

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 008 466**

51 Int. Cl.:

C07D 487/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2019 PCT/US2019/016112**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019 WO19152687**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2019 E 19705866 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3746447**

54 Título: **Moduladores espirolactámicos de receptores de NMDA y usos de los mismos**

30 Prioridad:

31.01.2018 US 201862624218 P
13.08.2018 US 201862718067 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2025

73 Titular/es:

TENACIA BIOTECHNOLOGY (HONG KONG) CO., LIMITED (100.00%)
Rm B3, 19/F Tung Lee Comm Bldg91-97 Jervois St
Sheung Wan, Hong Kong, HK

72 Inventor/es:

KHAN, M., AMIN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 008 466 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

Moduladores espirolactámicos de receptores de NMDA y usos de los mismos

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° 62/718.067, presentada el 13 de agosto de 2018, y la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N° 62/624.218, presentada el 31 de enero de 2018.

ANTECEDENTES

10 Un receptor de N-metil-D-aspartato ("NMDA") es un receptor ionotrópico postsináptico que es responsable, entre otras cosas, de los aminoácidos excitadores glutamato y glicina y el compuesto sintético NMDA. El receptor de NMDA controla el flujo de iones tanto divalentes como monovalentes a la célula neural postsináptica a través de un canal asociado al receptor (Foster y cols., Nature 1987, 329:395-396; Mayer y cols., Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). El receptor de NMDA se ha relacionado durante el desarrollo con la especificación de la arquitectura neuronal y la conectividad sináptica, y puede estar implicado en modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia. Además, también se cree que los receptores de NMDA están implicados en la potenciación a largo plazo y trastornos del sistema nervioso central.

15 El receptor de NMDA desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica que subyace a muchas funciones cognitivas superiores, tales como adquisición de la memoria, retención y aprendizaje, así como en ciertas rutas cognitivas y en la percepción del dolor (Collingridge y cols., The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Además, ciertas propiedades de los receptores de NMDA sugieren que pueden estar implicados en el procesamiento de información en el cerebro que subyace a la propia conciencia.

20 El receptor de NMDA ha despertado particular interés ya que parece estar implicado en un amplio espectro de trastornos del SNC. Por ejemplo, durante la isquemia cerebral provocada por apoplejía o lesión traumática, cantidades excesivas del aminoácido excitador glutamato son liberadas por las neuronas dañadas o privadas de oxígeno. Este exceso de glutamato se une a los receptores de NMDA, lo que abre sus canales iónicos sincronizados por ligandos; a su vez, la entrada de calcio produce un alto nivel de calcio intracelular que activa una cascada bioquímica que da como resultado la degradación de proteínas y la muerte celular. También se cree que este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, es responsable del daño neurológico asociado con otros trastornos que varían de hipoglucemia y paro cardíaco hasta epilepsia. Además, existen informes preliminares que indican una implicación similar en la neurodegeneración crónica de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y afecciones relacionadas con la enfermedad de Parkinson tales como discinesia y discinesia inducida por L-dopa y enfermedades de Alzheimer. Se ha demostrado que la activación del receptor de NMDA es responsable de las convulsiones posapopléjicas, y, en ciertos modelos de epilepsia, se ha demostrado que la activación del receptor de NMDA es necesaria para la generación de crisis epilépticas. También se ha reconocido la implicación neuropsiquiátrica del receptor de NMDA, ya que el bloqueo del canal de Ca^{++} del receptor de NMDA por el anestésico para animales PCP (fenciclidina) produce un estado psicótico en seres humanos similar a la esquizofrenia (revisado en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores de NMDA también se han relacionado con ciertos tipos de aprendizaje espacial.

35 Se cree que el receptor de NMDA consiste en varias cadenas proteínicas incrustadas en la membrana postsináptica. Los dos primeros tipos de subunidades descubiertos hasta ahora forman una gran región extracelular, que probablemente contiene la mayoría de los sitios de unión alostéricos, varias regiones transmembranarias enrolladas y plegadas a fin de formar un poro o canal, que es permeable a Ca^{++} , y una región carboxiloterminar. La apertura y el cierre del canal está regulado por la unión de diversos ligandos a dominios (sitios alostéricos) de la proteína que reside en la superficie extracelular. Se cree que la unión de los ligandos afecta a un cambio conformacional en la estructura general de la proteína que finalmente se refleja en la apertura, apertura parcial, cierre parcial o cierre del canal.

40 Sigue existiendo en la técnica la necesidad de compuestos nuevos y más específicos y/o potentes que sean capaces de modular los receptores de NMDA y proporcionen beneficios farmacéuticos. Además, sigue existiendo una necesidad en las técnicas médicas de formas de estos compuestos que puedan aportarse oralmente.

