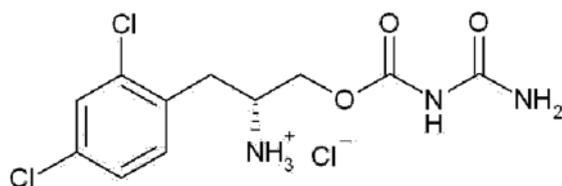


- 10 [0081] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propan-1-ol.HCl como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0082] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,71 (br, 1H), 8,50 (br, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,15 (br, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,14 (m, 2H).

- 15 **Ejemplo 6: (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0083]

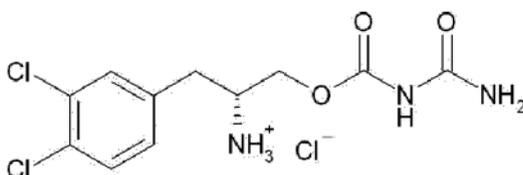


- 20 [0084] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propan-1-ol.HCl como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0085] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,82 (br, 1H), 8,23 (br, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,18 (br, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,09 (m, 2H).

**Ejemplo 7: (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato**

[0086]

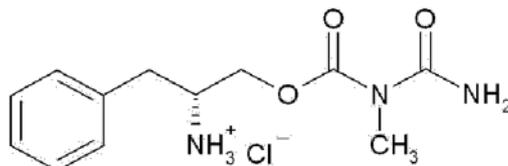


[0087] El procedimiento dado en el ejemplo 1 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propan-1-ol-HCl como un reactivo, en vez de 2-amino-3-fenilpropan-1-ol, para dar (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

5 [0088] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,82 (br, 1H), 8,25 (br, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18 (br, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,96 (m, 2H).

**Ejemplo 8: (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0089]

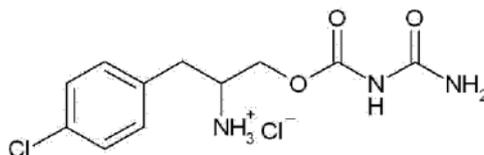


10 [0090] Se disolvió (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato (11,932 mmol) en diclorometano y ácido metanosulfónico (3,1 ml, 4 eq.) y cianato de sodio (5,39 g, 3 eq.) se añadió en un baño de hielo. La mezcla reactiva resultante se agitó durante 1 día. Se añadió agua para terminar la reacción y la mezcla reactiva se basificó a un pH 8-9 con una solución de NaOH 1N. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, para dar aceite. Este se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para dar (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

15 [0091] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 8,55 (br, 3H), 7,84 (br, 1H), 7,32 (m, 6H), 4,30 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H).

**Ejemplo 9: 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0092]

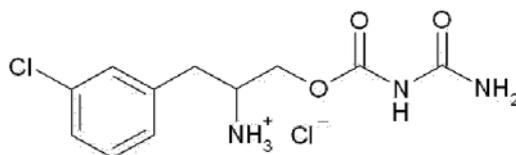


20 [0093] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(4-clorofenil)propilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

25 [0094] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,78 (br, 1H), 8,41 (br, 3H), 7,38 (m, 4H), 7,16 (br, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,96 (m, 2H).

**Ejemplo 10: 2-amino-3-(3-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0095]

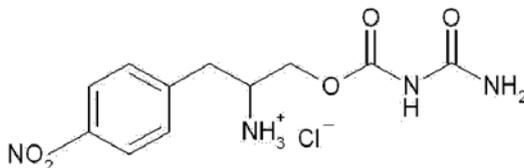


30 [0096] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(3-clorofenil)propilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(3-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0097] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,82 (br, 1H), 8,20 (br, 3H), 7,37 (m, 6H), 4,26 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,95 (m, 2H).

**Ejemplo 11: 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0098]



5

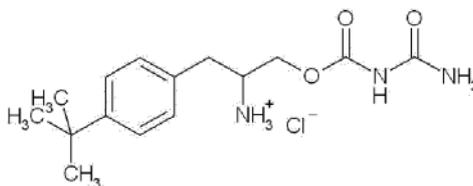
[0099] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(4-nitrofenil)propilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0100] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,81(br, 1H), 8,37(br, 3H), 8,22 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,18 (br, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,11 (m, 2H).

