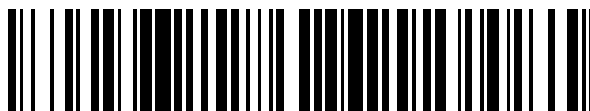


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 236**

51 Int. Cl.:

C07D 327/04 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07C 323/57 (2006.01)
C07C 327/34 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2014** **PCT/US2014/064581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015** **WO15070034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2014** **E 14802771 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3066089**

54 Título: **Derivados de N-acetil-L-cisteína sustituidos y compuestos relacionados**

30 Prioridad:

08.11.2013 US 201361902052 P
11.11.2013 US 201361902669 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
08.06.2020

73 Titular/es:

PROMENTIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
826 North Plankinton Ave., Suite 400
Milwaukee, WI 53203, US

72 Inventor/es:

NEARY, MICHAEL;
NIEMAN, JAMES;
TANIS, STEVEN;
LAWTON, DANIEL y
SMITH, GARRY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 765 236 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-acetil-L-cisteína sustituidos y compuestos relacionados

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de N-acetil-L-cisteína ("NAC") sustituidos y compuestos relacionados y métodos de uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones, lo que incluye, pero no se limitan a, enfermedades y/o afecciones de, o que involucran, el Sistema Nervioso Central (CNS), lo que incluye esquizofrenia, 10 adrenoleucodistrofia, enfermedades mitocondriales (por ejemplo, síndrome de Leigh, enfermedad de Alper y MELAS), enfermedad de Huntington, tricotilomanía, trastorno neurocognoscitivo asociado al VIH, encefalopatía hipóxico-isquémica, deseo compulsivo de consumo de drogas, y drogadicción.

15 Antecedentes de la Invención

La esquizofrenia es un trastorno debilitador que aqueja el 1 % de la población mundial. El desarrollo de medicamentos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia depende de los avances en la caracterización de la patofisiología subyacente. La clorpromazina y otras fenotiazinas se consideran antipsicóticos de primera generación (llamados "antipsicóticos típicos") útiles en el tratamiento de la esquizofrenia.

20 La adrenoleucodistrofia, o adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, es una rara enfermedad metabólica hereditaria potencialmente mortal. Afecta principalmente a la mielinización en todo el sistema nervioso, la corteza suprarrenal y las células de Leydig en los testículos, donde se acumulan los ácidos grasos de cadena muy larga. La población de pacientes con adrenoleucodistrofia es heterogénea, con fenotipos clínicos que incluyen un deterioro neurodegenerativo progresivo que conduce al estado vegetativo en los niños (adrenoleucodistrofia cerebral ligada al cromosoma X en la infancia). Los 25 tratamientos para la adrenoleucodistrofia incluyen el trasplante de células madre hematopoyéticas, lo que resulta en una alta tasa de supervivencia (92 % de supervivencia a 5 años; Peters y otros "Cerebral X- linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999". Blood. 2004; 104:881-888.); sin embargo, este tratamiento se limita a, y es eficaz solamente con, una pequeña subpoblación de adrenoleucodistrofia, y el éxito se produce típicamente cuando se realiza en las etapas tempranas de la enfermedad.

Los pacientes con adrenoleucodistrofia tienen una o más mutaciones en el gen *ABCD1*, que codifica el transportador de casete de unión a ATP peroxisomal. Posteriormente, los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en las células afectadas, lo que conduce al estrés oxidativo y, finalmente, a la falla metabólica que resulta en la muerte celular, características comunes 35 en pacientes humanos y modelos animales (Fourcade, S y otros "Early oxidative damage in neurodegeneration Underlying X-adrenoleukodystrophy". Human Molecular Genetics, 2008; 17: 1762-1773; López-Erauskin, J y otros "Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy". Annals of Neurology, 2011; 70:84-92).

La terapia antioxidante es una terapia prometedora para el tratamiento de la adrenoleucodistrofia y otras enfermedades que involucran el estrés oxidativo. A nivel celular, se ha demostrado que los antioxidantes normalizan los biomarcadores del estrés oxidativo. La N-acetilcisteína ("NAC") es un profármaco de la cisteína, que sirve como el reactivo limitante en la síntesis del glutatión, el principal antioxidante del cuerpo. Cuando se administra como una terapia adyuvante para el trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con adrenoleucodistrofia cerebral ligada al cromosoma X de la infancia en estadio avanzado, el resultado de supervivencia del paciente mejora enormemente con el tratamiento con NAC (Miller, W y otros 45 "Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report, 2011; 118:1971-1978; Tolar, J y otros "N-acetyl-L-cysteine improves outcome of advanced cerebral adrenoleukodystrophy". Bone Marrow Transplant, 2007; 39:211-215). Sin embargo, la penetración cerebral es baja y los riesgos y beneficios a largo plazo aún se desconocen.

50 Las enfermedades mitocondriales hereditarias (por ejemplo, Síndrome de Leigh, enfermedad de Alper y MELAS) que afectan el CNS son muy variables y, a menudo, resultan en la pérdida progresiva o disfunción de las neuronas o células neurogliales. En muchos casos, la patogénesis es el resultado de la interrupción de los procesos de la cadena respiratoria mitocondrial, que después puede aumentar la generación de especies oxidativas reactivas (ROS), debido a mutaciones en el ADN mitocondrial o nuclear. La terapia antioxidante, específicamente la N-acetilcisteína, actúa para disminuir las ROS y aumentar 55 los niveles de glutatión, lo que aumenta concomitantemente la supervivencia y la función celular.

Una gama de otras enfermedades comparten una fisiopatología común con la señalización anormal de glutamato y niveles elevados de estrés oxidativo, particularmente con el Sistema x_c^- , un antiportador de glutamato-cistina. Por lo tanto, al activar un solo objetivo, por ejemplo, el Sistema x_c^- , que se encuentra en la unión de dos rutas metabólicas distintas, la NAC, derivados 60 de NAC y moléculas relacionadas, pueden tratar eficazmente estas enfermedades y trastornos de amplia gama y aparentemente no relacionados. Esto se ha demostrado parcialmente en estudios clínicos con el tratamiento con NAC de la

tricotilomanía (Grant, JE, y otros "N-Acetylcysteine, a Glutamate Modulator, in the Treatment of Trichotillomania". Arch Gen Psychiatry, 2009; 66:756-763). El Sistema xc-, la NAC y las alteraciones en la señalización de glutamato y el estrés oxidativo también se relacionan con otras enfermedades, lo que incluye, pero no se limita a, la enfermedad de Huntington (Frederick, NM, y otros "Dysregulation of system xc(-) expression induced by mutant huntingtin in a striatal neuronal cell line and in R6/2 mice". Neurochem Int, 2014; 76:59-69), encefalopatía hipóxico-isquémica (Wang, X, y otros "N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury". Ann Neurol, 2007; 61:263-271), trastorno neurocognoscitivo asociado al VIH (Vázquez-Santiago FJ, y otros "Glutamate metabolism and HIV-associated neurocognitive disorders". JNeurovirol, 2014; 20:315-331).

La esquizofrenia puede asociarse con una señalización anormal de glutamato y niveles disminuidos de glutatión. El deterioro de la actividad del antiportador de cistina-glutamato puede conducir a un mayor estrés oxidativo y depleción del glutatión, así como también a una neurotransmisión de glutamato, conexión sináptica, y expresión génica anormales, todos los cuales se observan en la esquizofrenia. Además, el deterioro de la actividad del antiportador de cistina-glutamato y la neurotransmisión defectuosa de glutamato tiene que ver con la cuestión del uso incontrolado de drogas, es decir, la drogadicción.

Los profármacos de cisteína, tales como la NAC, impulsan el intercambio cistina-glutamato mediante la elevación, aparentemente, de los niveles de cistina extracelulares, lo que crea de esta manera un gradiente de concentración de cistina muy elevado.

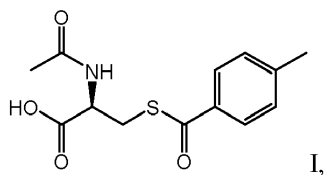
Sin embargo, se necesitan alternativas a la NAC. La NAC experimenta un metabolismo extensivo de primer paso que requiere el uso de dosis altas que limitan la utilidad del fármaco y, potencialmente, aumentan las posibilidades de efectos secundarios debido a la acumulación de subproductos metabolizados. Los compuestos de la presente invención se diseñan para evitar sustancialmente el problema del metabolismo de primer paso y por lo tanto, exhiben una mayor eficacia en comparación con la NAC y otros profármacos de cisteína anteriores. Además, la NAC demuestra una deficiente penetración del CNS debido a la incapacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos que tengan una incidencia reducida de los problemas asociados con la NAC. Los compuestos de la presente invención se diseñan para evitar sustancialmente los problemas del metabolismo de primer paso y la escasa biodisponibilidad en el CNS, por lo que exhiben de esta manera una mayor eficacia en comparación con la NAC y otros profármacos de cisteína anteriores.

El documento WO 2013/016727 describe profármacos de cisteína y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones, lo que incluye enfermedades y afecciones del Sistema Nervioso Central (CNS). El documento WO 2009/100431 describe profármacos de cisteína y cistina para el tratamiento de la esquizofrenia y la drogadicción.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula I:



o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En otro aspecto, la invención se dirige al compuesto anterior para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto. La ruta preferida de administración al sujeto es el suministro por vía oral. Preferentemente, las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se relacionan con el CNS.

En una modalidad preferida, la enfermedad es la esquizofrenia.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto para su uso en el tratamiento del deseo compulsivo de consumo de drogas en un sujeto. La ruta preferida de administración al sujeto es el suministro por vía oral.

La invención incluye, además, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en combinación con un portador aceptable farmacéuticamente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-2022 como un porcentaje del control.

La Figura 2 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-2023 como un porcentaje del control.

5 La Figura 3 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina por Pro-2024 como un porcentaje del control.

La Figura 4 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina por Pro-3010 como un porcentaje del control.

La Figura 5 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-4006 como un porcentaje del control.

10 La Figura 6 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-4011 como un porcentaje del control.

La Figura 7 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-4047 como un porcentaje del control.

La Figura 8 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-4051 como un porcentaje del control.

15 La Figura 9 es una representación gráfica de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por Pro-4051 a como un porcentaje del control.

La Figura 10 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-2023.

La Figura 11 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-4006.

La Figura 12 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-4011.

20 La Figura 13 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-4047.

La Figura 14 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-4051.

La Figura 15 es una representación gráfica de la cantidad de cisteína intracelular para Pro-4051a.

La Figura 16 es una representación gráfica de la inhibición prepulso para Pro-2023.

La Figura 17 es una representación gráfica de la inhibición prepulso para Pro-4047.

25 La Figura 18 es una representación gráfica de la inhibición prepulso para Pro-4051.

La Figura 19 es una representación gráfica del tiempo total que las ratas tratadas con Pro-2023 pasaron en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado.

La Figura 20 es una representación gráfica del tiempo total que las ratas tratadas con Pro-4047 pasaron en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado.

30 La Figura 21 es una representación gráfica del tiempo total que las ratas tratadas con Pro-4051 pasaron en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado.

La Figura 22 es una representación gráfica del tiempo total que las ratas tratadas con Pro-4051a pasaron en los brazos abiertos del laberinto en cruz elevado.

35 La Figura 23 es una representación gráfica de los niveles de NAC presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-2023.

La Figura 24 es una representación gráfica de los niveles de NAC presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-2024.

La Figura 25 es una representación gráfica de los niveles de NAC presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-4051.

40 La Figura 26 es una representación gráfica de los niveles de glutatión presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-2023.

La Figura 27 es una representación gráfica de los niveles de glutatión presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-2024.

45 La Figura 28 es una representación gráfica de los niveles de glutatión presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-3010.

La Figura 29 es una representación gráfica de los niveles de glutatión presentes en el cerebro después de la administración oral de Pro-4051.

Descripción detallada de la invención

50 Se usan las siguientes definiciones, a menos que se describa de cualquier otra manera.

El término "profármaco" se refiere a compuestos, lo que incluye monómeros y dímeros de compuestos, que tienen grupos escindibles y se convierten en condiciones fisiológicas en compuestos que son farmacéuticamente activos *in vivo*.

55 El término "éster" se refiere a compuestos que tienen una estructura genérica de $\text{RCO}_2\text{R}'$, donde R y R' son las partes orgánicas del ácido carboxílico y el alcohol, respectivamente.

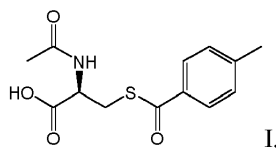
60 El término "sujeto" incluye los mamíferos. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, los humanos. Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente.

"Cantidad eficaz terapéuticamente" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o trastorno. La "cantidad eficaz terapéuticamente" puede variar en dependencia del compuesto, la enfermedad o trastorno y su gravedad, y la edad, peso, etcétera, del sujeto a tratar.

Los términos "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una modalidad, a acarrear una mejora en la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a acarrear una mejora en al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En aún otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a demorar el inicio de una enfermedad o trastorno, o incluso prevenir la misma.

El término "alquilo" pretende significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente, 1-8 átomos de carbono, y, alternativamente, 1-6 átomos de carbono. En algunas modalidades, los grupos alquilo tienen de 2 a 12 átomos de carbono, alternativamente, 2-8 átomos de carbono y, alternativamente, 2-6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

En un aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula I:



o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

El compuesto de la invención puede existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas, lo que incluye las formas hidratadas, por ejemplo, semihidratos. En general, las formas solvatadas, con solventes aceptables farmacéuticamente tales como agua, etanol, y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

El compuesto de la invención también forma sales aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, sales de adición de ácido. La frase "sal aceptable farmacéuticamente" significa aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y otros describen sales aceptables farmacéuticamente en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 y siguientes. Por ejemplo, para las sales de adición de ácido, los átomos de nitrógeno pueden formar sales con ácidos. Los ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos carboxílicos minerales bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales pueden prepararse al poner en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal en la forma convencional. Las formas de base libre podrían regenerarse mediante el tratamiento de la sal con una solución adecuada de base acuosa diluida tal como hidróxido acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco, y bicarbonato sódico. Las formas de base libre difieren un tanto de sus formas de sales respectivas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero las sales ácidas son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la invención. (Ver, por ejemplo, S. M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)).

Como se usa en la presente, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El compuesto de la presente invención puede usarse en forma de sales aceptables farmacéuticamente derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato,

pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden convertirse en cuaternarios con agentes tales como los haluros de alquilo inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tal como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Los productos que se obtienen son solubles en agua, en aceite o pueden dispersarse. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición de bases pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto de esta invención al hacer reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico aceptable farmacéuticamente o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de aminas y amonio cuaternario, lo que incluye amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio y etilamonio, entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

Las formas de dosificación para la administración tópica del compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un portador aceptable farmacéuticamente y con cualquiera de conservantes, tampones, o propelentes necesarios que puedan necesitarse. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, y soluciones se contemplan, además, como dentro del alcance de esta invención.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del(de los) compuesto(s) activo(s) que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se trata y la afección y el historial médico previo del paciente que se trata. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

Cuando se usa en los tratamientos anteriores o en otros, puede emplearse una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la presente invención en forma pura o, cuando existen dichas formas, en forma de sal aceptable farmacéuticamente. Alternativamente, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

La frase "cantidad eficaz terapéuticamente" del compuesto de la descripción significa una cantidad suficiente del compuesto para el tratamiento de trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico especialista dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz terapéuticamente específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior puede variar de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 2000 mg/kg/día. Para fines de administración oral, las dosis con mayor preferencia pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 15 mg/kg/día, con la dosis con la máxima preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para propósitos de administración; en consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más portadores aceptables farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración oral en forma sólida o líquida, para administración parenteral o para administración rectal.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros mamíferos oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, transdérmicamente (por ejemplo, mediante el uso de un parche), transmucosalmente, sublingualmente, pulmonalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como por polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, o como un pulverizador oral o nasal. Los términos "parenteral" o "parenteralmente", como se usa en la presente, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente de la presente invención y un diluyente fisiológicamente tolerable. La presente invención incluye uno o más compuestos como se describió anteriormente formulados en composiciones junto con uno o más diluyentes, portadores, adyuvantes o portadores fisiológicamente tolerables o aceptables que se denominan colectivamente en la presente descripción como diluyentes, para la inyección parenteral, para la administración intranasal, para la administración oral en forma sólida o líquida, para la administración rectal o tópica, entre otros.

Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables estériles, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, y similares), aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo y mezclas adecuadas de estos.

Estas composiciones pueden contener, además, adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, puede ser conveniente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las suspensiones, adicionalmente a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isostearil etoxilados, sorbitol de polioxietileno, y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares.

Las formas de depósito inyectables se crean mediante la formación de matrices de microencapsulación del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. En dependencia de la relación del fármaco respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también mediante el atrapamiento del compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través del filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o portador inerte, aceptable farmacéuticamente tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardadores en solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y glicéridos caprílicos/cápricos PEG; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender, además, agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse, además, como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosificación sólidas de los comprimidos, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la

formulación farmacéutica. Estos pueden contener, opcionalmente, agentes opacificadores y también pueden ser de una composición de manera que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

5 Los compuestos activos pueden estar además en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

10 Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables farmacéuticamente. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se utilizan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahydrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir, además, adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de emulsificación y suspensión, agentes endulzantes, saborizantes, y perfumantes.

20 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como la manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

25 El compuesto de la presente invención puede administrarse, además, en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares.

30 Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) utilizados por separado o en conjunto. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

35 En otro aspecto, la invención se dirige al compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto. La ruta preferida de administración al sujeto es el suministro por vía oral.

Preferentemente, las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención se relacionan con el CNS. En una modalidad preferida, la enfermedad es la esquizofrenia.

40 Sin embargo, está dentro de la experiencia en la técnica que el compuesto proporcionado puede usarse para tratar otras enfermedades o afecciones asociadas con niveles disminuidos de glutatión y/o señalización de glutamato, y/o estrés oxidativo, y/o actividad antiportador de cistina-glutamato, neurotransmisión de glutamato, conexión sináptica y expresión génica deterioradas.

45 En general, la invención no se limita al tratamiento de ninguna enfermedad o afección específica, sino que abarca el tratamiento de cualquier enfermedad o afección cuyo mecanismo pueda afectarse por los compuestos de la presente invención.

50 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto para su uso en el tratamiento del deseo compulsivo de consumo de drogas en un sujeto. La ruta preferida de administración al sujeto es el suministro por vía oral.

La invención incluye, además, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en combinación con un portador aceptable farmacéuticamente.

55 Para una comprensión más clara de la invención, se proporcionan ejemplos más abajo. Estas son meramente ilustraciones y no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera. Ciertamente, diversas modificaciones de la invención, adicionalmente a aquellas mostradas y descritas en la presente descripción, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de los ejemplos siguientes y la descripción anterior.