Documentos citados

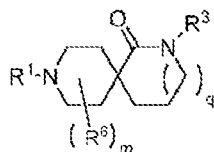
50 Los documentos WO2014/120789, WO2014/120784, WO2014/120800, WO2017/201285 describen modulares espirolactámicos de receptores de NMDA y usos de los mismos.

SUMARIO

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona compuestos que pueden ser moduladores de NMDA. Más específicamente, la

presente invención proporciona un compuesto representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, donde q es 1, 2 o 3 y, cuando q es 2 o 3:

5 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo(C₁-C₆), -C(O)-alquilo(C₁-C₆) y -S(O)_w-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo(C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R^P;

w es 0, 1 o 2;

R⁶ no está presente;

m es 0;

10 R³ es H;

R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno;

15 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo(C₁-C₃), fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno, y

cuando q es 1:

20 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)-alquilo(C₁-C₆) y -S(O)_w-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R^P;

w es 0, 1 o 2;

R⁶ no está presente;

m es 0;

R³ es H;

25 R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno; y

30 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto divulgado, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden ser adecuadas para la administración a un paciente oralmente, parenteralmente, tópicamente, intravaginalmente, intrarrectalmente, sublingualmente, ocularmente, transdérmicamente o nasalmente.

35 En un aspecto, se proporciona un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, para el uso en un método para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en autismo, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, un trastorno psicótico, un
40 síntoma psicótico, retraimiento social, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia, trastorno o síndrome de estrés posttraumático, un trastorno conductual, un trastorno del control de los impulsos, un trastorno por abuso de sustancias, un trastorno del sueño, un trastorno de deterioro cognitivo tal como un trastorno de la memoria o un trastorno del aprendizaje, incontinencia urinaria, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Rett, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, demencia, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, espasticidad,
45

mioclono, espasmo muscular, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, apoplejía, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática, paro cardíaco, mielopatía, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, fibromialgia, dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico, en un paciente que lo necesite. Estos métodos pueden comprender administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

En diversas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de la depresión. En algunas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de la esquizofrenia. En ciertas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En diversas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento del trastorno por déficit de atención. En algunas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de la ansiedad. En ciertas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de la migraña. En diversas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento del dolor neuropático. En algunas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de una lesión cerebral traumática. En ciertas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de un trastorno del desarrollo neurológico relacionado con una disfunción sináptica. En diversas realizaciones, un método de esta divulgación incluye el tratamiento de un trastorno de deterioro cognitivo. Estos métodos pueden comprender administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero y/o un N-óxido del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta divulgación se dirige generalmente a compuestos que son capaces de modular receptores de NMDA, por ejemplo, antagonistas, agonistas o agonistas parciales de receptores de NMDA, y composiciones y/o métodos de uso de los compuestos divulgados. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se unen a receptores de NMDA que expresan ciertos subtipos de NR2. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se unen a un subtipo de NR2 y no a otro. Se debe apreciar que los compuestos divulgados pueden modular otras dianas proteínicas y/o subtipo de receptor de NMDA específico.

El término "alquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado saturado, tal como un grupo de cadena lineal o ramificado de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominado en el presente documento alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₃, respectivamente. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y neopentilo. En otro ejemplo, "alquilo C₁-C₄" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₄ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

El término "cicloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un sistema (carbocíclico) de anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado, por ejemplo, donde cada anillo bien está completamente saturado o bien contiene una o más unidades de insaturación, pero donde ningún anillo es aromático. Un cicloalquilo puede tener 3-6 o 4-6 átomos de carbono en su sistema de anillo, denominado en el presente documento cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₄-C₆, respectivamente. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo y ciclopropilo.

Los términos "halo" y "halógeno," según se usan en el presente documento, se refieren a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y/o yodo (I).

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo," según se usan en el presente documento, se refieren al radical -OH.

El término "aminoácido", según se usa en el presente documento, incluye uno cualquiera de los siguientes α -aminoácidos: isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, aspartato, metionina, cisteína, fenilalanina, glutamato, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, arginina, serina, histidina y tirosina. Un aminoácido también puede incluir otros aminoácidos reconocidos en la técnica tales como β -aminoácidos.