10

**Ejemplo 12: 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0101]



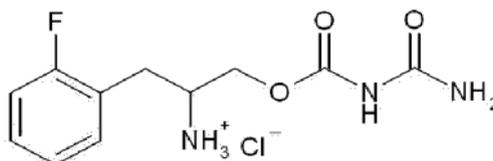
15

[0102] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propil(aminocarbonil) carbamato; clorhidrato.

[0103] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,78 (br, 1H), 8,33 (br, 3H), 7,25 (m, 5H), 4,21 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,27(s, 9H).

**Ejemplo 13: 2-amino-3-(2-fluorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0104]



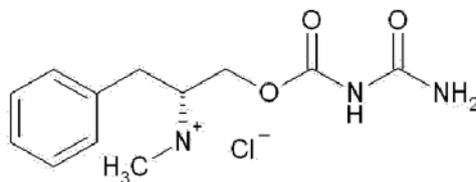
[0105] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(2-fluorofenil)propilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(2-fluorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; clorhidrato.

[0106] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 9,77 (br, 1H), 8,34 (br, 3H), 7,26 (m, 6H), 4,24 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,00 (m, 2H).

25

**Ejemplo 14: (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0107]

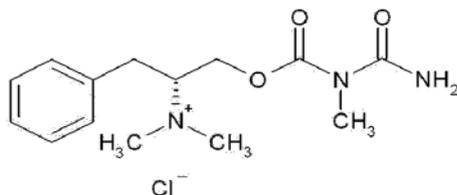


5 [0108] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil) carbamato; clorhidrato.

[0109] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  9,88 (br, 1H), 9,32 (br, 2H), 7,29 (m, 7H), 4,32 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

**Ejemplo 15: (2R)-2-(Dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0110]



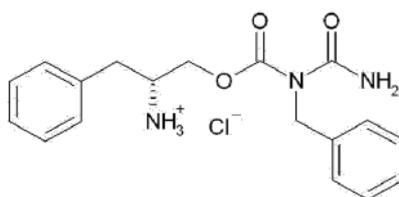
10

[0111] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

15 [0112] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  11,20 (br, 1H), 7,82 (br, 1H), 7,34 (m, 6H), 4,24 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 6H).

**Ejemplo 16: (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)encilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0113]

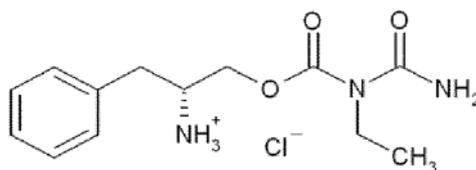


20 [0114] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-fenilpropilencilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)encilcarbamato; clorhidrato.

[0115] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,15 (br, 3H), 7,92 (br, 1H), 7,58 (br, 1H), 7,28 (m, 8H), 6,93 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (m, 1H).

**Ejemplo 17: (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

25 [0116]

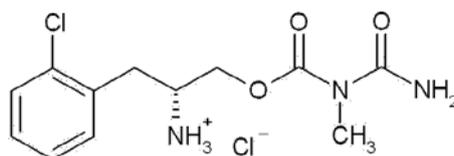


[0117] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato; clorhidrato.

- 5 [0118] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,31 (br, 3H), 7,80 (br, 1H), 7,31 (m, 6H), 4,30 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

**Ejemplo 18: (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0119]

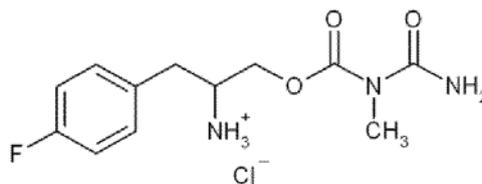


- 10 [0120] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0121] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,54 (br, 3H), 7,80 (br, 1H), 7,40 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

15 **Ejemplo 19: 2-amino-3-(4-fluorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0122]

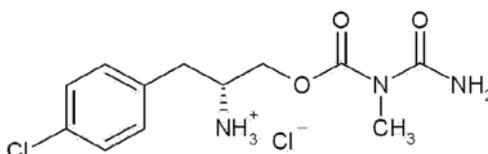


- 20 [0123] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-(4-fluorofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-(4-fluorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0124] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  7,10 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,01 (br, 2H), 4,3 (d, 2H), 3,6 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,77 (d, 2H), 2,0 (br, 2H).