60

EJEMPLOS

Ejemplo 1-Estrategias de síntesis

5 *Métodos Generales*

Todos los solventes usados estaban disponibles comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron típicamente mediante el uso de solventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno. Los compuestos se nombran mediante el uso de ChemDraw 7, Reaxys o nombres de catálogo si están disponibles comercialmente.

10 Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se registraron a 400 MHz para protón y 100 MHz para carbono 13 en una estación Varian 300 MercuryPlus con un espectrómetro Oxford AS400 equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG. Todos los solventes deuterados contenían típicamente 0,03 % a 0,05 % v/v de tetrametilsilano, que se usó como señal de referencia (establecida a δ 0,00 para ^1H y ^{13}C). Para el ^{13}C , los cambios fueron con relación a la asignación de DMSO- d_6 de δ 39,50.

15 Los espectros de masas se registraron en un Waters MS que consiste de un Alliance 2795 (LC) y un detector Waters Micromass ZQ a 120 °C. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverización (ES) operada en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se barrió entre m/z 100-1000 con un tiempo de barrido de 0,3 s.

20 El análisis elemental para la composición para C, H y N se realizó mediante el uso de un sistema de combustión Costech Instrument Elemental ECS4010 con un flujo de helio de 100 ml/min ($9,65 \times 10^4$ Pa (14 psi)), oxígeno 20 ml/min ($6,89 \times 10^4$ Pa (10 psi)), aire $1,72 \times 10^5$ Pa (25 psi) y purga de 50 ml/min (N42) o en el Laboratorio de Análisis e Instrumentación de la Universidad de Alberta (N39).

25 Los análisis de cromatografía líquida de ultra resolución (UPLC) se realizaron en un sistema Water 600 Controller con un muestreador automático Waters 717 Plus y un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996. La columna usada fue una Atlantis T3 d18 4,6x150 mm 3 μm y se aplicó un gradiente, con inicio de A al 100 % (A: H_3PO_4 al 0,1 % en agua) y con final al 30 % (B: MeCN) durante 10 minutos y después se aumentó al 95 % de B donde se mantuvo durante 2 min. La columna se reequilibró después al 100 % de A durante el resto de los 20 min. La temperatura de la columna estaba a temperatura ambiente con una tasa de flujo de 0,9 - 1,2 ml/min. El detector de matriz de diodos se barrió de 200-400 nm.

35 La cromatografía en capa fina ("TLC") se realizó en Alugram® (gel de sílice 60 F₂₅₄; Alugram es una marca registrada de Macherey, Nagel & Co.) y se usó típicamente luz ultravioleta ("UV") para visualizar las manchas. Además, se emplearon métodos de visualización adicionales en algunos casos. Por ejemplo, la placa de TLC también podría desarrollarse con yodo (generado al añadir aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y con mezcla a fondo), vainillina (generada al disolver aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de H_2SO_4 al 10 %), ninhidrina (disponible comercialmente de Aldrich), o Magic Stain (generada al mezclar a fondo 25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 5 g $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{IV})(\text{NO}_3)_6$ en 450 ml de agua y 50 ml de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto. La cromatografía de presión media se realizó con un Biotage SP4® (Biotage es una marca registrada de Biotage AB) mediante el uso de cartuchos de gel de sílice SNAP™ o cartuchos Teledyne Isco. La cromatografía instantánea se realizó mediante el uso típicamente de gel de sílice de 40 - 63 μm (malla 230 - 400) de Silicycle de acuerdo con técnicas análogas a las descritas en Still y otros (Still, W.C.; Kahn, M.; y Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 - 2925). Los solventes típicos usados para Biotage®, la cromatografía instantánea o la cromatografía en capa fina fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexanos/acetato de etilo.

45 La rotación óptica se realizó en un polarímetro Perkin Elmer 241 en el Laboratorio de Análisis e Instrumentación de la Universidad de Alberta, Edmonton, Alberta, con una longitud de trayectoria de 10,002 cm.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión digital Electrothermal (S.No 2345, núm. de cat. IA8101) y están sin corregir.

50 Se han usado las siguientes abreviaturas:
ac.

acuoso;

DMSO

55 dimetilsulfóxido;

EtOAc

acetato de etilo;

HOAc

ácido acético;

60 MeOH

metanol;

NMM

4-metilmorfolina;

ON

durante toda la noche;

5

t.a.

temperatura ambiente;

TFA

ácido trifluoroacético; y

THF

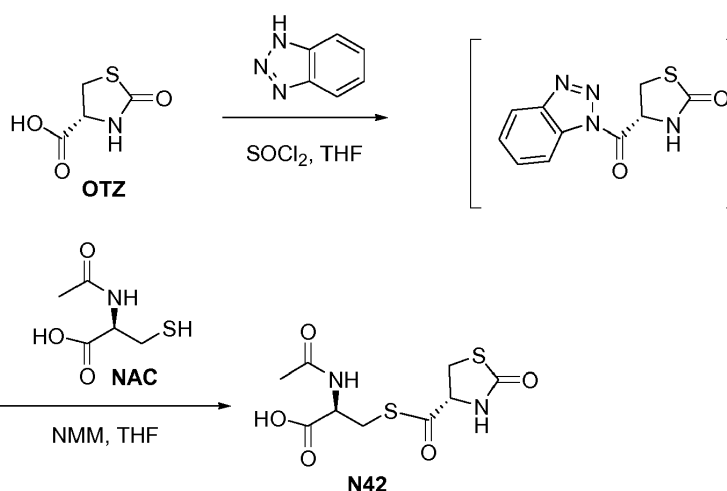
tetrahidrofurano.

10

Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales y se usaron como se recibieron.

Síntesis de N42: Ácido (2R)-2-acetilamino-3-[(4R)-2-oxo-tiazolidina-4-carbonilsulfanil]-propiónico (ejemplo de referencia)

15



25

30

El siguiente procedimiento se realizó según las condiciones de formación de tioéster informadas en Katritzky, A.R.; Tala, S.R.; Abo-Dya, N.E.; Ibrahim, T.S.; El-Feky, S.A.; Gyanda, K.; Pandya, K.M. J. Org. Chem. 2011, 76, 85 - 96.

35

Ácido (2R)-2-acetilamino-3-[(4R)-2-oxo-tiazolidina-4-carbonilsulfanil]-propiónico (N42, Ref. 10-015-161)

A una solución de 1H-benzotriazol (19,4 g, 163 mmol) en THF (180 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,96 ml, 40,8 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después de 0,5 h, se añadió ácido (4R)-2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico (OTZ, 6,00 g, 40,8 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1,25 h a temperatura ambiente, el sólido resultante se extrajo por filtración al vacío. Con 60 ml de THF para lavar el sólido y el matraz, el filtrado se transfirió a una solución helada de ácido (2R)-2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (NAC, 6,00 g, 36,7 mmol) y NMM (4,04 ml, 36,7 mmol) en THF (30 ml). Se retiró el baño de hielo. Después de 30 min, la reacción pareció completa por ¹HNMNR. A la mezcla se le añadió TFA y la solución resultante se dividió en dos y se aplicó a dos columnas Isco de gel de sílice de 330 g previamente humedecidas con acetato de etilo. La cromatografía por Biotage de las dos columnas (EtOAc a metanol al 20 % (AcOH al 0,5 %)) generó 2,36 g (pureza por HPLC al 97,35 %) del compuesto del título después de la trituración y secado de EtOAc *al vacío*. El compuesto de adición se obtuvo por concentración de las fracciones activas en UV de corrida rápida y trituración con EtOAc. A continuación, el sólido se disolvió en agua, se filtró y se liofilizó lo que generó el compuesto del título como un liofilizado blanco. Este material se combinó con un lote del licor madre de EtOAc y se absorbió en 25 g de gel de sílice con ~1:1 EtOAc-MeOH. La purificación por Biotage (Isco 330 g, EtOAc a metanol al 20 % (AcOH al 0,5 %), columna previamente humedecida con EtOAc) generó 0,84 g (liofilizado amarillo claro, 94,70 % de pureza por HPLC) y 3,74 g (liofilizado blanco, 96,88 % de pureza por HPLC) después de disolver en agua, filtrar y liofilizar. Rendimiento: 6,94 g (65 %).

40

45

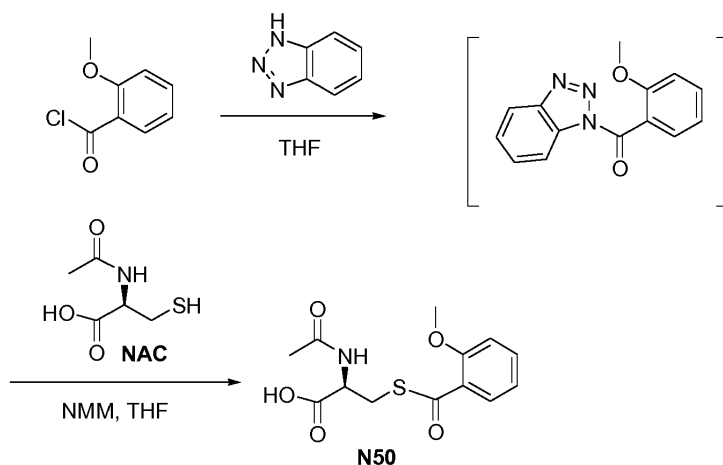
50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (br.s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 11,7, 9,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, *J* = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 13,7, 8,6 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H); ¹³C NMR (100,6 MHz, DMSO-*d*₆) 200,9, 173,5, 171,6, 169,4, 61,7, 51,2, 32,7, 30,0, 22,3 ppm; MS (ES) *m/z*: 293 (M + H)⁺; HPLC: 96,88 % (MaxPlot 220 - 400 nm); Análisis elemental para C₉H₁₂N₂O₅S₂: Calculado: C, 36,98 %; H, 4,14 %; N, 9,58 %. Encontrado: C, 36,80 %; H, 4,24 %; N, 9,63 %. [α]_D²⁵ - 71,58 (c 1,0, agua).

55

60

Síntesis de N50: Ácido (2R)-2-acetilamino-3-(2-metoxi-benzoilsulfanil)-propiónico (ejemplo de referencia)



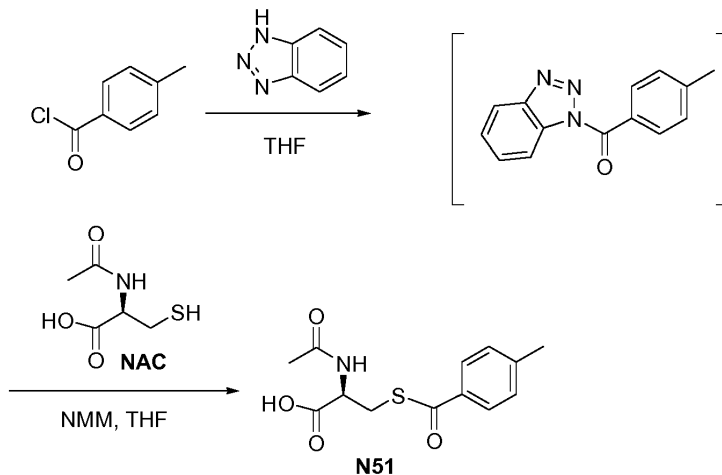
El siguiente procedimiento se realizó según las condiciones de formación de tioéster informadas en Katritzky, A.R.; Tala, S.R.; Abo-Dya, N.E.; Ibrahim, T.S.; El-Feky, S.A.; Gyanda, K.; Pandya, K.M. J. Org. Chem. 2011, 76, 85 - 96.

Ácido (2R)-2-acetilamino-3-(2-metoxi-benzoilsulfanil)-propiónico (N50, Ref. 10-015-179-7)

A una solución de 1H-benzotriazol (7,68 g, 64,4 mmol) en THF (60 ml) se añadió cloruro de 2-metoxibenzoilo (4,36 ml, 29,3 mmol). Después de 15 min, la solución resultante se volvió turbia y la mezcla se agitó durante 1,75 h más. El sólido resultante se extrajo por filtración al vacío con lavado de 15 ml de THF. El filtrado resultante, con lavado con 15 ml de THF, se añadió a una solución previamente enfriada de ácido (2R)-2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (NAC, 3,83 g, 23,4 mmol) y NMM (2,57 ml, 23,4 mmol) en THF (30 ml). Se retiró el baño de hielo. Después de una noche a temperatura ambiente, la reacción no se completó por ¹HNMNR. Se añadió más NMM (2,57 ml, 23,4 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante toda la noche. Se añadió TFA (4 ml) a la mezcla y la solución se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en MeOH y EtOAc y se absorbió en ~ 80 g de gel de sílice. La purificación se realizó mediante cromatografía en gel de sílice Biotage (columna ISCO de 330 g, 120 ml de EtOAc-hexanos 1:2, después 120 ml 1:1, después EtOAc a gradiente de MeOH al 20 % (AcOH al 1 %)) seguido de precipitación mediante disolución en una mezcla MeCN/agua 1:1 caliente (100 ml), eliminación del MeCN *al vacío* y recolección del precipitado mediante filtración por succión, con lavado con agua, después de dejarlo reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco. Rendimiento: 2,29 g (33 %).

Mp 179 - 181 °C. ¹H NMR (399,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (br.s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,47 (dd, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 13,7, 9,0 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H); ¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-*d*₆) 189,4, 171,8, 169,3, 157,4, 134,3, 129,0, 125,9, 120,4, 113,8, 55,9, 51,4, 30,3, 22,3 ppm; MS (ES) *m/z*: 298 (M + H)⁺; HPLC: 97,72 % (MaxPlot 220 - 400 nm); Análisis elemental para C₁₃H₁₅NO₅S: Calculado: C, 52,51 %; H, 5,09 %; N, 4,71 %; S, 10,78 %. Encontrado: C, 52,58 %; H, 5,07 %; N, 4,82 %; S, 10,55 %. [α]_D²⁵ - 21,49 (c 1,014, DMSO).

Síntesis de N51: Ácido (2R)-2-acetilamino-3-(4-metil-benzoilsulfanil)-propiónico (Pro-2023)



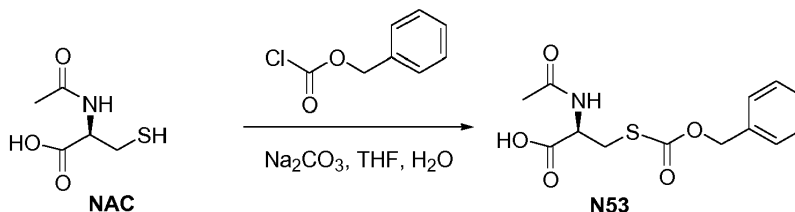
El siguiente procedimiento se realizó según las condiciones de formación de tioéster informadas en Katritzky, A.R.; Tala, S.R.; Abo-Dya, N.E.; Ibrahim, T.S.; El-Feky, S.A.; Gyanda, K.; Pandya, K.M. J. Org. Chem. 2011, 76, 85 - 96.

Ácido (2R)-2-acetilamino-3-(4-metil-benzoilsulfanil)-propiónico (N51, Ref. 10-015-177-7)

A una solución de 1H-benzotriazol (9,91 g, 83,2 mmol) en THF (80 ml) se añadió cloruro de 4-metil-benzoilo (5,00 ml, 37,8 mmol). Después de 2 h, el sólido resultante se extrajo por filtración al vacío con lavado con 25 ml de THF. El filtrado resultante, con lavado con 25 ml de THF, se añadió a una solución previamente enfriada de (ácido 2R)-2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (NAC, 5,55 g, 34,0 mmol) y NMM (3,74 ml, 34,0 mmol) en THF (50 ml). Se retiró el baño de hielo. Después de una noche a temperatura ambiente, la reacción no se completó por ¹HNMR. La mezcla se calentó hasta 55 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla TFA (3,6 ml) y agua (100 ml). La solución se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF. Se añadieron más agua (80 ml) y diclorometano (180 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se añadió acetato de etilo (100 ml) y se concentró *al vacío* para eliminar el diclorometano. La solución de acetato de etilo restante se colocó brevemente en el congelador para comenzar la cristalización y después se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recolectó por filtración al vacío lo que generó 3,28 g después del secado y el filtrado, con algo de metanol añadido, se absorbió en 85 g de gel de sílice. La cromatografía en columna Biotage (ISCO 330 g, hexanos-acetato de etilo 1:1 (CV 0,5) después EtOAc a gradiente de MeOH al 20 % (AcOH al 1%)) produjo 2,62 g de material. El sólido de la precipitación con EtOAc y el material de la columna se combinaron y se disolvieron en una mezcla 1:1 de MeCN/agua caliente. Se eliminó el MeCN *al vacío* y el precipitado que se formó después de dejarlo a temperatura ambiente durante toda la noche se recolectó por filtración por succión. El compuesto del título se aisló como un sólido blanco. Rendimiento: 4,81 g (50 %).

Mp 182 - 184 °C. ¹H NMR (399,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (br.s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 13,7, 8,6 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); ¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-*d*₆) 189,9, 171,7, 169,3, 144,6, 133,6, 129,6, 127,0, 51,4, 29,9, 22,3, 21,2 ppm; MS (ES) *m/z*: 282 (M + H)⁺; HPLC: 94,77 % (MaxPlot 220 - 400 nm); Análisis elemental para C₁₃H₁₅NO₄S: Calculado: C, 55,50 %; H, 5,37 %; N, 4,98 %; S, 11,40 %. Encontrado: C, 55,46 %; H, 5,33 %; N, 5,08 %; S, 11,66 %. [α]_D²⁵ - 23,74 (c 1,0, DMSO).

Síntesis de N53: Ácido (2R)-2-acetilamino-3-benciloxicarbonilsulfanil-propiónico (ejemplo de referencia)



El siguiente procedimiento se realizó en base a las condiciones de formación de tiocarbonato informadas en Crankshaw, D.L.; Berkely, L.I.; Cohen, J.F.; Shiota, F.N.; Nagasawa, H.T. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2002, 16, 235 - 244.

Ácido (2R)-2-acetilamino-3-benciloxicarbonilsulfanil-propiónico (N53, Ref. 10-015-183-7)

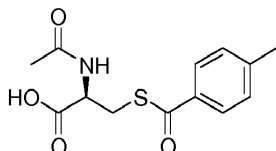
A una solución de ácido 2R)-2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (NAC, 4,02 g, 24,6 mmol) en agua (30 ml) se añadió carbonato de sodio (2,64 g, 24,9 mmol) seguido de THF (30 ml). A continuación, se añadió cloroformato de bencilo (7,73 ml, 54,1 mmol). Después de 1 h, se añadió más carbonato de sodio para ajustar el pH a ~ 8. Después de 0,5 h adicionales, se concentró parcialmente al vacío. Extraer el acuoso con EtOAc (3x) después se acidificó el acuoso con HCl 2 N a pH ~ 3. Añadir éter y separar las capas. Extraer el acuoso con EtOAc (2x) y combinar capas orgánicas, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar *al vacío*. La purificación se realizó por cromatografía en columna Biotage (ISCO 330 g, 1:1 hex/EtOAc (120 ml) después EtOAc a gradiente de MeOH al 20 % (AcOH al 1 %), la muestra se cargó en EtOAc con algunos hexanos) lo que generó el compuesto del título como un blanco sólido. Rendimiento: 2,18 g (30 %).