El término "compuesto", según se usa en el presente documento, se refiere al propio compuesto y a sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y N-óxidos, incluyendo sus diversos estereoisómeros y sus formas marcadas isotópicamente, a menos que se entienda lo contrario del contexto de la descripción o esté limitado expresamente a una forma particular del compuesto, es decir, el propio compuesto, un estereoisómero y/o un compuesto marcado isotópicamente específico, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un N-óxido del mismo. Debe entenderse que un compuesto puede referirse a una sal farmacéuticamente aceptable, o un

hidrato, o un N-óxido de un estereoisómero del compuesto y/o un compuesto marcado isotópicamente.

El término "resto", según se usa en el presente documento, se refiere a una porción de un compuesto o molécula.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos y enantiómeros o diastereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en el presente documento, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros y/o diastereoisómeros del compuesto. Por ejemplo, cuando un compuesto se muestra con un centro o centros quirales específicos, el compuesto representado sin esa quiralidad en ese y otros centros quirales del compuesto están dentro del alcance de la presente divulgación, es decir, el compuesto representado en dos dimensiones con enlaces "planos" o "rectos" en lugar de en tres dimensiones, por ejemplo, con enlaces sólidos o discontinuos en forma de cuña. Los compuestos estereoespecíficos pueden indicarse mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente divulgación abarca todos los diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros pueden indicarse "(±)" en la nomenclatura, pero un experto reconocerá que una estructura puede indicar implícitamente un centro quiral. Se entiende que las representaciones gráficas de estructuras químicas, por ejemplo, estructuras químicas genéricas, abarcan todas las formas estereoisómeras de los compuestos especificados, a menos que se indique lo contrario.

Los enantiómeros y diastereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar sintéticamente a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) ligación de una mezcla de enantiómeros a un adyuvante quiral, separación de la mezcla resultante de diastereoisómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del adyuvante, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatográficas de líquidos quirales, o (4) resolución cinética utilizando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus enantiómeros componentes mediante métodos bien conocidos, como cromatografía de gases en fase quiral o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reaccionante forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantioselectivas como diastereoselectivas. Véase, por ejemplo, Carreira y Kvaemo, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

También pueden existir en los compuestos de la presente divulgación isómeros geométricos, resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo. El símbolo ----- indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple según se describe en el presente documento. Se indica que los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono están en la configuración "Z" o "E", donde los términos "Z" y "E" se usan según las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros tanto "E" como "Z".

Los sustituyentes alrededor del doble enlace carbono-carbono se pueden denominar alternativamente "cis" o "trans," donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. La disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico también puede indicarse como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en las que los sustituyentes están dispuestos en lados tanto iguales como opuestos del plano del anillo se denominan "cis/trans."

La divulgación también abarca compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los compuestos citados en el presente documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferentes de la masa atómica o el número atómico encontrados habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H ("D"), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento puede tener uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden preferirse particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación) y de ahí que se puedan preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en el presente documento, por ejemplo, en la sección de Ejemplos, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente

por un reactivo no marcado isotópicamente.

5 Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" y "farmacológicamente aceptable", según se usan en el presente documento, se refieren a compuestos, entidades moleculares, composiciones, materiales y/o formas de dosificación que no producen una reacción adversa, alérgica u otra no deseada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según sea apropiado. Para la administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridas por la FDA Office of Biologics standards.

10 Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable", según se usan en el presente documento, se refieren a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, que sean compatibles con la administración farmacéutica. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (p. ej., tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes.

15 La expresión "composición farmacéutica," según se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como el divulgado en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otros compuestos activos que proporcionen funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

20 Los términos "individuo", "paciente" y "sujeto", según se usan en el presente documento, se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente, seres humanos. Los compuestos descritos en la divulgación pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros mamíferos tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (p. ej., perros, gatos, y similares), animales de granja (p. ej., vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas, y similares). El mamífero tratado con los métodos descritos en la divulgación es preferiblemente un mamífero en el que se desea tratamiento, por ejemplo, del dolor o la depresión.

30 El término "tratamiento", según se usa en el presente documento, incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que tenga como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, incluyendo uno o más síntomas de los mismos. El tratamiento puede ser la curación, la mejoría o el alivio al menos parcial del trastorno.

El término "trastorno" se refiere a y se usa indistintamente con los términos "enfermedad", "afección" o "dolencia", a menos que se indique lo contrario.

El término "modulación", según se usa en el presente documento, se refiere a e incluye antagonismo (p. ej., inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto (p. ej., un compuesto divulgado) que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario. Los compuestos descritos en la divulgación se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser la cantidad requerida para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que dé como resultado una reducción de un síntoma de una enfermedad tal como la depresión.

40 Según se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un grupo ácido o básico que pueda estar presente en un compuesto de la presente divulgación, sal que es compatible con la administración farmacéutica. Como es conocido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente divulgación se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos.