**Ejemplo 20: (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0125]

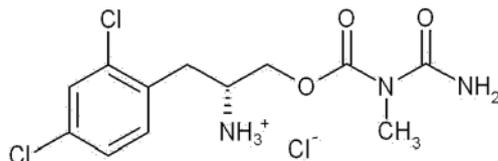


[0126] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

5 [0127] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 7,10 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,01 (br, 2H), 4,3 (d, 2H), 3,6 (dd, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,77 (d, 2H), 2,0 (br, 2H).

**Ejemplo 21: (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0128]

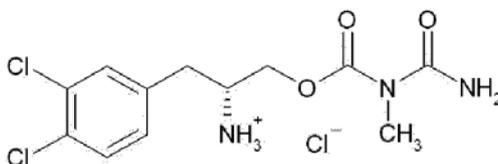


10 [0129] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0130] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 8,52 (br, 3H), 7,82 (br, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,18 (m, 5H).

**Ejemplo 22: (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

15 [0131]

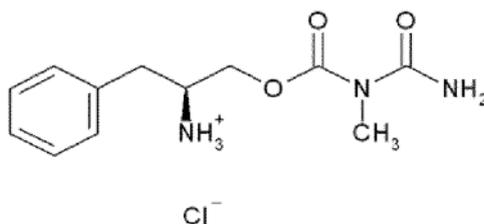


[0132] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

20 [0133] <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 8,36 (br, 3H), 7,84 (br, 1H), 7,52 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (m, 2H).

**Ejemplo 23: (2S)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0134]

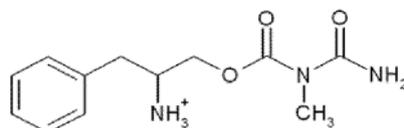


25 [0135] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2S)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2S)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0136] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,55 (br, 3H), 7,84 (br, 1H), 7,32 (m, 6H), 4,30 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H).

**Ejemplo 24: 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0137]



Cl<sup>-</sup>

5

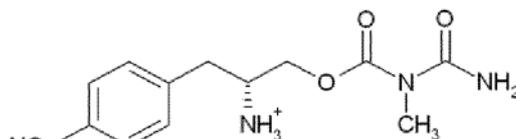
[0138] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando 2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0139] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,55 (br, 3H), 7,84 (br, 1H), 7,32 (m, 6H), 4,30 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H).

10

**Ejemplo 25: (2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0140]



Cl<sup>-</sup>

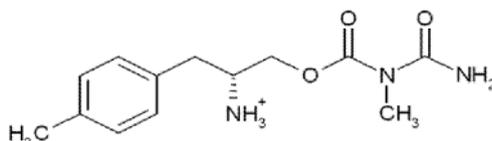
15

[0141] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0142] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,39 (br, 3H), 8,22 (d, 2H), 7,82 (br, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (br, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

**Ejemplo 26: (2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0143]



Cl<sup>-</sup>

20

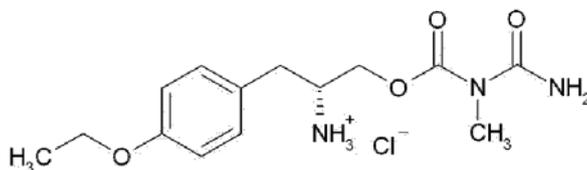
[0144] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0145] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,34 (br, 3H), 7,82 (br, 1H), 7,42 (br, 1H), 7,16 (s, 4H), 4,26 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

25

**Ejemplo 27: (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

[0146]