Mp 146 - 148 °C. ¹H NMR (399,7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (br.s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,27 - 5,20 (m, 2H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (dd, enmascarada parcialmente por H₂O, 1H), 3,05 (dd, *J* = 14,0, 8,6 Hz, 1H), 1,81 (s, 3H); ¹³C NMR (100,5 MHz, DMSO-*d*₆) 171,6, 169,6, 169,4, 135,2, 128,5₄, 128,4₇, 128,3₈, 68,9, 51,5, 32,1, 22,3 ppm; MS (ES) *m/z*: 298 (M + H)⁺; HPLC: 98,22 % (MaxPlot 220 - 400 nm); Análisis elemental para C₁₃H₁₅NO₅S: Calculado: C, 52,51 %; H, 5,09 %; N, 4,71 %; S, 10,78 %. Encontrado: C, %pendiente; H, %pendiente; N, %pendiente; S, %pendiente. [α]_D²⁵ pendiente (c.).

Métodos específicos

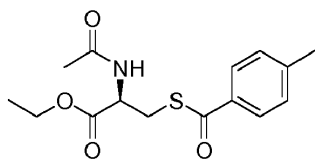
Los espectros de ^1H -NMR se obtuvieron en un NMR Varian Mercury de 300 MHz. La pureza (%) se determinó con un HPLC Waters Alliance 2695 (Waters Symmetry C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 μm) con un detector de matriz de diodos 2996 de 210-400 nm.

5 *Síntesis de (2R)-2-acetamido-3-(4-metilbenzoilsulfanil)propanoato de etilo (Pro-4051) (ejemplo de referencia)*



Ácido 2-acetilamino-3-(4-metil-benzoilsulfanil)-propiónico.

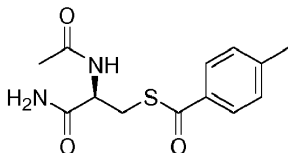
A una solución de benzotriazol (9,91 g, 83,2 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenzoilo (5,0 ml, 37,8 mmol) (5 g, 95 %). Después de 2 horas, la suspensión resultante se filtró y el sólido se enjuagó con tetrahidrofurano (25 ml). Los filtrados se combinaron y se añadieron a una solución de N-acetil-L-cisteína (5,55 g, 34,0 mmol) y N-metilmorfolina (3,74 ml, 34,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 100 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 125 ml. Se añadió ácido clorhídrico acuoso adicional (80 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (180 ml y después 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se secó para obtener un sólido blanco (5,7 g, 60 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 12,94 (s, 1H), 8,34 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,35 (d, J =8,5 Hz, 2H), 4,43 (dt, J =5,0, 8,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, J =5,0, 13,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J =8,5, 13,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). MS (ESI) m/z 282 ($M+1$) $^+$.



(2R)-2-acetamido-3-(4-metilbenzoilsulfanil)propanoato de etilo.

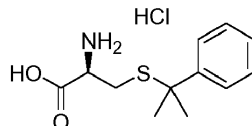
A una solución de ácido 2-acetilamino-3-(4-metil-benzoilsulfanil)-propiónico (1,1 g, 3,91 mmol) y trietilamina (0,68 ml, 4,89 mmol) N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió yodoetano (0,39 ml, 4,89 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua (50 ml) con agitación rápida. Después de agitar durante 2 horas, la suspensión resultante se filtró y el sólido se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el producto como un sólido blanco (780 mg, 60 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 8,47 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (m, 1H), 7,35 (d, J =7,6 Hz, 2H), 4,46 (dt, J =5,3, 8,1 Hz, 1H), 4,09 (q, J =6,8 Hz, 2H), 3,50 (dd, J =5,4, 13,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J =8,2, 13,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,16 (t, J =7,0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 310 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de (2R)-2-acetamido-3-(4-metilbenzoilsulfanil)propanamida (Pro-4051A) (ejemplo de referencia)



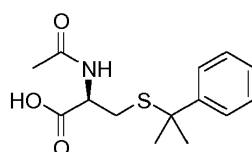
A una solución de ácido 2-acetilamino-3-(4-metil-benzoilsulfanil)-propiónico (500 mg, 1,78 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (686 mg, 3,58 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (483 mg, 3,58 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió cloruro de amonio (191 mg, 3,58 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tiempo después del cual se formó una solución. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (0,1 M, 50 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Este producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (12 g) por elución con acetato de etilo del 50 al 100 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco (55 mg, 11 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 8,16 (d, J =8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,47 (br. s., 1H), 7,35 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,19 (br. s., 1H), 4,43 (dt, J =5,4, 8,3 Hz, 1H), 3,42 (dd, J =5,4, 13,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, J =8,4, 13,3 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). MS (ESI) m/z 281 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de (2R)-2-acetamido-3-[(2-fenilpropan-2-il)sulfanil]propanamida (Pro-4006) (ejemplo de referencia)



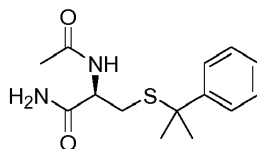
Clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-3-(1-metil-1-fenil-etilsulfanil)-propiónico.

A una solución de clorhidrato de L-cisteína (2 g, 12,7 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (2 M, 30 ml) se le añadió 2-fenilpropan-2-ol (1,78 ml, 12,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 65-75 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se enjuagó con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 10 ml) para obtener un sólido blanco (2,2 g, 63 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 8,62 (br. s, 3H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 1,64 (s, 6H).



Ácido (2R)-2-acetilamino-3-(1-metil-1-fenil-etilsulfanil)-propiónico.

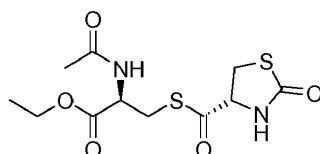
A una mezcla de clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-3-(1-metil-1-fenil-etilsulfanil)-propiónico (1,0 g, 3,63 mmol) en agua (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C se añadió hidróxido de sodio acuoso (2 M) a pH 10, después se añadió anhídrido acético (0,34 ml, 3,63 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



(2R)-2-acetamido-3-[(2-fenilpropan-2-il)sulfanil]propanamida.

A una solución de ácido (2R)-2-acetilamino-3-(1-metil-1-fenil-etilsulfanil)-propiónico (400 mg, 1,42 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (545 mg, 2,84 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (384 mg, 2,84 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió cloruro de amonio (152 mg, 2,84 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, tiempo después del cual se formó una solución. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (0,1 M, 50 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Este producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (12 g) por elución con acetato de etilo del 50 al 100 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco (145 mg, 36 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,21 (dt, J=6,0, 8,1 Hz, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,62 (d, J=4,1 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 281 (M+1)⁺.

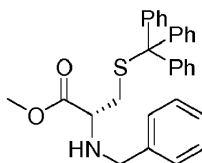
Síntesis de (2R)-2-acetamido-3-(2-oxo-1,3-tiazolidina-4-carbonilsulfanilo) propanoato de etilo (Pro-4047) (ejemplo de referencia)



A una solución de ácido L-2-oxotiazolidina-4-carboxílico (6,0 g, 40,8 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (9,03 g, 47,1 mmol) e hidrato de hidroxibenzotriazol (6,4 g, 47,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se

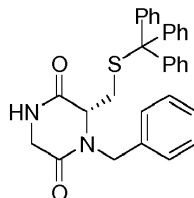
añadió éster etílico del ácido 2-acetilamino-3-mercapto-propiónico (6,0 g, 31,4 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, tiempo durante el cual se formó una solución. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (0,2 M, 300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Este producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (120 g) por elución con acetato de etilo del 30 al 100 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con acetato de etilo/hexanos (1:1, 100 ml), se filtró y se secó para obtener el producto como un sólido blanco (3,1 g, 31 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 6,33 - 6,20 (m, 2H), 4,87 (ddd, $J=4,7, 5,9, 7,5$ Hz, 1H), 4,43 (ddd, $J=1,8, 3,5, 8,5$ Hz, 1H), 4,22 (dq, $J=2,3, 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J=8,5, 11,4$ Hz, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 2,05 - 2,02 (m, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,31 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 321 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de (6R)-1-bencil-6-((sulfanilmetil)piperazina-2,5-diona (ejemplo de referencia)



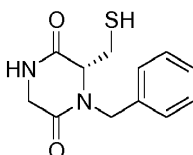
Éster metílico del ácido (2R)-2-bencilamino-3-tritilsulfanil-propiónico.

A una solución de éster metílico del ácido (2R)-2-amino-3-tritilsulfanilpropiónico (41 g, 109 mmol) en metanol (570 ml) se le añadió benzaldehído (13,3 ml, 131 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió borohidruro de sodio (8,25 g, 218 mmol) en porciones durante 20 minutos. Se completó una adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con agua (300 ml) y acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó nuevamente con agua (200 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (330 g) por elución con acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como un aceite incoloro (30,5 g, 60 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,44 - 7,37 (m, 6H), 7,31 - 7,17 (m, 14H), 3,69 - 3,62 (m, 4H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 2,50 (d, $J=6,4$ Hz, 2H).



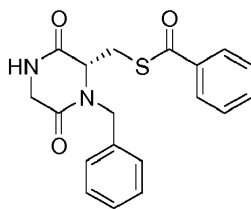
(6R)-1-bencil-6-[[trifenílmetil]sulfanil]metil]piperazina-2,5-diona.

A una solución de éster metílico del ácido (2R)-2-bencilamino-3-tritilsulfanil-propiónico (30,2 g, 64,6 mmol) y diisopropiletilamina (12,4 ml, 71 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 °C se añadió bromuro de bromoacetilo (6,2 ml, 71 mmol) en diclorometano (30 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (0,5 N, 400 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. A este producto bruto se le añadió una solución de amoníaco en metanol (7 M, 200 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se trituró vigorosamente con ácido clorhídrico acuoso (200 ml) durante 3 horas y se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó con cromatografía en gel de sílice (330 g) por elución con acetato de etilo 0 a 70 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como un sólido blanco (14,1 g, 44 % en dos etapas). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,42 - 7,37 (m, 6H), 7,33 - 7,21 (m, 12H), 7,02 (dd, $J=2,8, 6,6$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J=17,3$ Hz, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 3,20 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J=3,7, 12,5$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J=5,0, 12,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 493 ($M+1$) $^+$.



(6R)-1-bencil-6-(sulfanilmetil)piperazin-2,5-diona.

A una solución de (6R)-1-bencil-6-[(trifenilmetil)sulfanil]metil]piperazin-2,5-diona (13 g, 26,4 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) y diclorometano (200 ml) a 0 °C se añadió triisopropilsilano (21,6 ml, 106 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió heptano (100 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (120 g) por elución con acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido se trituró con acetato de etilo (50 ml) para obtener el producto como un sólido blanquecino (6,0 g, 90 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 - 7,26 (m, 5H), 6,63 (br. s., 1H), 5,20 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,43 (d, J=17,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 3H), 4,01 (d, J=2,9 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J=2,3, 10,2, 14,7 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J=4,1, 8,4, 14,8 Hz, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,41 (dd, J=8,4, 10,1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 251 (M+1)⁺.



Síntesis de (6R)-6-[(benzoilsulfanil)metil]-1-bencilpiperazin-2,5-diona (Pro-4011) (ejemplo de referencia)

A una solución agitada de (6R)-1-bencil-6-(sulfanilmetil)piperazin-2,5-diona (200 mg, 0,79 mmol) en piridina (3 ml) a 0 °C se añadió cloruro de benzoilo (0,23 ml, 1,98 mmol) gota a gota y cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con diclorometano (100 ml) se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y después con ácido clorhídrico acuoso (0,1 N, 40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice (20 g) por elución con acetato de etilo del 20 al 100 % en hexano. Las fracciones purificadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexanos (1:1, 10 ml) para obtener el producto como un sólido blanco (77 mg, 27 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 5,06 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 4,04 (dd, J=4,0, 5,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,55 (dd, J=3,8, 14,1 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H). MS (ESI) m/z 355 (M+1)⁺.

Ejemplo 2. Estudios in vitro

Captación de ¹⁴C por los compuestos de la invención

El objetivo de estos experimentos era determinar la captación de ¹⁴C-cistina.

Los experimentos se condujeron como sigue.

El tamizaje de los compuestos se realizó mediante el uso de un sistema de cultivo *in vitro* de células gliales humanas a partir de astrocitoma cerebral (1321N1). Las células se sembraron en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-D-lisina y laminina y se cultivaron en una solución salina equilibrada suplementada con suero de caballo inactivado por calor al 5 %, suero bovino fetal al 5 %, glucosa y glutamina 2 mM (total 21 mM). Los cultivos se mantuvieron en incubadoras de CO₂ al 5 % humidificadas a 37 °C durante 3-4 días antes de realizar los experimentos, en este momento los cultivos han formado una única capa confluyente. Para los experimentos, los cultivos se lavaron 3 veces en HEPES sin Na y solución salina equilibrada tamponada con HCO₃⁻. Después de 1 hora, se añaden los compuestos de prueba. Después de una incubación de tres horas, se añadió entonces ¹⁴C-cistina (0,025 mCi/ml) durante 20 minutos. Después de la exposición a la ¹⁴C-cistina, los cultivos se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con HEPES enfriada con hielo y se disolvieron en 250 µl de dodecil sulfato de sodio (0,1 %). Se extrajo una alícuota (200 µl) y se añadió al fluido de centelleo para el conteo. Los valores se normalizaron a la captación de ¹⁴C-cistina en controles no tratados en la misma placa experimental.

Liberación de ³H-glutamato por los compuestos de la invención

Este ensayo usa, además, el sistema de cultivo celular de células gliales humanas del astrocitoma cerebral (1321N1) descrito anteriormente. Inicialmente, las células se lavan con HBBSS y se añade ³H-glutamato (PerkinElmer: se diluye la solución madre 1 mCi/ml (30 µl + 500 µl de HBBSS) y se añaden 10 µl del radiomarcado diluido a cada pocillo). Después de una incubación de 1 hora para cargar las células con el glutamato marcado, las células se lavan nuevamente con HBBSS y se

añade el fármaco. A los 30, 90 y 180 minutos, se toman muestras de 50 µl de medio extracelular de cada pocillo y se mide mediante el uso de un contador de centelleo Beckman LS 6500.

Los resultados de la captación de ^{14}C -cistina y la liberación de ^3H -glutamato por los astrocitos tratados con diferentes concentraciones de Pro-2022, Pro-2023, Pro-4006, Pro-4011, Pro-4047, Pro-4051 y Pro-4051a, se presentan en las Figuras 1, 2 y 5-9, respectivamente, como un porcentaje del control no tratado. Solamente se obtuvieron los datos de captación de ^{14}C -cistina para Pro-2024 y Pro-3010. La concentración más eficaz de Pro 2022 para la captación de cistina radiomarcada fue de 300 µM, lo que sorprendentemente muestra un aumento de aproximadamente el 50 % por encima del control no tratado. Estos datos sugieren una interacción con el objetivo (Sistema xc-) aunque de manera inesperada. La concentración más eficaz de Pro-2022 para la liberación de glutamato fue de 100 µM a las 3 horas de incubación, que produjo un aumento de aproximadamente el 60 %. La concentración más eficaz de Pro-2023 para la captación de cistina radiomarcada fue de 1000 µM, que produjo una disminución de aproximadamente el 45 % en la captación de ^{14}C -cistina lo que demuestra la inhibición de la captación de ^{14}C -cistina por un proceso no limitado a un sustrato alternativo, un inhibidor del antiportador de cistina-glutamato y un profármaco eficaz. La concentración más eficaz de Pro-2023 para la liberación de glutamato fue de 300 µM, que produjo un aumento de aproximadamente el 135 % a las 3 horas, lo que prueba que la captación de ^{14}C -cistina se inhibe por la competencia directa de Pro-2023. La concentración más eficaz de Pro-2024 para la captación de cistina radiomarcada fue de 100 µM, que sorprendentemente mostró un aumento. Las concentraciones de 300 y 1000 µM produjeron una inhibición de la captación de cistina radiomarcada de aproximadamente 30 % y 35 %, respectivamente. La concentración más eficaz de Pro-3010 fue 1000 µM, que produjo una disminución de aproximadamente el 75 % en la captación de cistina radiomarcada. La concentración más eficaz de Pro-4006 fue 30 µM, que produjo una disminución de aproximadamente el 45 % en la captación de ^{14}C -cistina con un correspondiente aumento del 35 % en la liberación de ^3H -glutamato a los 30 minutos. Basado en estudios de solubilidad anteriores con análogos relacionados, se postula que la dosis de 1000 µM está probablemente fuera de solución; no obstante, hemos incluido esta alta concentración de Pro-4006 en el conjunto de datos actual. La concentración más eficaz de Pro-4011 fue 100 µM, que sorprendentemente produjo un aumento de aproximadamente el 75 % en la captación de ^{14}C -cistina con un correspondiente aumento del 75 % en la liberación de ^3H -glutamato a las 3 horas. Los puntos de datos de 300 y 1000 µM pueden ser aberrantes debido a la aparición de precipitados en los medios de ensayo que sugieren que el compuesto no estaba en solución. Pro-4047 produjo una disminución aproximada del 20-60 % en la captación de ^{14}C -cistina lo que demuestra una disminución dependiente de la dosis. La concentración más eficaz de Pro 4047 para la liberación de glutamato fue de 100 µM, que produjo un aumento de aproximadamente el 40 % a las 3 horas. La concentración más eficaz de Pro-4051 fue de 100 µM, que produjo una disminución de aproximadamente el 28 % en la captación de ^{14}C -cistina. Este gráfico representa un promedio de tres experimentos realizados. Pro-4051 no está en solución por encima de 316 µM de acuerdo con los datos de solubilidad. La concentración más eficaz de Pro-4051 para la liberación de ^3H -glutamato fue de 300 µM, que produjo un aumento de aproximadamente el 100 % a las 3 horas. Pro-4051a no produjo una inhibición sustancial de la captación de ^{14}C -cistina. Esto es probablemente debido a que la incubación de 3 horas no cae dentro de la ventana de eficacia para este compuesto. La concentración más eficaz de Pro-4051a para la liberación de ^3H -glutamato fue de 1000 µM, que produjo un aumento de aproximadamente el 180 % a los 30 minutos.

Experimentos de tiol in vitro

Para resolver además por qué proceso se produce la inhibición de la captación de ^{14}C -cistina, se determinaron los niveles intracelulares de cisteína.

El experimento se llevó a cabo de la siguiente manera.