45 Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerosulfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato, y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente divulgación compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ , y NW_4^+ (donde W puede ser un grupo alquilo C_{1-4}), y similares. Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente divulgación pueden ser farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar

- una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estos compuestos básicos son las que forman sales por adición de ácido atóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no limitadas a, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).
- Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de estas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.
- Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y uno ácido carboxílico. En este caso, el compuesto puede existir como una sal por adición de ácido, un ion dipolar o una sal básica.
- Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en forma solvatada así como en forma no solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la divulgación abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas.
- A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta divulgación.
- A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones y los estuches tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procedimientos y los métodos tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones y estuches de la presente divulgación que consisten esencialmente en, o que consisten en, los componentes citados, y que existen procedimientos y métodos según la presente divulgación que consisten esencialmente en, o que consisten en, las etapas de procesamiento citadas.
- En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componente está incluido en y/o se selecciona de una lista de elementos o componentes citados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser uno cualquiera de los elementos o componentes citados, o el elemento o componente se puede seleccionar de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes citados.
- Además, debe entenderse que los elementos y/o las características de una composición o un método descritos en el presente documento se pueden combinar de diversas maneras sin apartarse del alcance de la presente divulgación, ya sea explícito o implícito en el presente documento. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un compuesto particular, ese compuesto puede usarse en diversas realizaciones de composiciones de la presente divulgación y/o en métodos de la presente divulgación, a menos que se entienda lo contrario por el contexto. En otras palabras, dentro de esta solicitud, las realizaciones se han descrito y representado de una manera que permita escribir y esbozar una aplicación clara y concisa, pero se pretende y se apreciará que las realizaciones se pueden combinar o separar de diversas formas sin apartarse de las enseñanzas y la divulgación o las divulgaciones presentes. Por ejemplo, se apreciará que todas las características descritas y representadas en el presente documento pueden ser aplicables a todos los aspectos de la divulgación o las divulgaciones descritas y representadas en el presente documento.
- Los artículos "un" y "uno(a)" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto sea inapropiado. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.
- El término "y/o" se usa en esta divulgación para referirse bien a "y" o bien a "o" a menos que se indique lo contrario.
- Debe entenderse que la expresión "al menos uno de" incluye individualmente cada uno de los objetos citados después de la expresión y las diversas combinaciones de dos o más de los objetos citados a menos que se entienda lo contrario del contexto y el uso. Se debe entender que la expresión "y/o" en conexión con tres o más objetos citados tiene el mismo significado a menos que se entienda lo contrario del contexto.
- El uso del término "incluyen", "incluye", "incluyendo", "tienen", "tiene", "teniendo", "contienen", "contiene" o "conteniendo", incluyendo equivalentes gramaticales de los mismos, debe entenderse generalmente como abierto y no limitativo, por ejemplo, sin excluir elementos o etapas no citados adicionales, a menos que se indique específicamente o se entienda lo contrario del contexto.
- Cuando se usa el término "aproximadamente" antes de un valor cuantitativo, la presente divulgación también

incluye el propio valor cuantitativo específico, a menos que se indique específicamente lo contrario. Según se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de $\pm 10\%$ del valor nominal a menos que se indique o se infiera lo contrario del contexto.

5 Cuando se proporciona un porcentaje con respecto a una cantidad de un componente o material en una composición, el porcentaje debe entenderse como un porcentaje basado en el peso, a menos que se indique o se entienda lo contrario del contexto.

Cuando se proporciona un peso molecular y no un valor absoluto, por ejemplo, de un polímero, entonces se debe entender que el peso molecular es un peso molecular promedio, a menos que se indique o se entienda lo contrario del contexto.

10 Debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para la realización de ciertas acciones es irrelevante siempre que la presente divulgación siga siendo operativa. Por otra parte, se pueden realizar dos o más etapas o acciones simultáneamente.

15 En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de estos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6} " está destinado específicamente a divulgar individualmente alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_4-C_5 y C_5-C_6 . A modo de otros ejemplos, un número entero en el intervalo de 0 a 40 está destinado específicamente a divulgar individualmente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, y 40, y un número entero
20 en el intervalo de 1 a 20 está destinado específicamente a divulgar individualmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20. Ejemplos adicionales incluyen que la locución "opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes" está destinada específicamente a divulgar individualmente un grupo químico que puede incluir 0, 1, 2, 3, 4, 5, 0-5, 0-4, 0-3, 0-2, 0-1, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 y 4-5 sustituyentes.