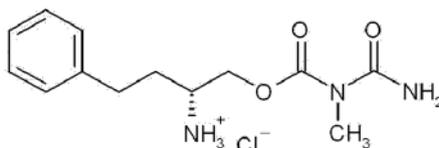


- 5 [0147] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

[0148] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,45 (br, 3H), 7,84 (br, 1H), 7,24 (br, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

**Ejemplo 28: (2R)-2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato y sal clorhidrato derivada**

10 [0149]

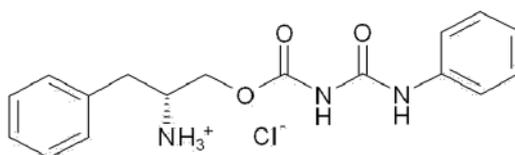


[0150] El procedimiento dado en el ejemplo 8 se siguió utilizando (2R)-2-amino-4-fenilbutilmetilcarbamato como un reactivo, en vez de (2R)-2-amino-3-fenilpropilmetilcarbamato, para dar (2R)-2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato; clorhidrato.

- 15 [0151] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  8,41 (br, 3H), 7,85 (br, 1H), 7,42 (br, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,42 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 1,96 (m, 2H).

**Ejemplo 29: (2R)-2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato y sal clorhidrato derivada**

[0152]



- 20 [0153] Se disolvió (2R)-2-amino-3-fenilpropilcarbamato (2,397 mmol) en diclorometano y ácido metanosulfónico (0,47 ml, 3 eq.) e isocianato de fenilo (1,56 ml, 6 eq.) se añadió en un baño de hielo. La mezcla reactiva resultante se agitó durante 1 día. Se añadió agua para terminar la reacción y la mezcla reactiva se neutralizó a un pH 7-8 con una solución de NaOH 1N. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, para dar aceite. Este se disolvió en diclorometano y la solución se trató con una solución de HCl en éter etílico. El precipitado resultante se filtró para dar (2R)-2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato; clorhidrato.
- 25

[0154] 1H-RMN (DMSO-d6, 200 MHz)  $\delta$  10,29 (br, 1H), 9,79 (br, 1H), 8,46 (br, 3H), 7,34 (m, 10H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,04 (m, 2H).

**Ejemplo 30: ensayo de unión al transportador de dopamina**

5 [0155] Se sacrificaron ratas (ratas SD, Orient Korea, machos, 200-250 g) por decapitación. Los cuerpos estriados se eliminaron inmediatamente y luego se almacenaron a -80°C hasta que se utilizaron. En el día de la manipulación, los cuerpos estriados se descongelaron y se suspendieron en 20 volúmenes de tampón que contenía Tris-HCl 50 mM y NaCl 120 mM (pH 7,7). La suspensión se centrifugó entonces a 17.700 r.p.m. durante 20 minutos. El sedimento se resuspendió en 20 volúmenes del tampón y se centrifugó a 17.700 r.p.m. durante 20 minutos. Este procedimiento se repitió una vez más. El sedimento obtenido se resuspendió en unos mililitros del tampón y después se homogeneizó. La concentración de la fuente receptora fue determinada por Lowry et al., 1951, J. Biol. Chem. 193:265-275.