Se prepararon cultivos mixtos de células corticales que contenían células gliales y neuronales de ratones fetales (15-16 días de gestación) como se describió previamente. (Lobner D, Comparison of the LDH and MTT assays for quantifying cell death: validity for neuronal apoptosis?, J Neurosci Methods, 2000, Mar. 15, 96(2), 147-152). Las células corticales disociadas se sembraron en placas de 24 pocillos recubiertas con poli-D-lisina y laminina en medio esencial mínimo de Eagles (MEM, sales de Earle, suministradas sin glutamina) suplementado con suero de caballo inactivado por calor al 5 %, suero fetal bovino al 5 %, glucosa y glutamina 2 mM (total 21 mM). Los cultivos se mantuvieron en incubadoras de CO_2 al 5 % humidificadas a 37 °C. Los ratones se manejaron de acuerdo con un protocolo aprobado por nuestro comité institucional de cuidado de animales y de conformidad con la política del servicio de salud pública sobre el cuidado humanitario y el uso de animales de laboratorio.

Cultivos mixtos de células corticales, de 14 días *in vitro* (esto permite que se forme una capa confluyente de astrocitos y que las neuronas generen una red compleja de axones y dendritas), se lavaron en una solución salina tamponada con bicarbonato. Después de 1 hora, se añadieron 3, 10, 30, 100 µM de Pro-4047 o Pro-4051 y las células se incubaron durante 30 o 90 minutos, después de lo cual las células se lavaron a fondo y se añadió lo recolectado en 250 µl de fase móvil acuosa (ácido cítrico 50 mM, ácido octanosulfónico 10 mM, pH 2.8), después de 10 minutos a 37 °C, las células se rasparon de las placas y se transfirieron a tubos de 1,5 ml para su análisis.

A continuación, las muestras se sonicaron con un Fisher Scientific 60 Sonic Dismembrator. Una fracción de este homogeneizado se analizó con el método BCA de Pierce (ácido bicinconínico) para determinar la concentración de proteínas. La otra fracción se filtró mediante el uso de un punto de corte de peso molecular de 3 K, filtros de proteína para centrifuga de polietersulfona, y se analizó para determinar el contenido de tiol mediante el uso de HPLC (columna ALF-115, 150 x 1,0 mm, 3 µm C18 [el análisis de Pro-2023 usó una Phenomenex Kinetex 2,6 µm, C18, 100 Å, 150 x 2,1 mm y el análisis de Pro-4047 usó una Phenomenex Kinetex XB, C18, 100 Å, 2,6 µm, 150 x 4,4 mm]; fase móvil: ácido cítrico 50 mM, ácido octanosulfónico 10 mM, acetonitrilo al 2 %, pH 2,8, tasa de flujo de 50 µl/min [el análisis de Pro-2023 usó una tasa de flujo de 100 µl/min y el análisis de Pro-4047 usó acetonitrilo al 1 % y tasa de flujo de 0,4 ml/min] con detección electroquímica (Decade II, electrodo de trabajo Au, Flex Cell HyREF, 0,55 V, Antec Leyden, Países Bajos [el análisis Pro-4047 usó un electrodo de trabajo Magic Diamond y 1,8 V]).

Cuando se inició el ensayo intracelular de tiol, todos los datos se normalizaron con respecto a la concentración de proteínas. Sin embargo, el método de proteína no produjo resultados consistentes en las muestras control, por lo que se abandonó ese método de normalización. Los datos presentados en la presente descripción representan las concentraciones de cisteína primarias en las muestras recogidas. Los resultados demuestran que la administración de Pro-2023 a 100 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,16 µM a los 30 minutos (aproximadamente 1,6 veces la del control; Figura 10). Pro-4006 a 10 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,07 µM a los 30 minutos (aproximadamente 3,5 veces la del control; Figura 11). Pro-4011 a 10 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,138 µM a los 30 minutos (aproximadamente 1,16 veces la del control; Figura 12). Pro-4047 a 300 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,74 µM a los 90 minutos (aproximadamente 4,9 veces la del control; Figura 13). La Figura 14 demuestra que la administración de Pro-4051 a 100 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,36 µM a los 90 minutos (aproximadamente 4 veces la del control). Finalmente, la Figura 15 demuestra que la administración de Pro-4051a a 100 µM aumenta la concentración de cisteína intracelular a 0,21 µM a los 30 minutos (aproximadamente 3 veces la del control). Estos resultados demuestran que Pro-2023, Pro-4006, Pro-4011, Pro-4047, Pro-4051 y Pro-4051a se escindieron eficazmente, lo que produjo un aumento de la cisteína intracelular. Por lo tanto, basado en los 3 experimentos *in vitro*, es evidente que Pro-2023, Pro-4006, Pro-4011, Pro-4047, Pro-4051 y Pro-4051a se comportan como profármacos de cisteína eficaces.

Ejemplo 4. Estudios *in vivo*

Experimento de inhibición prepulso

El objetivo de este experimento fue demostrar la eficacia de los compuestos de prueba en un modelo animal predictivo de esquizofrenia.

El experimento se llevó a cabo de la siguiente manera.

Las ratas se colocaron en una plataforma en una cámara de atenuación de sonido (10,875"x14"x19,5"; Hamilton Kinder, CA) que descansaba sobre una placa de detección de movimiento. Durante todas las sesiones, el ruido de fondo se mantuvo constante a 60 dB. Se realizó una sesión de emparejamiento para determinar la magnitud de la respuesta promedio de sobresalto para cada rata. Esta sesión consistió en un período de habituación de cinco minutos seguido de 20 ensayos; 17 ensayos incluyeron la presentación de un único estímulo auditivo (estímulo de pulso; 50 dB por encima del ruido de fondo) y tres ensayos en los que se presentó un estímulo prepulso (12 db por encima del fondo) 100 ms antes del estímulo auditivo de pulso. A continuación, se asignaron ratas a los diversos grupos de tratamiento para que la magnitud de la respuesta de sobresalto fuera equivalente en todos los grupos. Dos días después, se llevó a cabo una sesión de prueba para evaluar la activación sensoriomotora. Una hora antes de la prueba, las ratas recibieron un profármaco (0-100 mg/kg, P.O.) y 55 minutos después maleato de MK-801 agudo (0,1 mg/kg, SC). La sesión de prueba consistió en un período de habituación de cinco minutos, después del cual las ratas recibieron 58 ensayos discretos; 26 ensayos durante los cuales el estímulo de pulso (50 db por encima del fondo) se presentó solo, ocho ensayos en los que el estímulo de pulso se precedió por un estímulo prepulso (5, 10 o 15 db por encima del fondo) y ocho ensayos de fondo sin pulso (Sin estímulo; solo ruido de fondo). Los primeros seis ensayos de solo pulso no se incluyeron en el estímulo de sobresalto promedio para lograr un nivel relativamente estable de reactividad de sobresalto. Todas las respuestas de sobresalto se normalizaron con respecto al control con vehículo, y el por ciento de inhibición prepulso se determinó como 100-(respuesta de sobresalto prepulso promedio/estímulo de sobresalto promedio solo)*100.

La Figura 16 representa la inhibición prepulso promedio para Pro-2023. Como lo demuestra el gráfico de barras, a la concentración de 10 mg/kg, el % de inhibición prepulso fue de aproximadamente el 30 % en contraste con aproximadamente el 16 % para el grupo control que recibió tanto MK-801 como vehículo. Consistente con curvas de dosis-respuesta similares en este ensayo (lo que incluye la clozapina), el compuesto produce una respuesta de dosis en forma de U invertida a concentraciones más altas. Estos datos, que son consistentes con los efectos de los neurolépticos de uso clínico, sugieren una actividad similar a antipsicóticos en el modelo de esquizofrenia en roedores.

La Figura 17 representa la inhibición prepulso promedio para Pro-4047. Como lo demuestra el gráfico de barras, a una concentración de 3 mg/kg, el % de inhibición prepulso fue de aproximadamente el 23 % en contraste con aproximadamente el 16 % para el grupo control que recibió tanto MK-801 como vehículo. La falta general de eficacia en este modelo, a pesar de la actividad en los ensayos basados en células primarios, se debe probablemente a los parámetros farmacocinéticos que son de manera que la ventana terapéutica se perdió con el único punto temporal probado. Adicionalmente, esto podría deberse al intervalo de dosis probado donde dosis más altas (por ejemplo, 30 o 60 mg/kg) podrían haber producido un efecto.

La Figura 18 demuestra los resultados del experimento para Pro-4051. Como lo demuestra la barra, a una concentración de 10 mg/kg, el % de inhibición prepulso fue de aproximadamente 46 %, en comparación con aproximadamente el 16 % para el grupo control que recibió tanto MK-801 como vehículo.

Estos resultados significan que este compuesto mejora significativamente el déficit en la inhibición prepulso inducido por MK-801 similar a esquizofrenia.

Laberinto en cruz elevado

El objetivo de este experimento fue demostrar la capacidad de los compuestos de prueba para penetrar en el CNS.

El experimento se llevó a cabo de la siguiente manera.

Las ratas se analizaron en un laberinto en cruz elevado estándar; las pruebas se realizaron en una habitación débilmente iluminada mediante el uso de solo dos luces montadas sobre el laberinto. Se permitió a los animales habituarse a la habitación durante al menos una hora antes del tratamiento. Una hora antes de la prueba, las ratas recibieron un compuesto de la presente invención (0-30 mg/kg, P.O.). Para la prueba, la rata se colocó en el laberinto en cruz elevado durante cinco minutos, y se alternó la posición inicial entre frente a un brazo abierto y frente a un brazo cerrado. La sesión se grabó y un observador ciego al tratamiento registró el número de exploraciones, entradas y tiempo pasado en el brazo abierto. Las exploraciones se definieron como que la rata coloca dos patas en un brazo abierto sin entrar completamente en dicho brazo. Las entradas se definieron como que la rata coloca las cuatro patas en un brazo abierto. El tiempo de entrada en el brazo abierto se registró desde el momento en que la rata colocó las cuatro patas en el brazo abierto hasta que dos de las patas de las ratas entraron en el cuadrado abierto.

Después de la administración de un compuesto de la presente invención, la rata aumentó la cantidad de tiempo que pasó en los brazos abiertos del laberinto, lo que demuestra una ansiedad reducida y un alivio eficaz de los síntomas asociados con la esquizofrenia. Específicamente, como se ve en la Figura 19, las ratas tratadas con 10 o 30 mg/kg, PO (por vía oral) de Pro-2023 pasaron alrededor de 27 segundos en los brazos abiertos. Esto representa un aumento del tiempo pasado en el brazo abierto de aproximadamente el 100 %. Como se ve en la Figura 20, las ratas tratadas con 10 mg/kg, PO (por vía oral) de Pro-4047 pasaron alrededor de 22 segundos en los brazos abiertos, lo que no es un aumento significativo por encima del control. Esto podría deberse a que los parámetros farmacocinéticos son de manera que se perdió la ventana terapéutica con el único punto temporal probado. Además, esto podría deberse al intervalo de dosis probado, que pueden ser dosis por debajo del umbral o que el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para alcanzar significación estadística. Como se ve en la Figura 21, las ratas tratadas con 10 mg/kg, PO (por vía oral) de Pro-4051 pasaron alrededor de 48 segundos en los brazos abiertos o aproximadamente un aumento del 150 % por encima del control. Como se ve en la Figura 22, las ratas tratadas con 10 mg/kg, PO (por vía oral) de Pro-4051 pasaron alrededor de 22 segundos en los brazos abiertos, lo que no es un aumento significativo por encima del control. Por lo tanto, Pro-2023 y Pro-4051 demuestran la capacidad de aliviar los síntomas asociados con la esquizofrenia *in vivo*.

Niveles cerebrales de NAC y glutatión tras la administración oral

El objetivo de este experimento fue demostrar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de prueba en el cerebro de ratones C57BL/6.

El experimento se llevó a cabo de la siguiente manera.

Un compuesto de la invención se administró por vía oral a ratones C57BL/6 a 10 o 100 mg/kg. Se recolectaron muestras de cerebro a las 0,25, 0,50, 1, 2 y 4 horas después de la administración oral. Los niveles de NAC y glutatión se cuantificaron en las muestras de cerebro mediante el uso de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS).

La Figura 23 representa los niveles de NAC encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-2023. A las 0,5 horas, la administración oral de 100 mg/kg de Pro-2023 provocó que se hallara NAC en el cerebro a aproximadamente 2000 pmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 1,25 veces la del vehículo (aproximadamente 1600 pmol/g). Sorprendentemente, a la 1 hora, el NAC permanecía en el cerebro a aproximadamente 1900 pmol/g, mientras que el control

volvió a caer a aproximadamente 1400 pmol/g. Este resultado representa una diferencia de 1,35 veces entre la NAC y el control.

5 La Figura 24 representa los niveles de NAC encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-2024. A las 1,0 horas, la administración oral de 100 mg/kg de Pro-2024 provocó que se hallara NAC en el cerebro a aproximadamente 1800 pmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 1,29 veces la del vehículo (aproximadamente 1400 pmol/g).

10 La Figura 25 representa los niveles de NAC encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-4051. A las 0,25 horas, la administración oral de Pro-4051 provocó que se hallara NAC en el cerebro a aproximadamente 4500 pmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 6 veces la del vehículo (aproximadamente 750 pmol/g). Sorprendentemente, en el mismo punto temporal, la administración oral de Pro-4051 provocó que se hallara NAC en el cerebro aproximadamente 3 veces más que la administración oral del propio NAC (aproximadamente 1500 pmol/g).

15 La Figura 26 representa los niveles de glutatión encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-2023. Se sabe que la NAC eleva los niveles intracelulares de glutatión. A las 4 horas, la administración oral de 100 mg/kg de Pro-2023 provocó que se hallara glutatión en el cerebro a aproximadamente 200 nmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 2 veces la del vehículo (aproximadamente 95 nmol/g).

20 La Figura 27 representa los niveles de glutatión encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-2024. A las 4,0 horas, la administración oral de 10 mg/kg de Pro-2024 provocó que el glutatión se produjera en el cerebro a aproximadamente 190 nmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 2 veces más que el vehículo (aproximadamente 95 nmol/g).

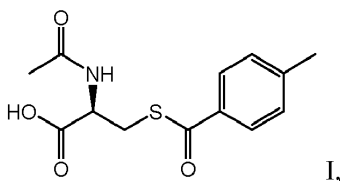
25 La Figura 28 representa los niveles de glutatión encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-3010. A las 4,0 horas, la administración oral de 100 mg/kg de Pro-3010 provocó que se hallara glutatión en el cerebro a aproximadamente 195 nmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 2 veces más que el vehículo (aproximadamente 95 nmol/g).

30 La Figura 29 representa los niveles de glutatión encontrados en el cerebro después de la administración oral de Pro-4051. A las 4,0 horas, la administración oral de 100 mg/kg de Pro-4051 provocó que se hallara glutatión en el cerebro a aproximadamente 1960 nmol/g de tejido cerebral o aproximadamente 1,05 veces la del vehículo (aproximadamente 1870 nmol/g).

35 Estos resultados demuestran que la administración oral de Pro-2023 o Pro-4051 y posiblemente Pro-2024 puede elevar de manera más eficaz los niveles de NAC en el cerebro que la propia administración oral de NAC y, por lo tanto, pueden ser más eficaces que la NAC para el tratamiento de enfermedades del CNS, tales como la esquizofrenia, que actualmente responden a grandes dosis de NAC. Además, estos compuestos, junto con Pro-3010, han demostrado la capacidad de aumentar el glutatión en el cerebro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador aceptable farmacéuticamente.
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de trastornos o afecciones del sistema nervioso central (CNS).
4. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 3 en donde la afección del CNS es la drogadicción.
5. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde el trastorno del CNS se selecciona del grupo que consiste en adrenoleucodistrofia, síndrome de Leigh, enfermedad de Alper, MELAS, enfermedad de Huntington, tricotilomanía, trastorno neurocognoscitivo asociado al VIH, encefalopatía hipóxico-isquémica y esquizofrenia.
6. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde el trastorno del CNS es la esquizofrenia.
7. El compuesto para su uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde el trastorno del CNS es la tricotilomanía.
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con el estrés oxidativo.
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la señalización anormal de glutamato.
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad antiportador de cistina-glutamato deteriorada.
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con niveles disminuidos de glutatión.

Fig. 1

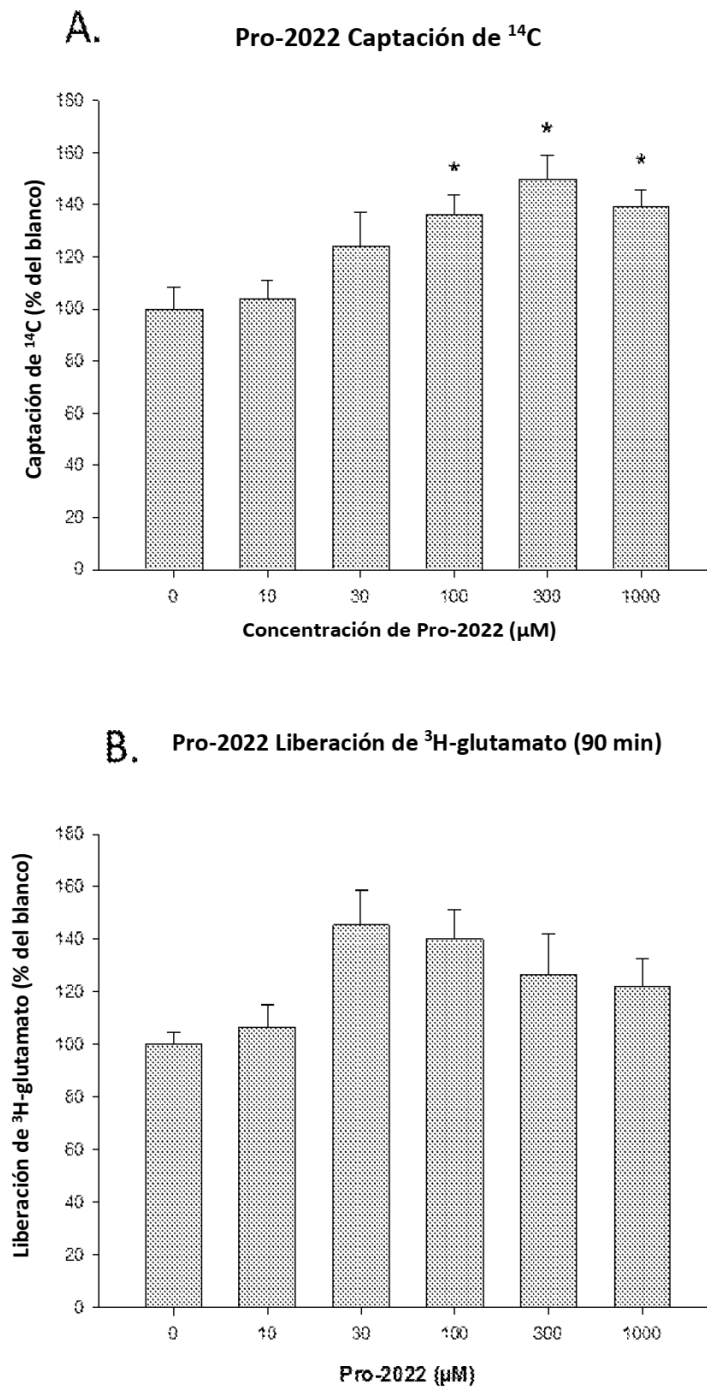
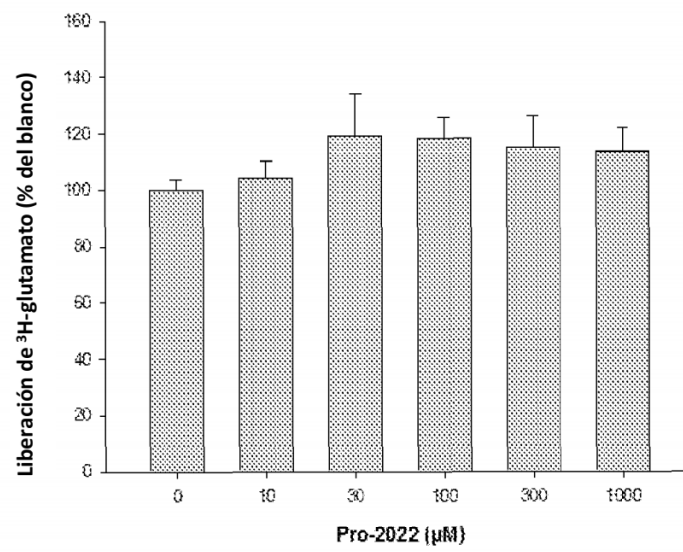


Fig. 1 (cont.)