25 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar de la presente memoria, por ejemplo, "tal como" o "incluyendo", está destinado meramente a ilustrar mejor la presente divulgación y no plantea una limitación al alcance de la divulgación a menos que se reivindique. No debe considerarse que ninguna terminología indique ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente divulgación.

30 Además, si una variable no está acompañada por una definición, entonces la variable se define según se encuentre en cualquier parte de la divulgación a menos que se entienda del contexto que es diferente. Además, la definición de cada variable y/o sustituyente, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , R^2 , R^b , w y similares, cuando se presenta más de una vez en cualquier estructura o compuesto, puede ser independiente de su definición en cualquier parte de la misma estructura o compuesto.

35 Las definiciones de las variables y/o los sustituyentes en las fórmulas y/o los compuestos del presente documento abarcan múltiples grupos químicos. La presente divulgación incluye realizaciones en las que, por ejemplo, i) la definición de una variable y/o sustituyente es un solo grupo químico seleccionado de los grupos químicos indicados en el presente documento, ii) la definición es una colección de dos o más grupos químicos seleccionados de los indicados en el presente documento, y iii) el compuesto se define mediante una combinación de variables y/o sustituyentes en la que las variables y/o los sustituyentes se definen mediante (i) o (ii).

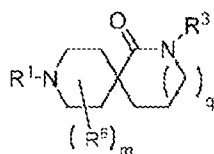
40 Diversos aspectos de la divulgación se exponen en el presente documento bajo los encabezamientos y/o en las secciones por claridad; sin embargo, se entiende que todos los aspectos, realizaciones o características de la divulgación descrita en una sección en particular no deben limitarse a esa sección en particular, sino que pueden aplicarse a cualquier aspecto, realización o característica de la presente divulgación.

45 La información técnica expuesta a continuación puede en algunos aspectos ir más allá del alcance de la invención actualmente reivindicada, que se define por las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para ubicar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados. Esta información técnica adicional que no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención actualmente reivindicada.

50 Las referencias del presente documento a métodos para el tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal mediante prácticas de métodos quirúrgicos o terapéuticos o diagnósticos en el cuerpo del ser humano o el animal se han de interpretar como compuestos o composiciones para el uso en dichos métodos.

Compuestos

Los compuestos divulgados incluyen un compuesto representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, donde

5 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-O-alquilo(C₁-C₆) y -S(O)_w-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^P;

q es 0, 1, 2 o 3;

w es 0, 1 o 2;

10 R⁶, si está presente, se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, hidroxilo y halógeno, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^P;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-R³¹ y -C(O)-OR³², donde el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^P;

15 R³¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^P, y el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^Q;

20 R³² se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆ y -cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^P, y el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de R^Q;

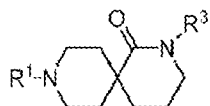
R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno;

25 R^Q se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -alquilo C₁-C₃, hidroxilo y halógeno; y

R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno.

30 En algunas realizaciones, m es 0. En diversas realizaciones, m es 1. En ciertas realizaciones, m es 2. En realizaciones particulares, m es 3. En ciertas realizaciones, R⁶ es F.

En realizaciones particulares, el compuesto puede tener la fórmula:



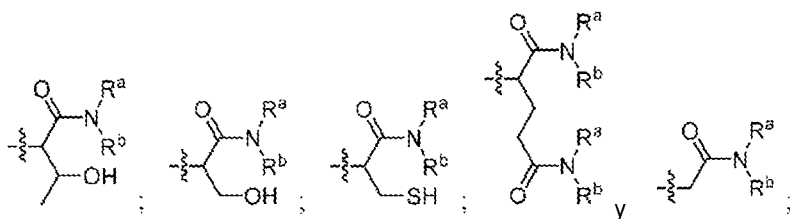
en la que las variables R¹ y R³ son como se definen en el presente documento.

35 En ciertas realizaciones, R¹ puede ser -C(O)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₃), -C(O)-alquilo(C₁-C₂). Por ejemplo, R¹ puede ser -C(O)-CH₃ o -C(O)CH(CH₃)₂.

En diversas realizaciones, R^a y R^b pueden ser H.

En ciertas realizaciones, R³ puede ser H.

40 En diversas realizaciones, R³ puede ser -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^P. Por ejemplo, R³ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



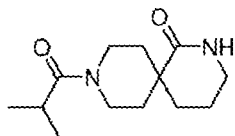
donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente para cada presencia del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_3 , fenilo y bencilo, donde cada alquilo C_1-C_3 , fenilo y bencilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C_1-C_3 y halógeno.