Protocolo del ensayo de transportador de dopamina

10 [0156] El ensayo de unión al transportador de recaptación de dopamina se realizó según los métodos descritos en Madras et al., 1989, Mol. Pharmacol. 36(4): 518-524, y Javitch et al., 1984, Mol. Pharmacol. 26(1): 35-44. La fuente receptora fueron membranas de cuerpos estriados de rata; el radioligando fue GBR12935 [prolieno-2,3-<sup>3</sup>H] (DuPont-Nen, Boston, Mass.) (250 µCi), a 1,0 nM de una concentración final; para la unión no específica se usó, a 15 10 µM, diclorhidrato de 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-[3-fenilpropil]piperazina (GBR12909) (Research Biochemicals International, EE.UU.), un inhibidor de la captación de dopamina de alta afinidad; el compuesto de referencia fue maleato de nomifensina (Research Biochemicals International, EE.UU. Las reacciones se realizaron en Tis-HCl 50 mM (pH 7,7), que contenía NaCl 120 mM y a 25°C durante 45 minutos. Luego la reacción se terminó por filtración al vacío rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Se midió la radiactividad retenida en los filtros y las interacciones específicas del compuesto de prueba con el sitio de captación de dopamina se determinaron en 20 comparación con los valores de control. Los resultados se representan en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	% de inhibición (10 µM)
Ejemplo 2	50,1%
Ejemplo 3	40,1%
Ejemplo 4	38,4%
Ejemplo 6	20,4%
Ejemplo 7	41,2%
Ejemplo 8	20,3%
Ejemplo 9	42,8%
Ejemplo 14	35,9%
Ejemplo 15	55,5%
Ejemplo 16	20,8%
Ejemplo 17	41,2%
Ejemplo 18	17,5%
Ejemplo 19	34,3%
Ejemplo 21	31,5%
Ejemplo 22	37,0%
Ejemplo 24	45,0%
Ejemplo 29	50,7%

[0157] Como se describe en este caso, se observó que los compuestos de la presente descripción tienen afinidad de unión con el transportador de dopamina. Los resultados indican que los compuestos pueden ser útiles para tratar o inhibir enfermedades causadas por la recaptación anormal de dopamina.

25 **Ejemplo 31: prueba de actividad locomotora**

[0158] La actividad psicoestimulante se examinó a través de la prueba de actividad locomotora (LMA). La LMA es una prueba conductual desarrollada para predecir la eficacia de los psicoestimulantes. La LMA es una prueba atractiva para los psicoestimulantes porque es sensible y específica. Todas las clases principales de

psicoestimulantes mejoran las actividades ambulatorias en la LMA, incluidos el metilfenidato, la anfetamina y muchos otros psicoestimulantes.

5 [0159] Dieciséis (16) ratones (CrjBgi:CD-1 (ICR) de 3 semanas y C57BL/6 de 8 semanas) se compraron de Orient Bio Inc. (Gyeonggi-do, Corea). Los ratones se dividieron en un grupo de control y un grupo tratado con fármaco (ocho (8) ratones por grupo) por un método de aleatorización en bloques. Cada uno del grupo se colocó en una jaula vacía y se crió bajo condiciones ambientales de 19-25°C con una humedad relativa de 40-60% y un ciclo de iluminación de 12h de luz/12h de oscuridad. La dieta y el agua se suministraron *ad libitum*. Después de una semana de aclimatación, se efectuó la prueba LMA. Los ratones se habituaron durante más de 1 hora en una cámara LMA antes de empezar la prueba LMA. Después de la habituación, los compuestos de prueba (10 o 30 mg/kg) se administraron al grupo tratado con fármaco por inyección intraperitoneal. A los 30 minutos tras la dosificación i.p., la LMA se midió utilizando haces de luz automatizados, Opto-Varimax® (Columbus Instruments, Ohio, EE.UU.) y se registró en un ordenador. Los recuentos locomotores totales para cada ratón se registraron durante 10 minutos.

15 [0160] Se calcularon los valores medios estadísticos para los grupos de control y tratado con fármaco y se determinaron los cambios en porcentaje del control. Los cambios en porcentaje del control -revelados como % de reducción- de algunos de los compuestos de la presente descripción se presentan en la tabla 2.

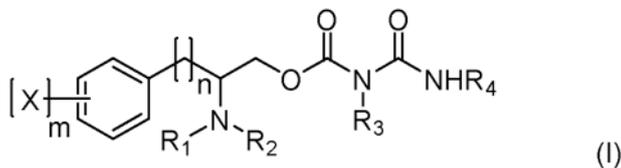
Tabla 2

Ejemplo	% de ambulación
Ejemplo 2	118,7% (30 mg/kg, ip)
Ejemplo 3	291,5% (30 mg/kg, ip)
Ejemplo 4	242,6% (30 mg/kg, ip)
Ejemplo 8	186,4% (30 mg/kg, ip)
Ejemplo 15	202,2% (10 mg/kg, ip)