C. Pro-2022 Liberación de ^3H -glutamato (30 min)



D. Pro-2022 Liberación de ^3H -glutamato (3 horas)

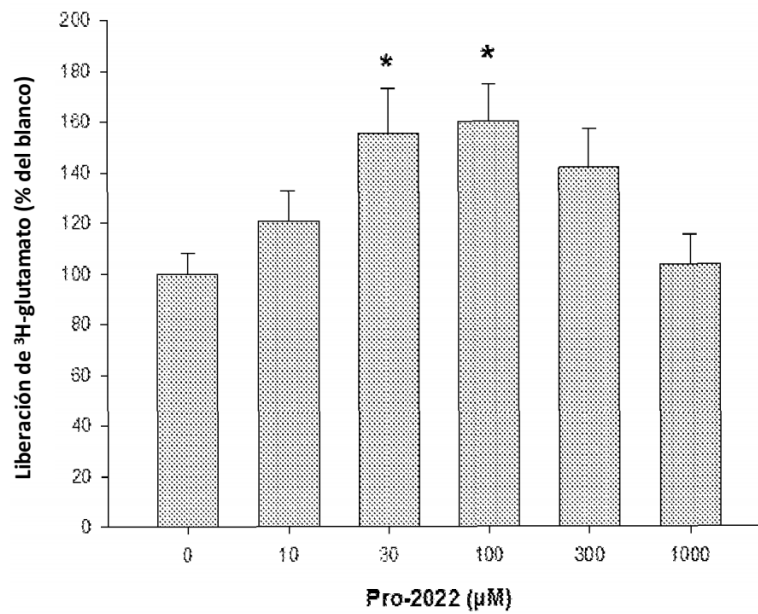


Fig. 2

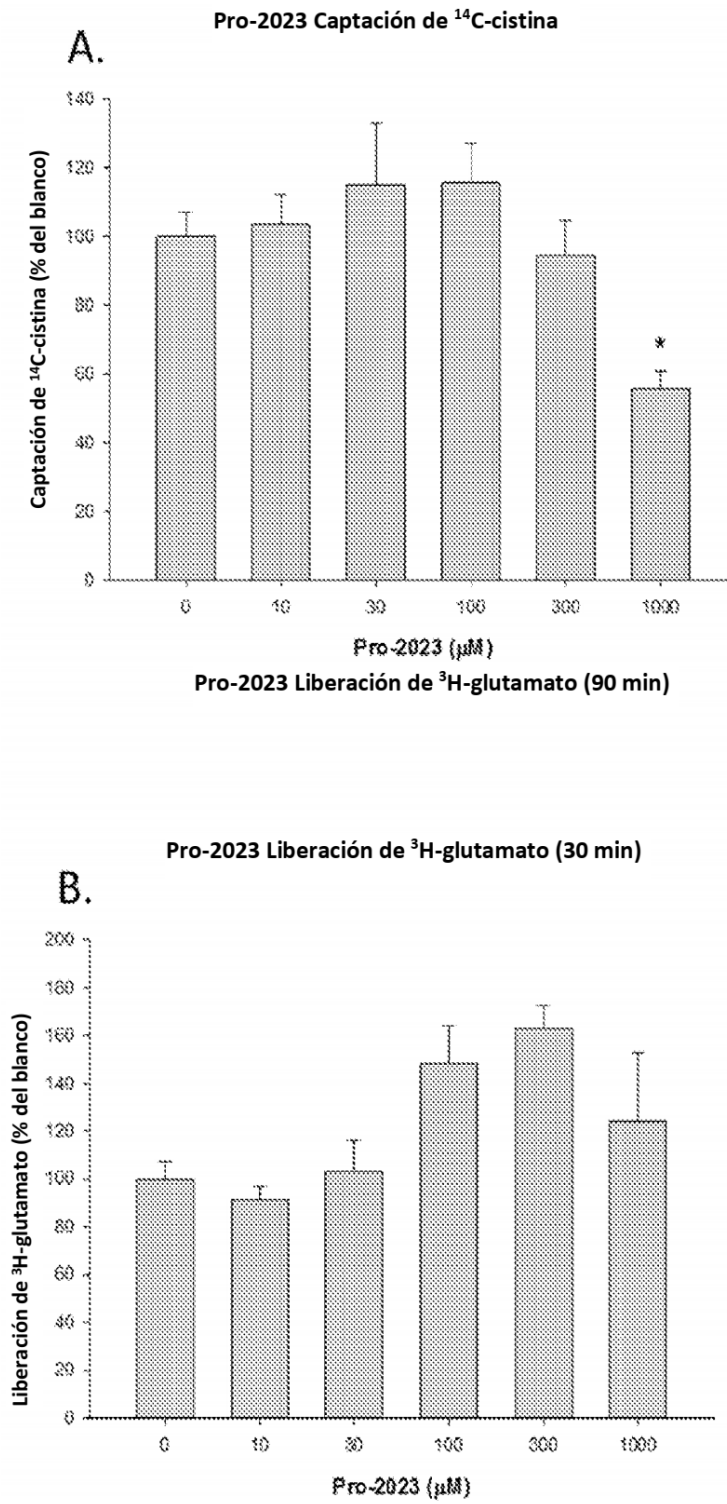


Fig. 2 (cont.)

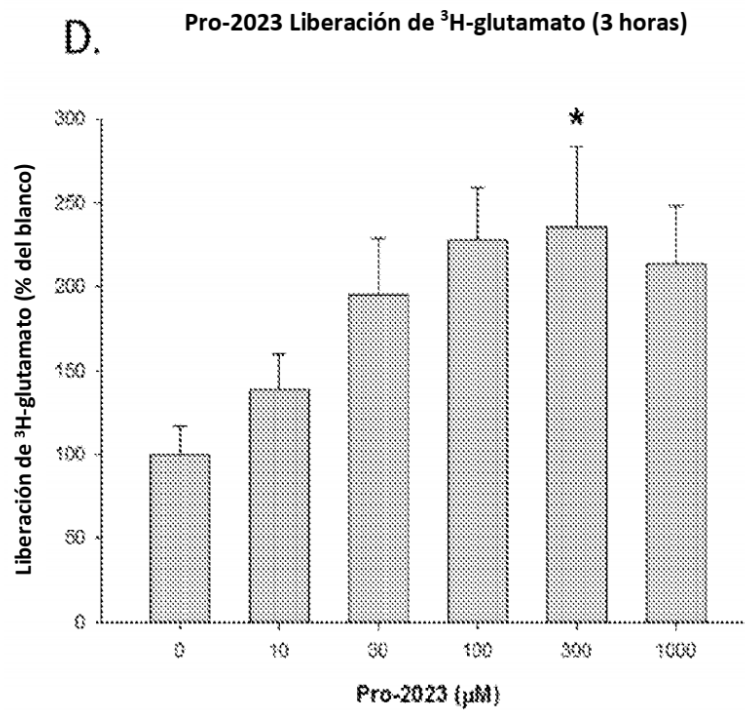
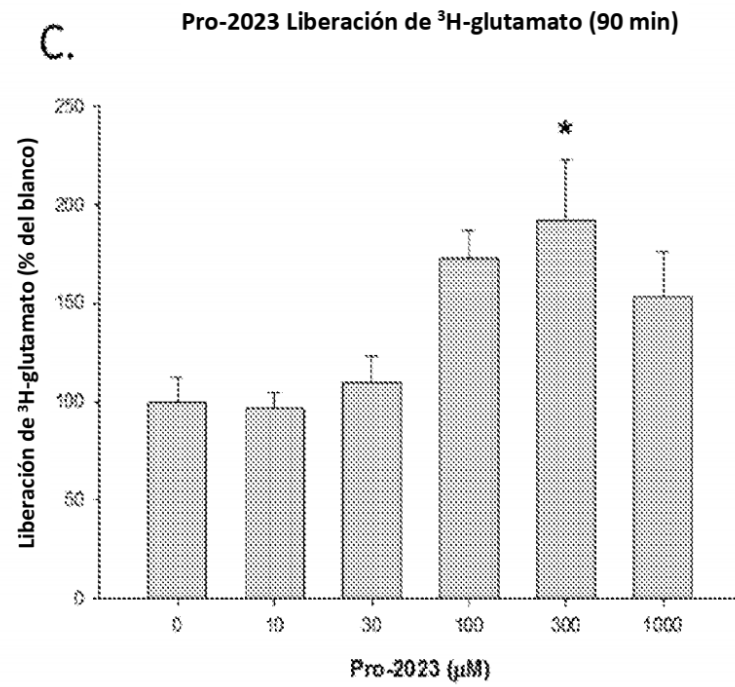


Fig. 3

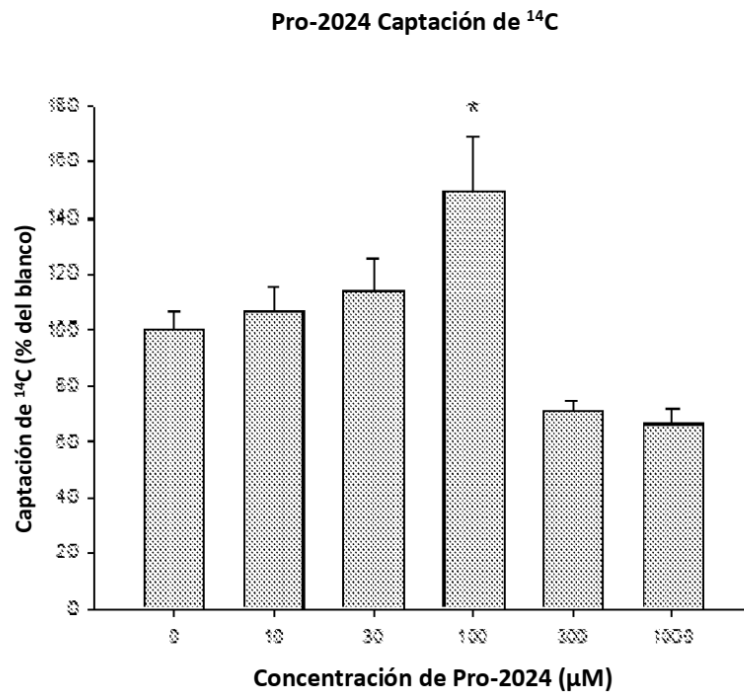


Fig. 4

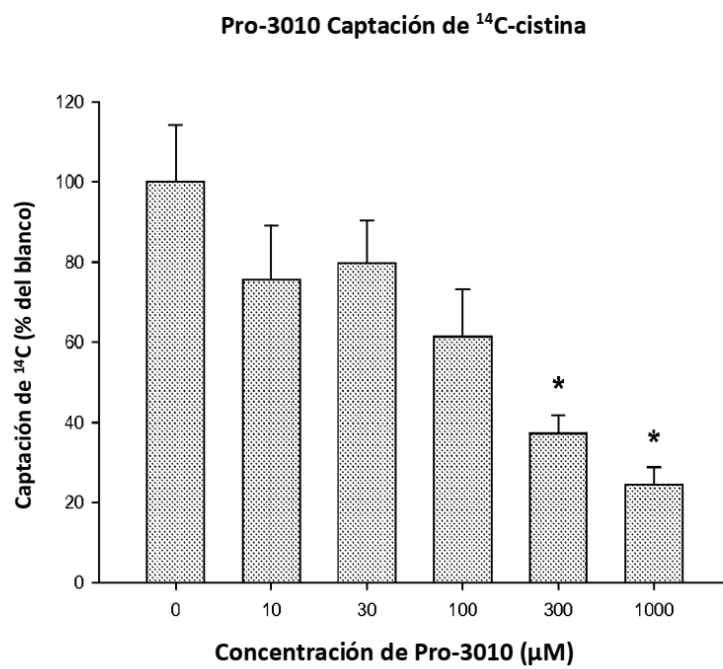


Fig 5.

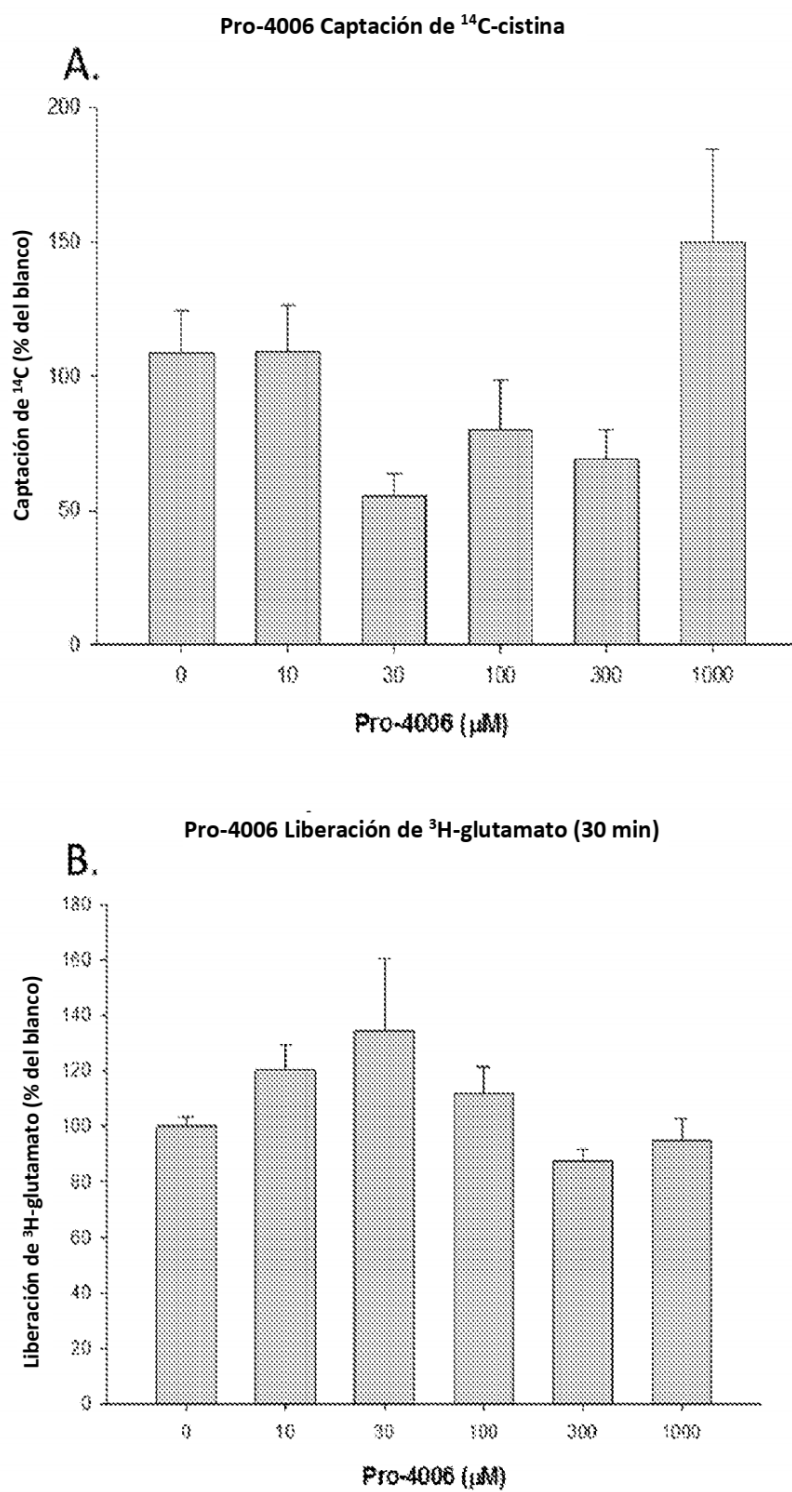


Fig 5. (cont.)