En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_6) y R^3 es H. En realizaciones particulares, R^1 es $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_4) y R^3 es H. En diversas realizaciones, R^1 es $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_3) y R^3 es H. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(O)$ -alquilo(C_1-C_2) y R^3 es H. En ciertas realizaciones, R^1 es $-C(O)-CH_3$ y R^3 es H.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente divulgación, R^1 y R^3 pueden ser independientemente un aminoácido o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, un α -aminoácido representado por H_2N-CH (cadena lateral de aminoácido)- $C(O)NH_2$. En ciertas realizaciones, el átomo de nitrógeno del grupo amino del aminoácido o el derivado de aminoácido es un nitrógeno de anillo en una fórmula química descrita en el presente documento. En estas realizaciones, el ácido carboxílico del aminoácido o el grupo amida de una aminoamida (derivado de aminoácido) no está dentro de la estructura de anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, el grupo ácido carboxílico del aminoácido o el derivado de aminoácido forma un enlace amida con un nitrógeno de anillo en una fórmula química divulgada en el presente documento, proporcionando de ese modo una aminoamida, donde el grupo amino de la aminoamida no está dentro de la estructura de anillo, es decir, no es un átomo de anillo. En ciertas realizaciones, R^1 , R^2 y R^3 pueden ser independientemente un α -aminoácido, un derivado de α -aminoácido y/u otro aminoácido o derivado de aminoácido tal como un β -aminoácido o un derivado de β -aminoácido, por ejemplo, una β -aminoamida.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado se selecciona de los compuestos esbozados en los Ejemplos o en la Tabla 1 en el presente documento, por ejemplo, los Compuestos AA-AH, e incluye una sal farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero de los mismos.

En realizaciones particulares, un compuesto divulgado es:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo.

Los compuestos de la presente divulgación y las formulaciones de los mismos pueden tener una pluralidad de centros quirales. Cada centro quiral puede ser independientemente *R*, *S*, o cualquier mezcla de *R* y *S*. Por ejemplo, En algunas realizaciones, un centro quiral puede tener una relación *R*:*S* de entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 50:50 ("racemato"), entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 75:25, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 85:15, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 90:10, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 95:5, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 98:2, entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 99:1, entre aproximadamente 0:100 y 50:50, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 25:75, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 15:85, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 10:90, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 5:95, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 2:98, entre aproximadamente 0:100 y aproximadamente 1:99, entre aproximadamente 75:25 y 25:75, y aproximadamente 50:50. Las formulaciones de los compuestos divulgados que comprenden una relación mayor de uno o más isómeros (es decir, *R* y/o *S*) pueden poseer una característica terapéutica mejorada con relación a las formulaciones racémicas de compuestos o una mezcla de compuestos divulgados. En algunos casos, las fórmulas químicas contienen el descriptor "*(R)*-" o "*(S)*-" que está ligado además a una cuña sólida o una cuña punteada. Este descriptor pretende mostrar un carbono de metino (CH) que está ligado a otros tres sustituyentes y tiene la configuración bien *R* o bien *S* indicada.

Los compuestos divulgados pueden proporcionar una apertura eficaz de canales catiónicos en el receptor de NMDA, p. ej., pueden unirse a o asociarse con el sitio de glutamato o el sitio de glicina u otro sitio modulador del receptor de NMDA para ayudar a abrir el canal catiónico. Los compuestos divulgados se pueden usar para regular (activación o desactivación) el receptor de NMDA a través de la acción como agonista o antagonista.

Los compuestos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, pueden unirse a subtipos de

receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) específicos. Por ejemplo, un compuesto divulgado se puede unir a un subtipo de NMDA y no a otro. En diversas realizaciones, un compuesto divulgado se puede unir a uno o más de un subtipo de NMDA y/o puede tener sustancialmente menos (o no tener sustancialmente) actividad de unión a ciertos otros subtipos de NMDA. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto divulgado (p. ej., el compuesto A) se une a NR2A sustancialmente sin unión a NR2D. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado (p. ej., el compuesto B) se une a NR2B y NR2D con una unión sustancialmente inferior a NR2A y NR2C.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden unir a receptores de NMDA. Un compuesto divulgado se puede unir al receptor de NMDA dando como resultado una actividad agonista (facilitación) a lo largo de un cierto intervalo de dosificación y/o se puede unir al receptor de NMDA dando como resultado una actividad antagonista (inhibición) a lo largo de un cierto intervalo de dosificación. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede poseer una potencia que es 10 veces o más la actividad de moduladores de receptores de NMDA existentes.