[0161] Como se ha descrito anteriormente, se observó que los compuestos de la presente descripción tienen una eficacia psicoestimulante que es útil para tratar una enfermedad relacionada con la recaptación de dopamina, tal como el TDAH.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



o una sal derivada farmacéuticamente aceptable, donde

- 5 X es independientemente halo, alquilo, alcoxi o nitro;  
 m es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 n es 1 o 2;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo;  
 R<sub>3</sub> es H-, alquilo o aralquilo; y  
 10 R<sub>4</sub> es H- o arilo,

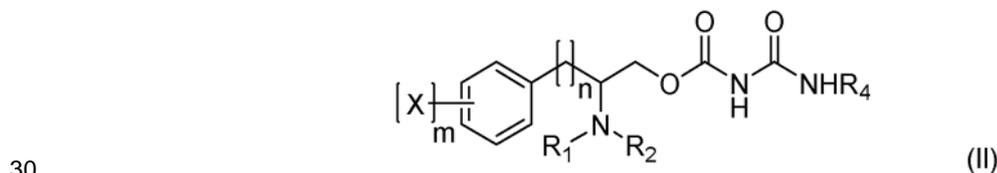
donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no es H-,  
 o un compuesto que se selecciona del grupo consistente en:

- 15 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(3-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 20 2-amino-3-(2-fluorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato; y  
 (2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)carbamato,

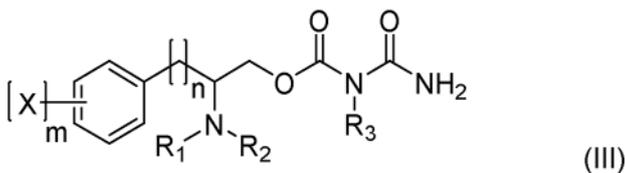
o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

- 25 2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, donde X es halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sub>3</sub> es H-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sub>4</sub> es H- o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>.

3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, que se selecciona de los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III):



30



donde

X es independientemente halo, alquilo, alcoxi o nitro;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 n es 1 o 2;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo;  
 R<sub>3</sub> es H-, alquilo o aralquilo; y  
 R<sub>4</sub> es H- o arilo,

5

donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> en la fórmula (II) no es H-; y donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en la fórmula (III) no es H-.

4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde X es H-, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H- o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sub>4</sub> es H- o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, preferiblemente cada X es independientemente halo, metilo, *tert*-butilo, etoxi o nitro.

10

5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H-, metilo o isopropilo.

6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde R<sub>4</sub> es H- o fenilo, preferiblemente R<sub>4</sub> es H-.

7. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde en la fórmula (II) n es 1 y R<sub>4</sub> es H-.

15

8. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente metilo, etilo o bencilo.

9. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde en la fórmula (III) n es 1 y R<sub>3</sub> es H-.

20

10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, que se selecciona del grupo consistente en:

2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)bencilcarbamato;  
 2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;  
 2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-fluorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; y  
 2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato.

25

30

35

11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 3, donde el compuesto es un estereoisómero sustancialmente puro.

40

12. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 11, que se selecciona del grupo consistente en:

(2R)-2-(isopropilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-(metilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(anilincarbonil)carbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)bencilcarbamato;

45

50

- 5 (2R)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)etilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2S)-2-amino-3-fenilpropil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(4-nitrofenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
(2R)-2-amino-3-(4-metilfenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato;  
10 (2R)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propil(aminocarbonil)metilcarbamato; y  
(2R)-2-amino-4-fenilbutil(aminocarbonil)metilcarbamato.

13. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal es un clorhidrato.

14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que es una formulación oral.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende además un principio activo, donde dicho principio activo es eficaz para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

20 17. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento del TDAH, donde el método comprende:  
la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un mamífero que lo necesita.

25 18. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, para usar en un método de tratamiento de un trastorno hiperactivo, donde el método comprende:  
la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un mamífero que lo necesita.