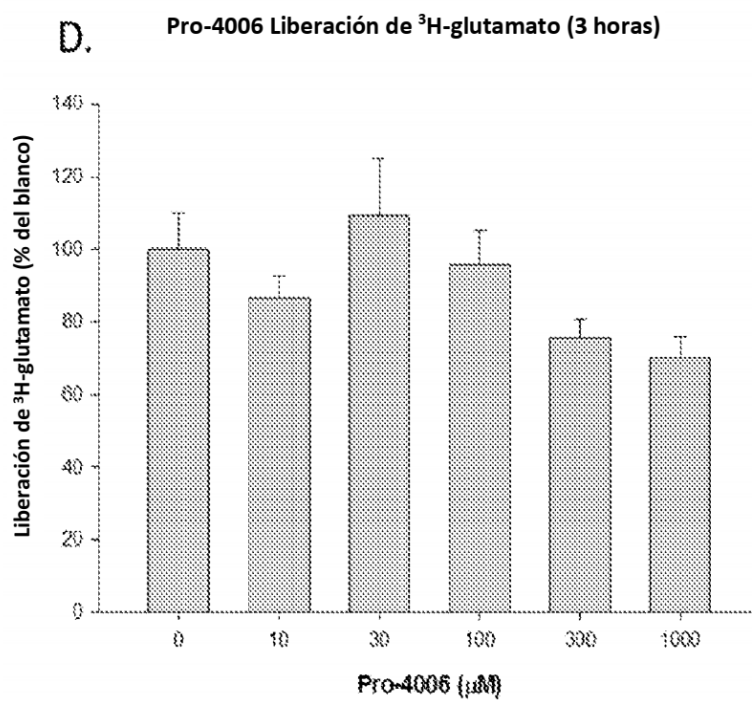
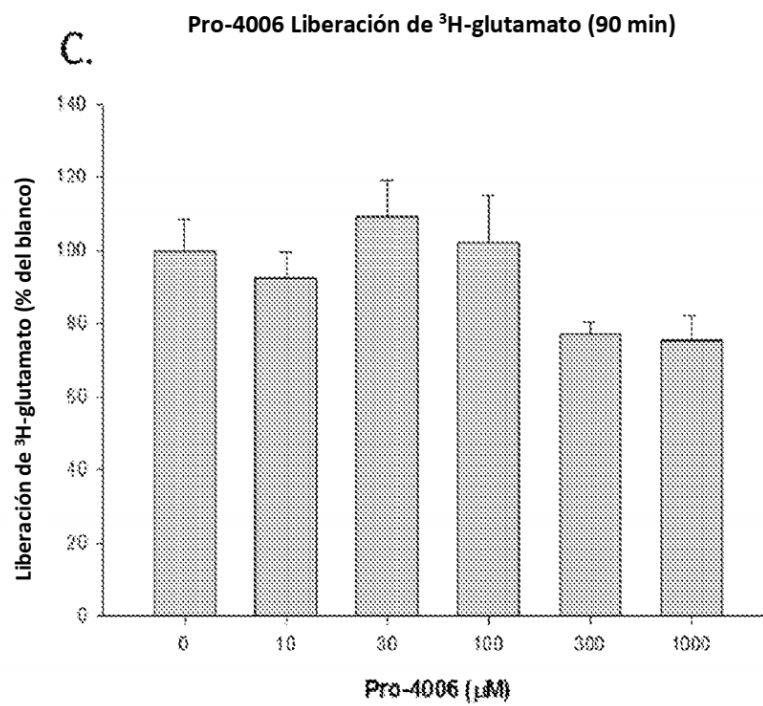


Fig. 6

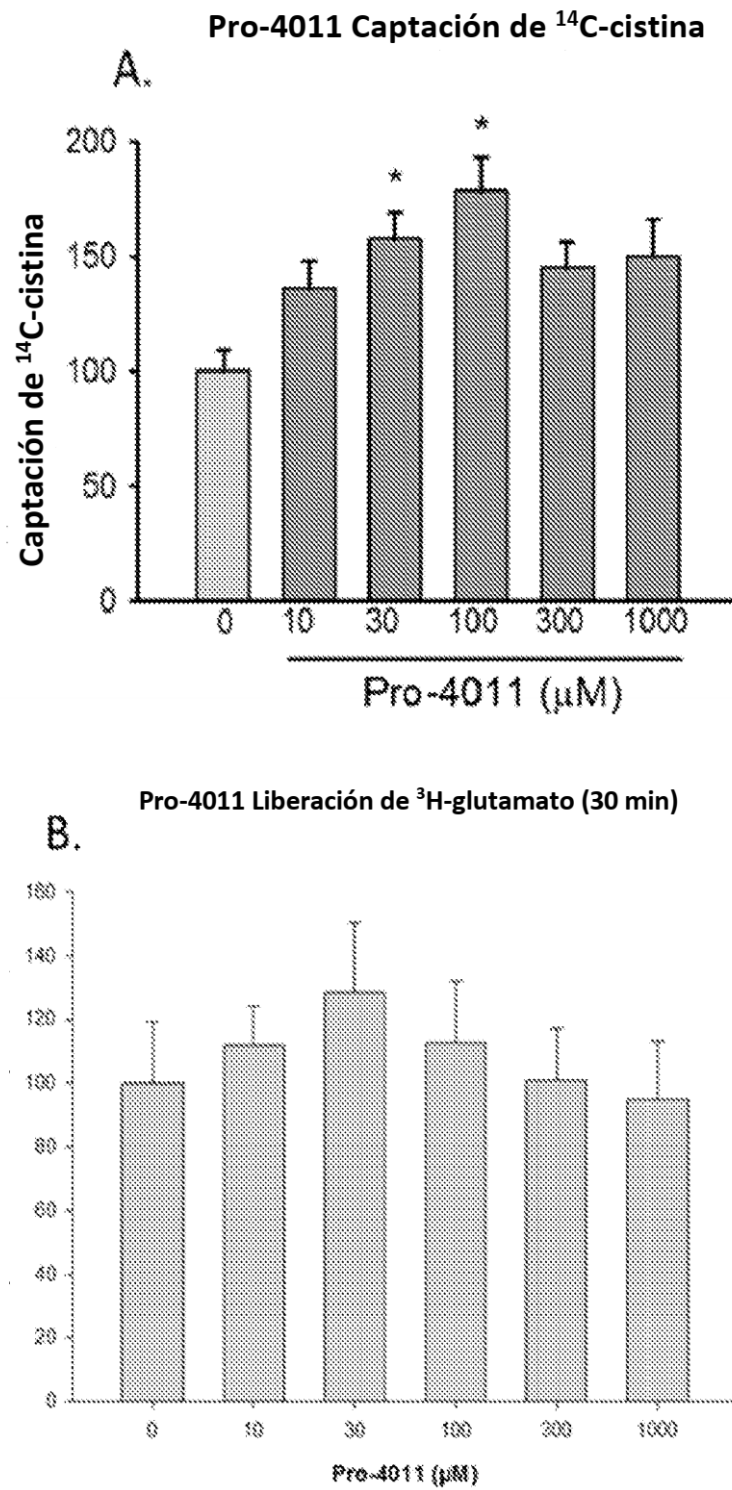


Fig. 6 (cont.)

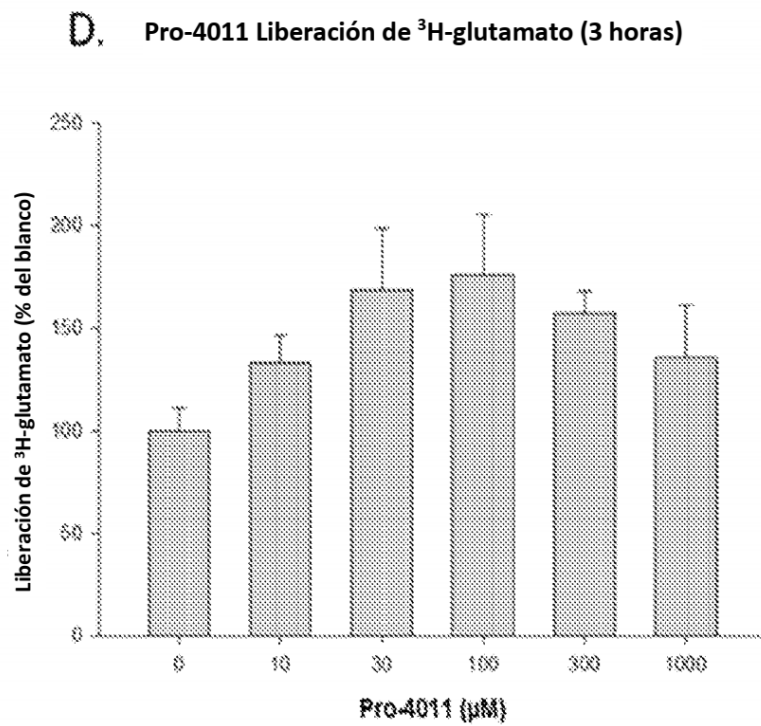
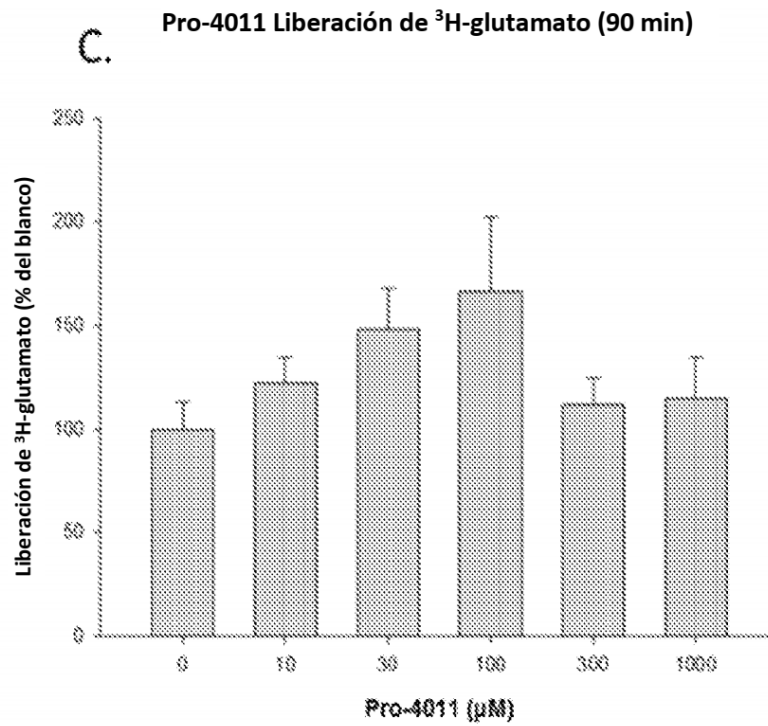


Fig. 7

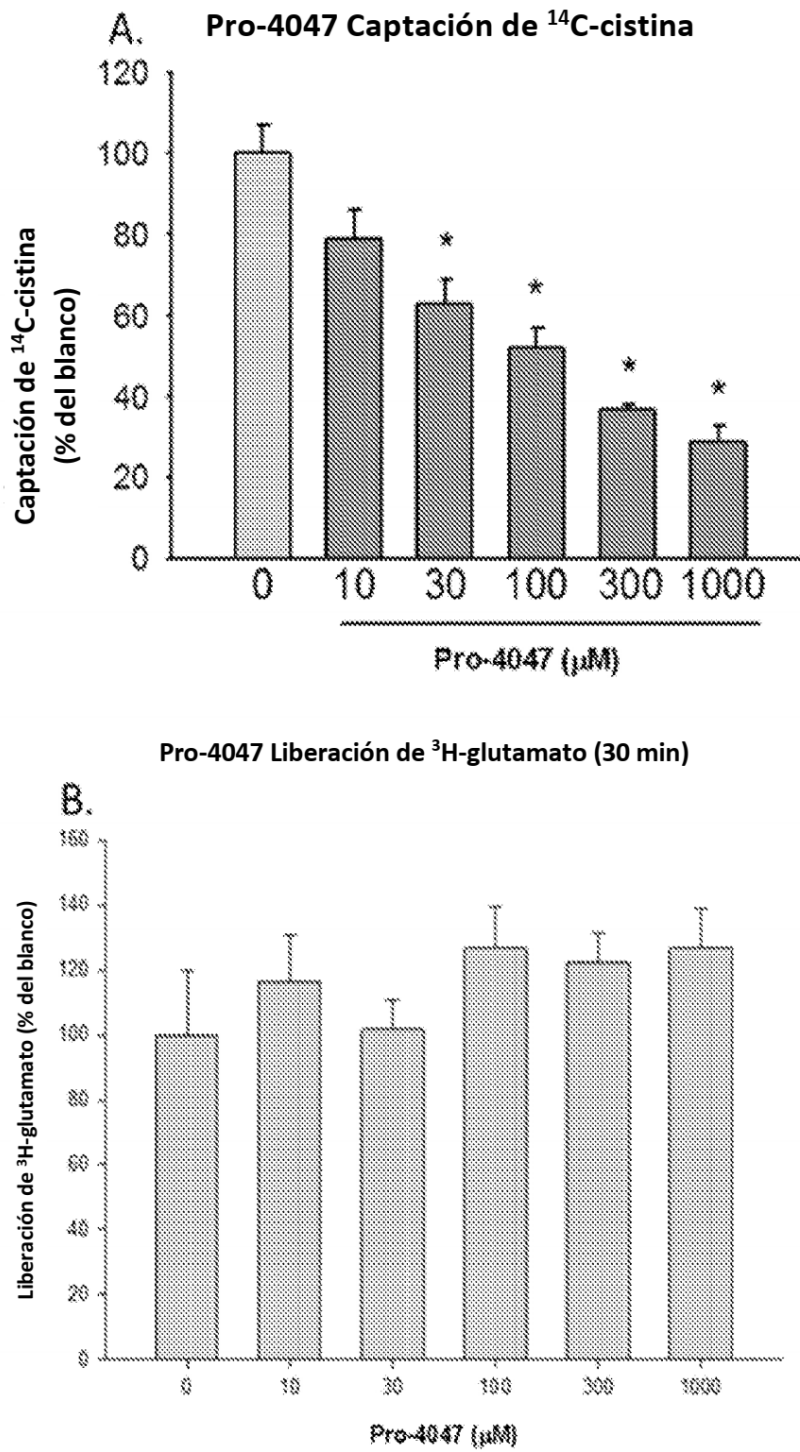
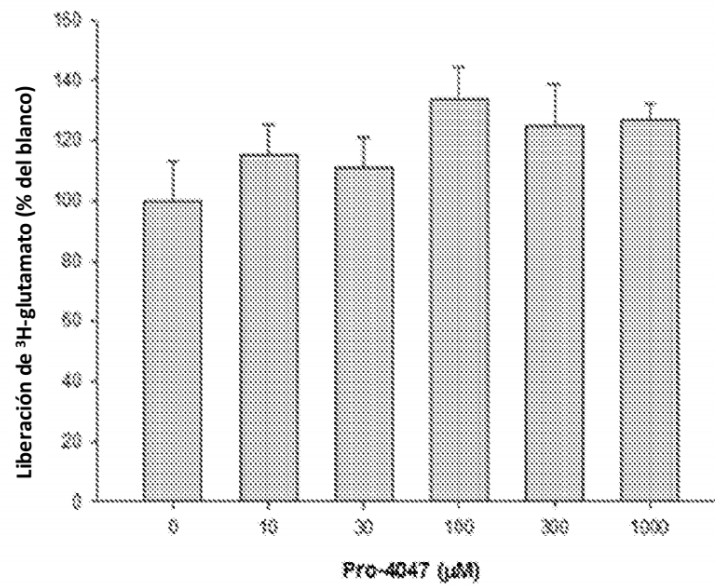


Fig. 7 (cont.)