Los compuestos divulgados pueden exhibir un alto índice terapéutico. El índice terapéutico, según se usa en el presente documento, se refiere a la relación de la dosis que produce una toxicidad en 50% de la población (es decir, TD_{50}) a la dosis eficaz mínima para 50% de la población (es decir, ED_{50}). Así, el índice terapéutico = $(TD_{50})/(ED_{50})$. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede tener un índice terapéutico de al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 200:1, al menos aproximadamente 500:1 o al menos aproximadamente 1000:1.

Composiciones

En otros aspectos de esta divulgación, se proporcionan una formulación farmacéutica o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye una mezcla racémica o una mezcla estereoisómera variada de uno o más de los compuestos divulgados.

Se puede preparar una formulación en cualquiera de una variedad de formas para usar, tales como para administrar un agente activo a un paciente, que pueda necesitarlo, como se conoce en las técnicas farmacéuticas. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (p. ej., los destinados a absorción bucal, sublingual y/o sistémica), bolos, polvos, gránulos y pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) administración tópica, por ejemplo, como crema, pomada o parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel; (4) administración intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; (5) administración sublingual; (6) administración ocular; (7) administración transdérmica; o (8) administración nasal.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden ser adecuadas para el aporte al ojo, es decir, ocularmente. Métodos relacionados pueden incluir administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado a un paciente que lo necesite, por ejemplo, a un ojo del paciente, donde la administración puede ser tópicamente, subconjuntivalmente, subtenoniamamente, intravítreamente, retrobulbarmente, peribulbarmente, intracornealmente y/o sistémicamente.

Las cantidades de un compuesto divulgado según se describe en el presente documento en una formulación pueden variar según factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o incrementar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación según se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto seleccionado y el efecto terapéutico particular que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la combinación de tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, una microemulsión, un liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una alta concentración de fármaco. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener,

por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Los compuestos se pueden administrar en una formulación de liberación en el tiempo, por ejemplo en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos se pueden preparar con portadores que protegerán al compuesto contra la liberación rápida, tales como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de aporte microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, poli(ácido láctico) y copolímeros polilácticos y poliglicólicos (PLG). Los expertos en la técnica conocen en general muchos métodos para la preparación de estas formulaciones.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de una esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización que da un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada de forma estéril.

Según un aspecto alternativo, un compuesto puede formularse con uno o más compuestos adicionales que mejoran la solubilidad del compuesto.

Métodos

Se proporcionan métodos para tratar una afección en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición que incluye este compuesto. En algunas realizaciones, la afección puede ser una afección mental. Por ejemplo, se puede tratar una dolencia mental. En algunas realizaciones, se puede tratar una afección del sistema nervioso. Por ejemplo, se puede tratar una afección que afecte al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico y/o al ojo. En algunas realizaciones, se pueden tratar enfermedades neurodegenerativas.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen la administración de un compuesto para tratar a pacientes que padecen autismo, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), esquizofrenia, un trastorno psicótico, un síntoma psicótico, retraimiento social, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), fobia, síndrome de estrés postraumático, un trastorno conductual, un trastorno de control de impulsos, un trastorno de abuso de sustancias (p. ej., un síntoma de abstinencia, adicción a opiáceos, adicción a la nicotina y adicción al etanol), un trastorno del sueño, un trastorno de la memoria (p. ej., un déficit, una pérdida o capacidad reducida para crear nuevos recuerdos), un trastorno del aprendizaje, incontinencia urinaria, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome del cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, demencia, demencia por sida, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmo muscular, espasmo infantil, síndrome de Tourette, epilepsia, isquemia cerebral, apoplejía, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática, paro cardíaco, mielopatía, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno de deterioro cognitivo, por ejemplo, una disfunción en el aprendizaje y/o la memoria tal como la observada en la disminución cognitiva asociada a la edad, demencia por cuerpos de Lewy, demencia por sida, demencia por VIH, demencia vascular, deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Huntington, demencia por enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson, demencia por enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Alzheimer, demencia por enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) y deterioro cognitivo asociado con ataques epilépticos, apoplejía, isquemia cerebral, hipoglucemia, paro cardíaco, migraña, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática y/o síndrome de Down.

En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar la esquizofrenia. Por ejemplo, se puede tratar esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado (es decir, esquizofrenia hebefrénica), esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo indiferenciado, esquizofrenia de tipo residual, depresión posesquizofrénica y esquizofrenia simple usando los métodos y las composiciones proporcionados en el presente documento. También se pueden tratar usando las composiciones proporcionadas en el presente documento trastornos psicóticos tales como trastornos psicoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos y trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones.