C. Pro-4047 Liberación de ^3H -glutamato (90 min)



D. Pro-4047 Liberación de ^3H -glutamato (3 horas)

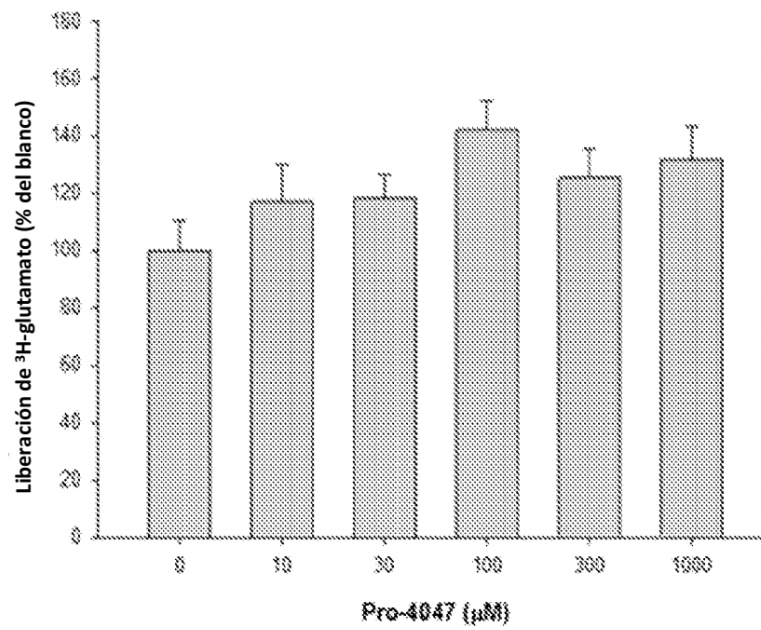


Fig. 8

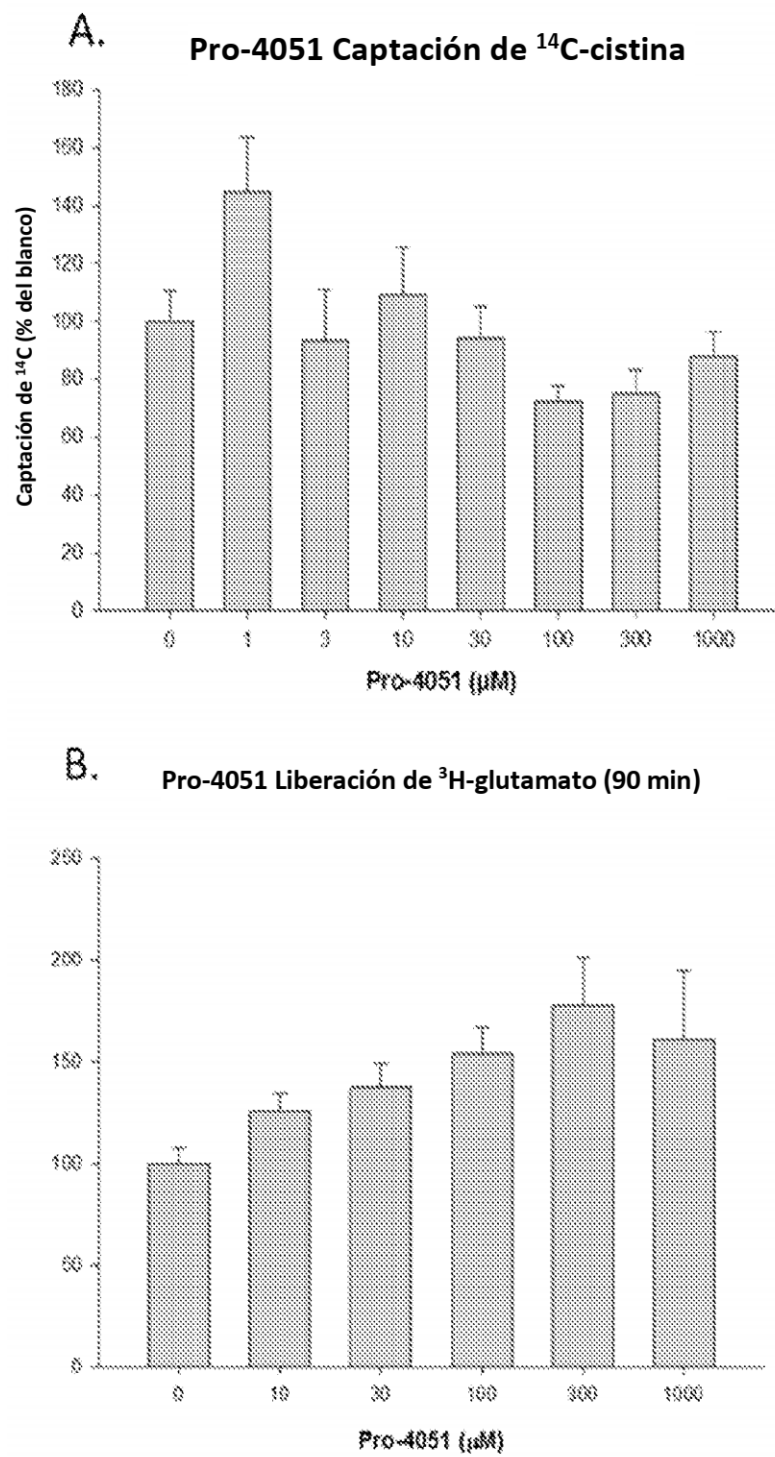


Fig. 9

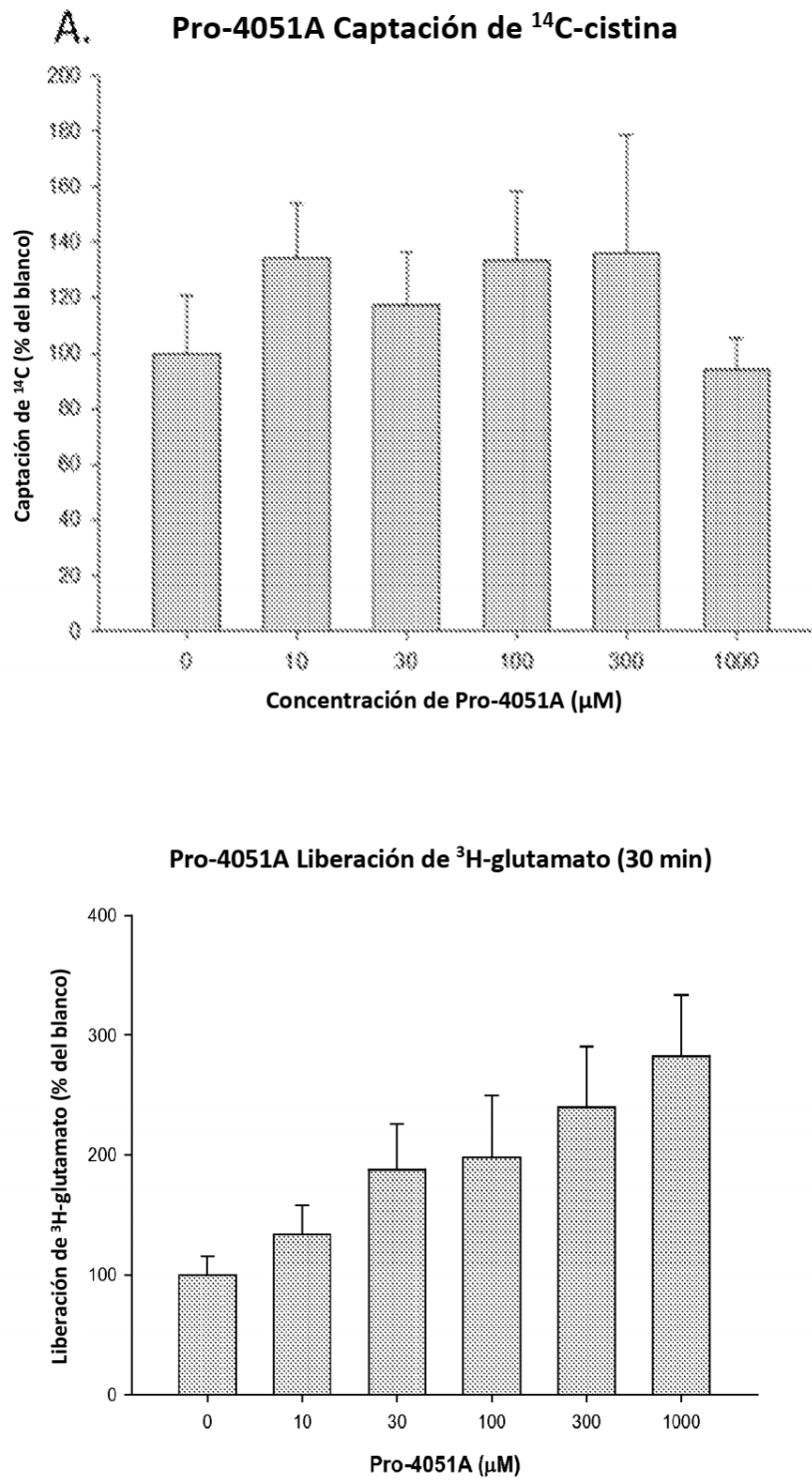


Fig. 9 (cont.)

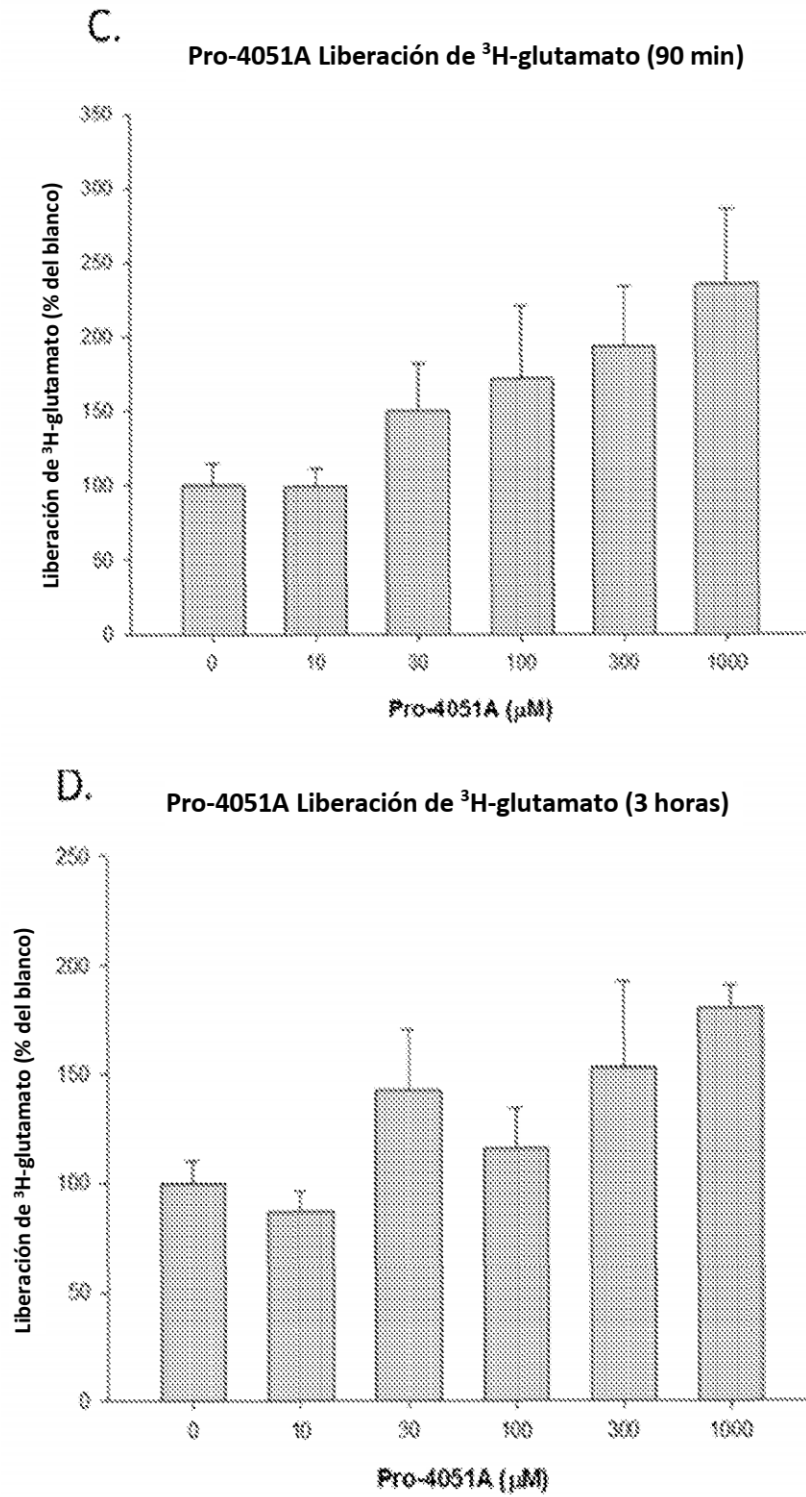


Fig. 10

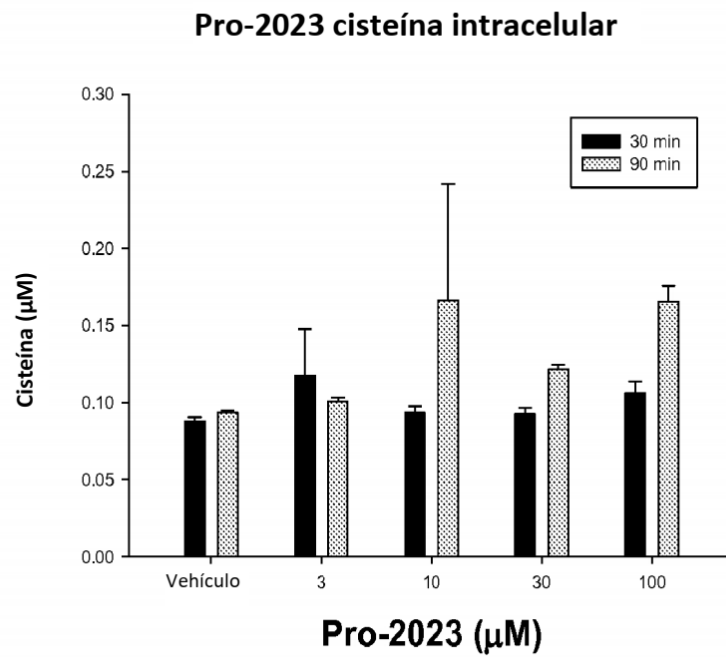


Fig. 11

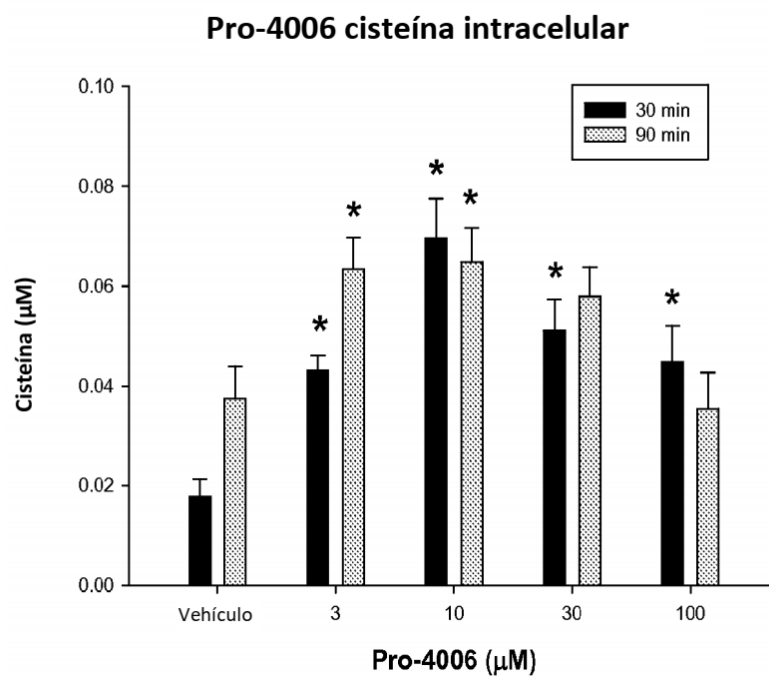


Fig. 12

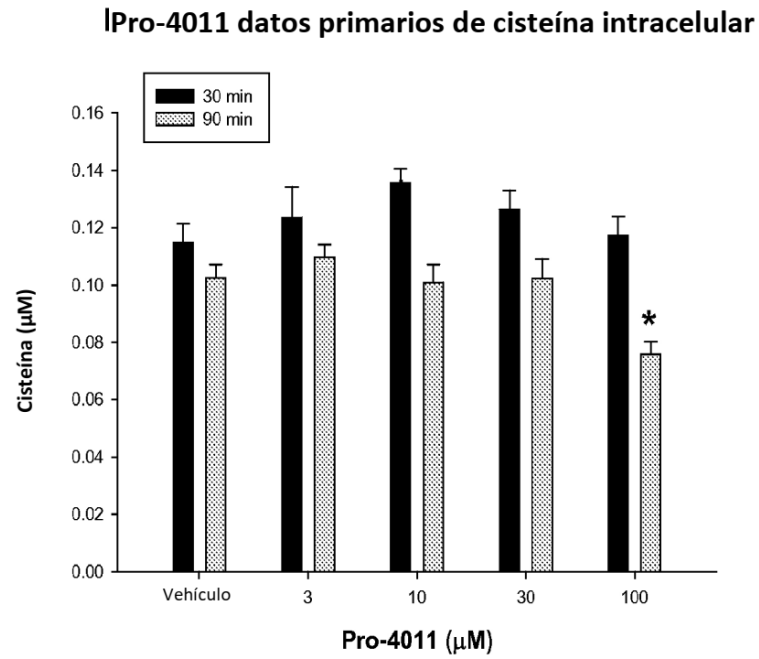


Fig. 13

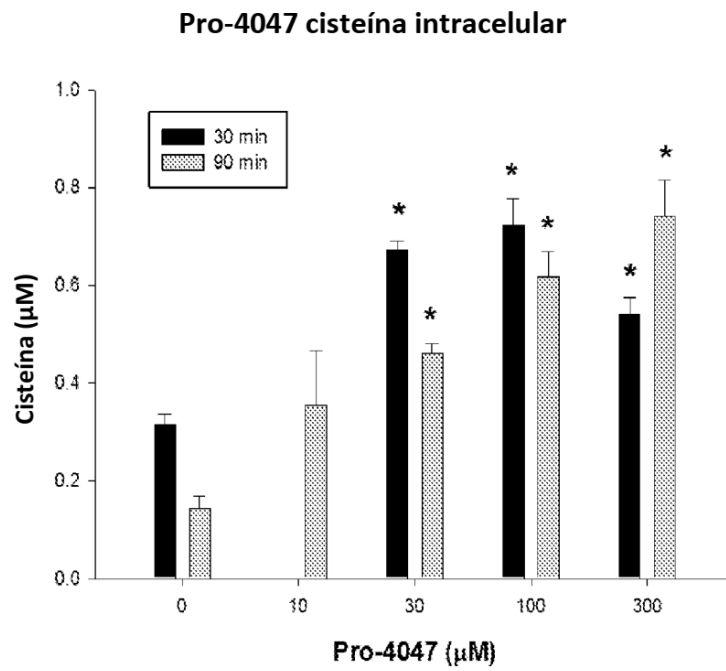


Fig. 14

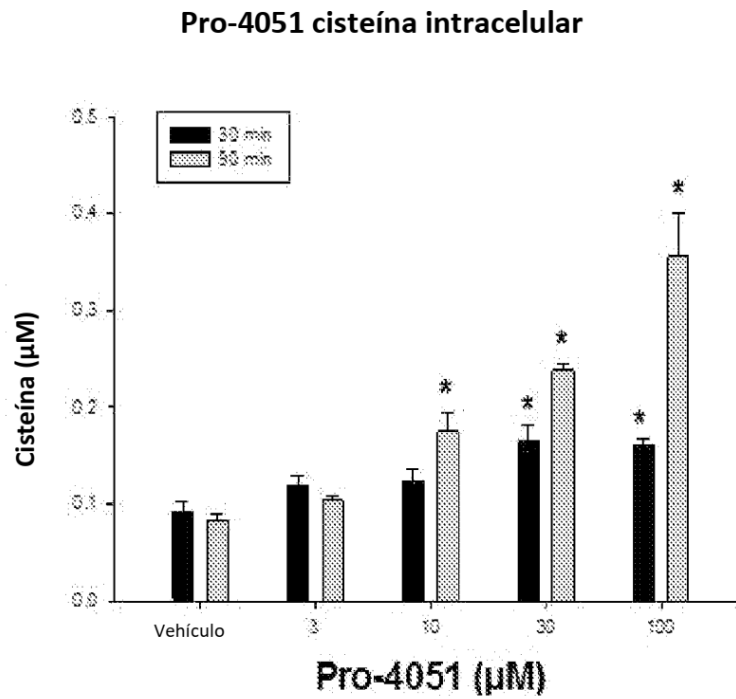


Fig. 15

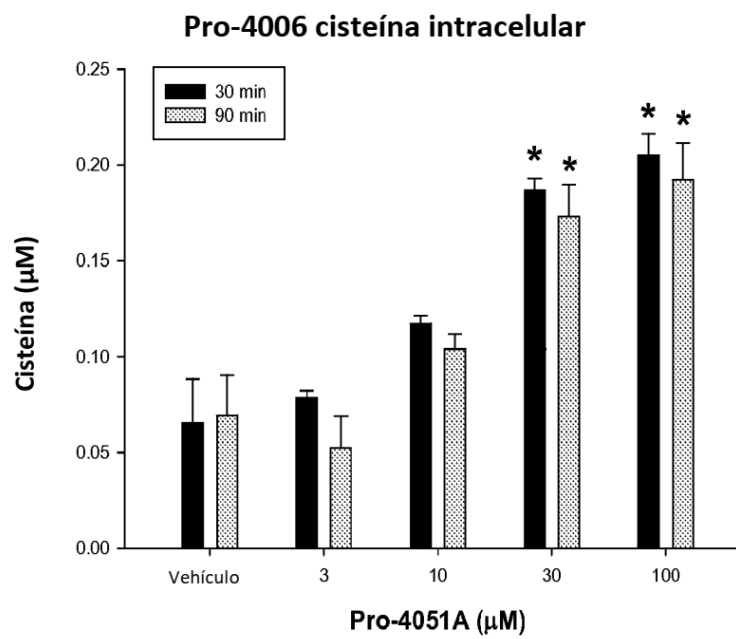
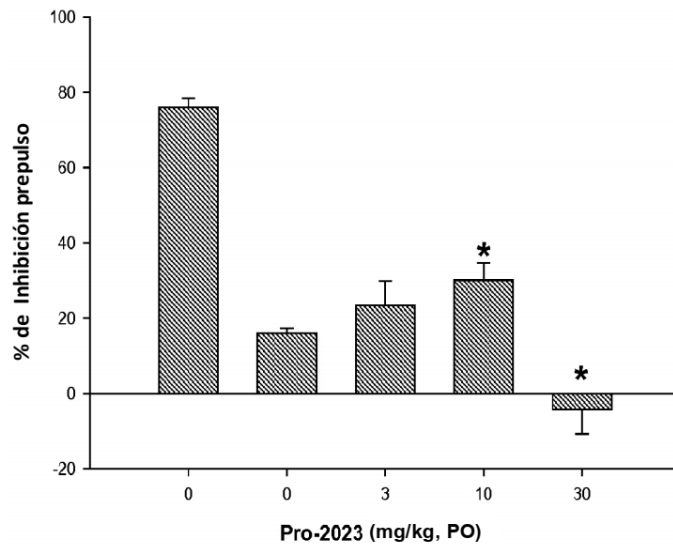


Fig. 16

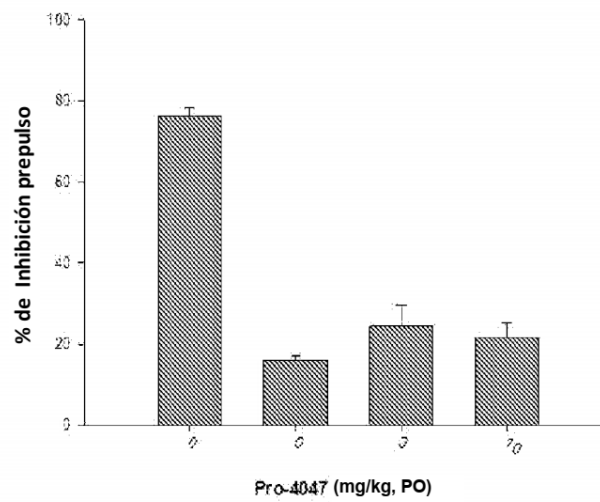
Pro-2023 Inhibición prepulso promedio



MK-801 0,1 mg/kg, SC

Fig. 17

Pro-4047 Inhibición prepulso promedio



MK-801 0,1 mg/kg, SC

Fig. 18

Pro-4051 Inhibición prepulso promedio

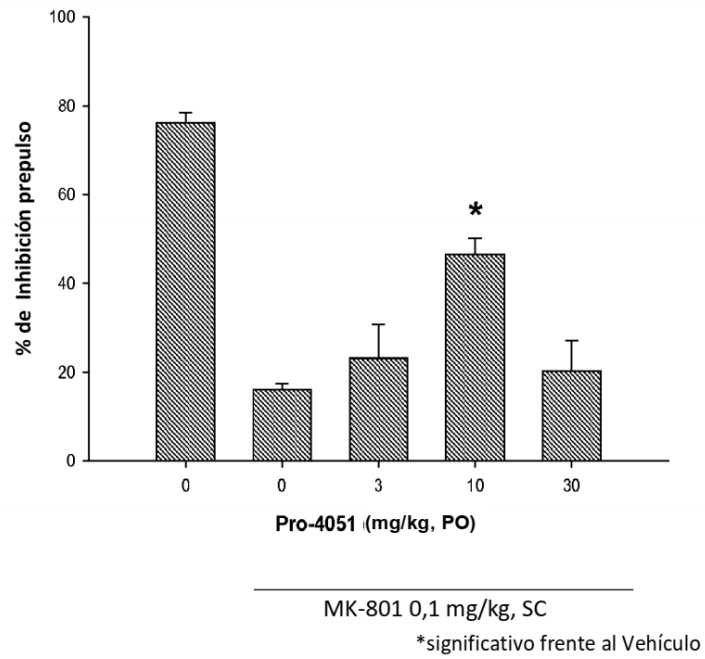


Fig. 19

Pro-2023 laberinto en cruz elevado

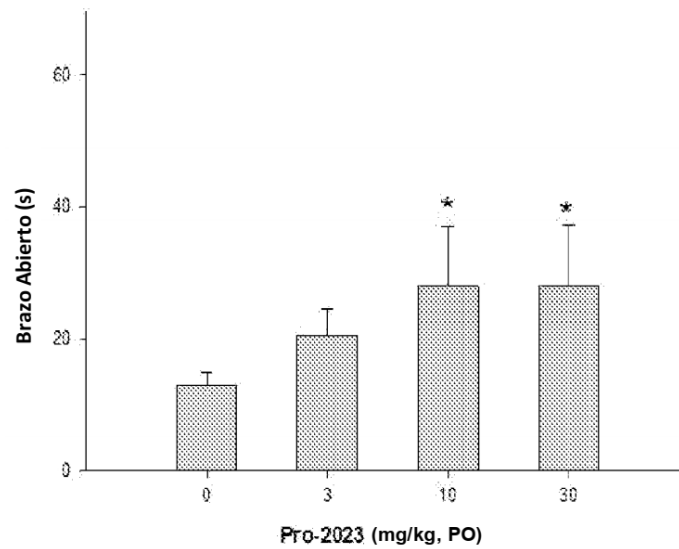


Fig. 20

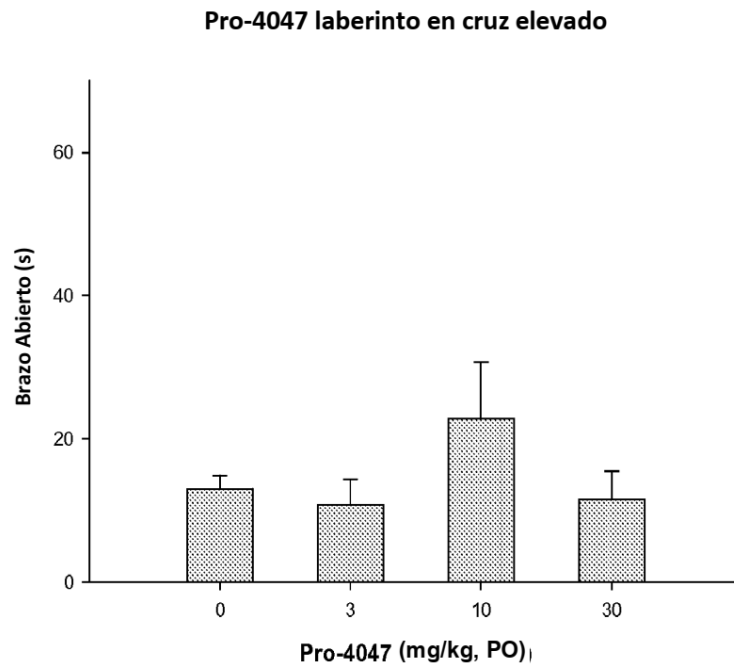


Fig. 21

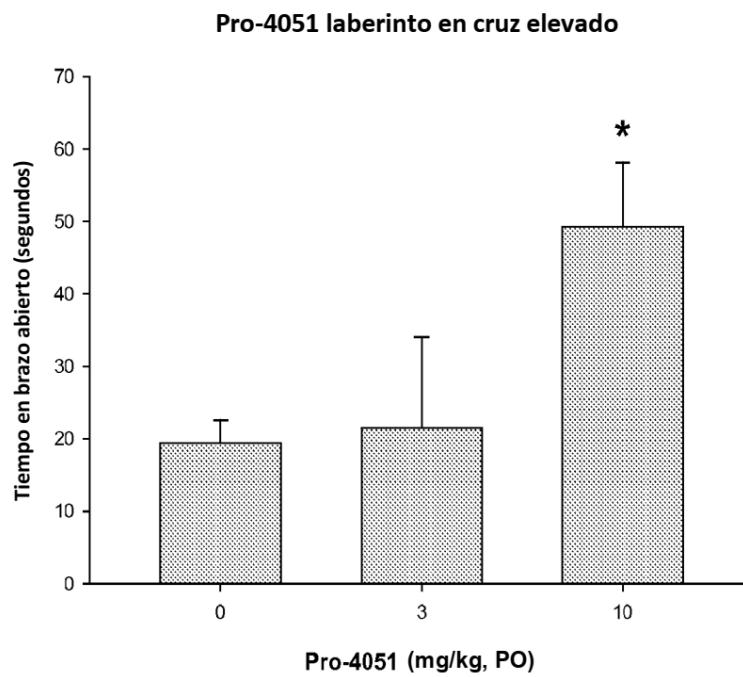


Fig. 22

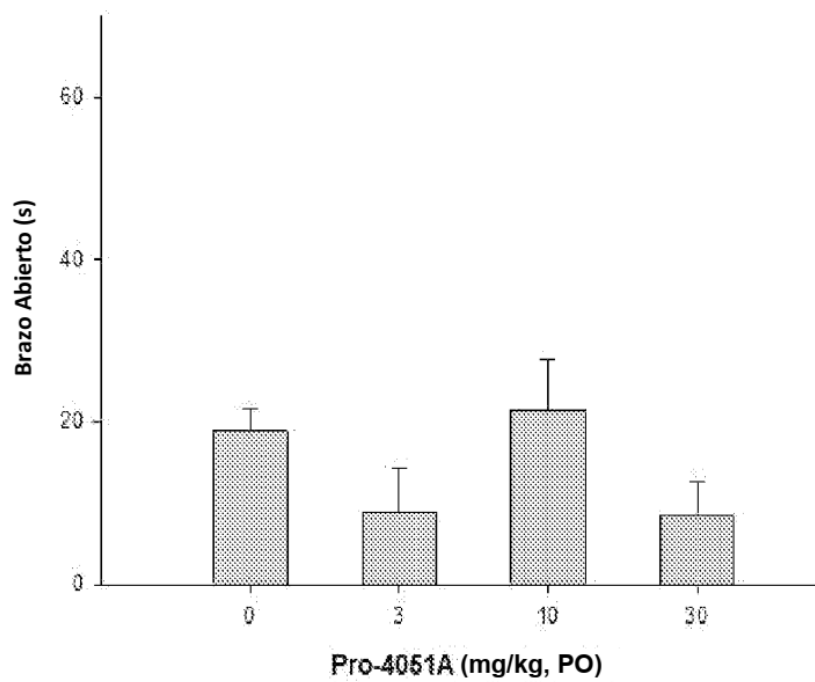


Fig. 23

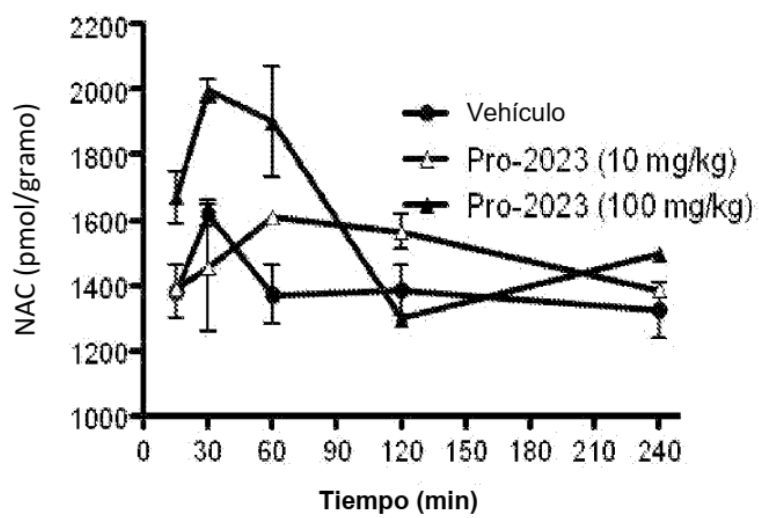


Fig. 24

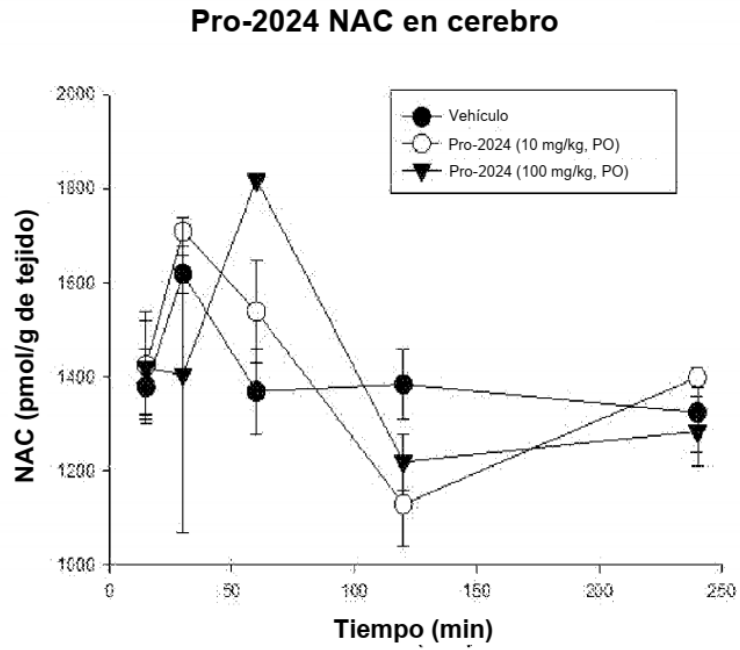


Fig. 25

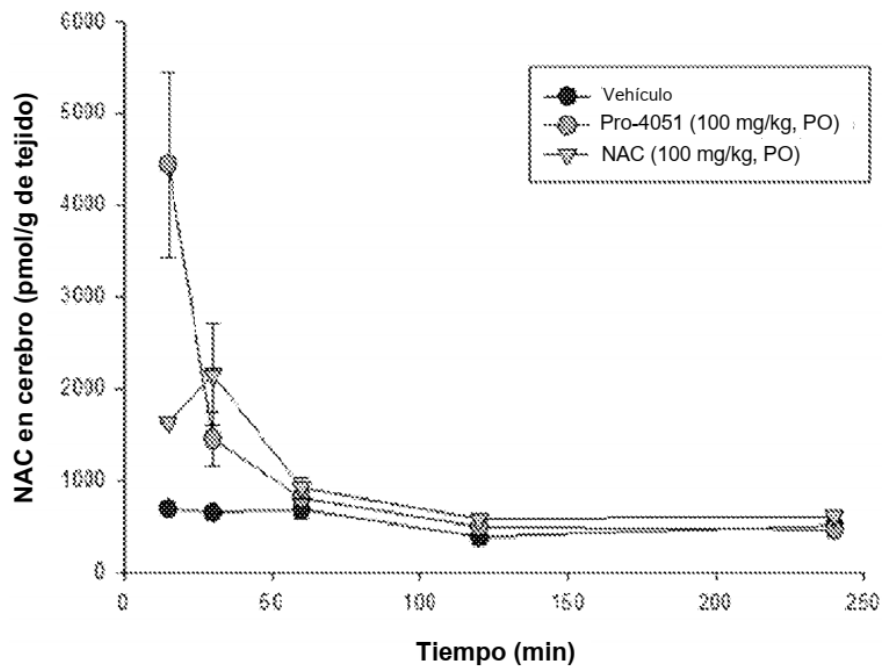


Fig. 26

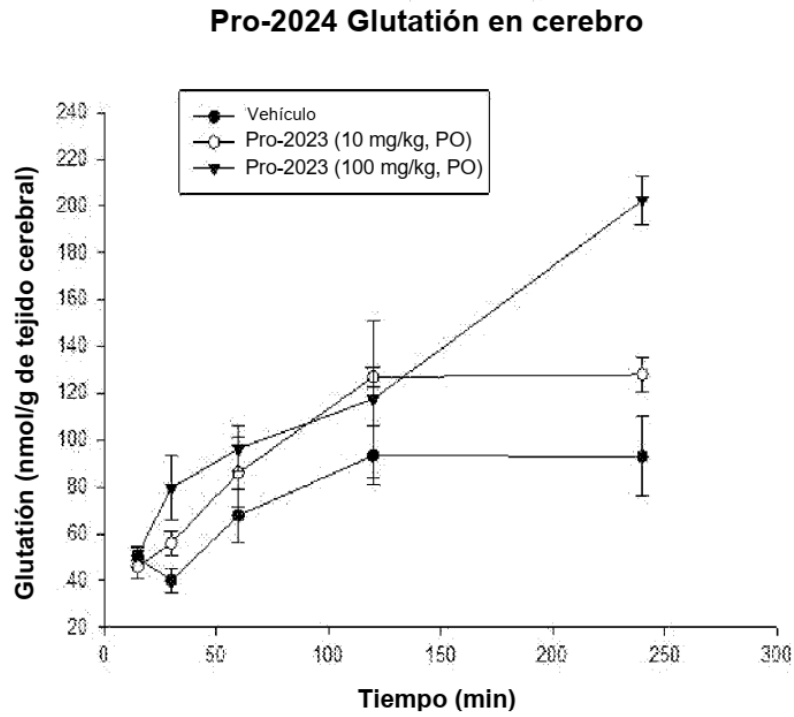


Fig. 27

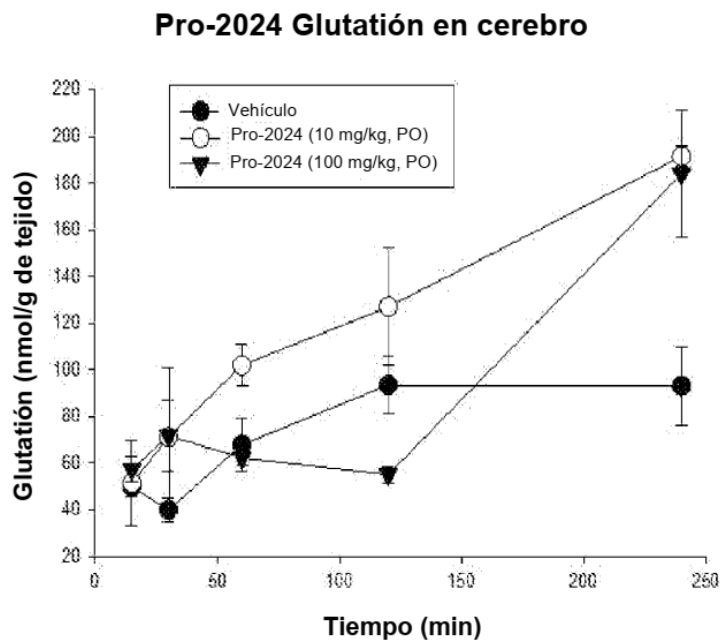


Fig. 28

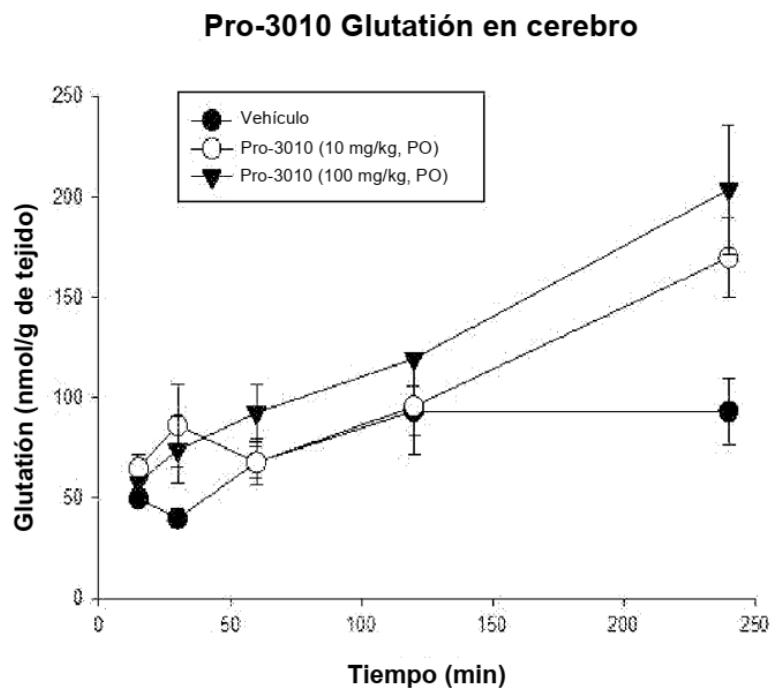


Fig. 29