- La esquizofrenia paranoide se puede caracterizar cuando se presentan delirios o alucinaciones auditivas, pero no trastorno del pensamiento, conducta desorganizada o aplanamiento afectivo. Los delirios pueden ser persecutorios y/o de grandeza, pero además de estos, también pueden estar presentes otros temas como los celos, la religiosidad o la somatización. La esquizofrenia de tipo desorganizado puede caracterizarse cuando estén presentes conjuntamente el trastorno del pensamiento y el afecto plano. La esquizofrenia de tipo catatónico puede caracterizarse cuando el paciente puede estar casi inmóvil o exhibir movimientos agitados y sin propósito. Los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cética. La esquizofrenia de tipo indiferenciado puede caracterizarse cuando están presentes síntomas psicóticos pero no se han cumplido los criterios para los tipos paranoico, desorganizado o catatónico. La esquizofrenia de tipo residual puede caracterizarse cuando están presentes síntomas positivos sólo en una intensidad baja. La depresión posesquizofrénica puede caracterizarse cuando surge un episodio depresivo como consecuencia de una dolencia esquizofrénica en la que todavía pueden estar presentes algunos síntomas esquizofrénicos de bajo nivel. La esquizofrenia simple puede caracterizarse por el desarrollo insidioso y progresivo de síntomas negativos prominentes sin antecedentes de episodios psicóticos.
- En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar síntomas psicóticos que pueden estar presentes en otros trastornos mentales, incluyendo, pero no limitados a, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, intoxicación por fármacos y psicosis inducida por fármacos. En ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar delirios (p. ej., "no extravagantes") que pueden estar presentes, por ejemplo, en un trastorno delirante.
- También se proporcionan métodos para tratar el retraimiento social en afecciones que incluyen, pero no se limitan a, trastorno de ansiedad social, trastorno de personalidad evitativa y trastorno esquizotípico de la personalidad.
- En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno del desarrollo neurológico relacionado con una disfunción sináptica en un paciente que lo necesite, donde los métodos incluyen generalmente administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto divulgado. En ciertas realizaciones, el trastorno del desarrollo neurológico relacionado con una disfunción sináptica puede ser síndrome de Rett, también conocido como hiperamonemia cerebroatrófica, síndrome de duplicación de MECP2 (p. ej., un trastorno de MECP2), síndrome de CDKL5, síndrome del cromosoma X frágil (p. ej., un trastorno de FMR1), esclerosis tuberosa (p. ej., un trastorno de TSC1 y/o un trastorno de TSC2), neurofibromatosis (p. ej., un trastorno de NF1), síndrome de Angelman (p. ej., un trastorno de UBE3A), el síndrome tumoral del hamartoma de PTEN, síndrome de Phelan-McDermid (p. ej., un trastorno de SHANK3) o espasmos infantiles. En realizaciones particulares, el trastorno del desarrollo neurológico puede estar provocado por mutaciones en la neurologina (p. ej., un trastorno de NLGN3 y/o un trastorno de NLGN2) y/o la neurexina (p. ej., un trastorno de NRXN1).
- En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar el dolor neuropático. El dolor neuropático puede ser agudo o crónico. En algunos casos, el dolor neuropático puede estar asociado con una afección tal como herpes, VIH, lesión nerviosa traumática, apoplejía, posisquemia, dorsalgia crónica, neuralgia posherpética, fibromialgia, distrofia simpática refleja, síndrome de dolor regional complejo, dolor de la médula espinal, ciática, dolor del miembro fantasma, neuropatía diabética tal como neuropatía diabética periférica ("DPN") y dolor neuropático inducido por quimioterapia contra el cáncer. También se proporcionan métodos para mejorar el alivio del dolor y para proporcionar analgesia a un paciente.
- Métodos adicionales de la divulgación incluyen un método para tratar el autismo y/o un trastorno del espectro autista en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto al paciente. En una realización, se proporciona un método para reducir los síntomas de autismo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Por ejemplo, tras la administración, el compuesto puede disminuir la incidencia de uno o más síntomas de autismo, tal como evitación del contacto visual, falta de socialización, déficit de atención, mal humor, hiperactividad, sensibilidad anormal a los sonidos, habla inapropiada, alteración del sueño y perseveración. Esta disminución de la incidencia puede medirse en relación con la incidencia en el individuo no tratado o en uno o varios individuos no tratados.
- También se proporciona en el presente documento un método para modular una expresión de un gen diana del autismo en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. La expresión del gen del autismo se puede seleccionar, por ejemplo, de ABAT, APOE, CHRNA4, GABRA5, GFAP, GRIN2A, PDYN y PENK. En algunas realizaciones, se proporciona un método para modular la plasticidad sináptica en un paciente que padezca un trastorno relacionado con la plasticidad sináptica, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto.
- En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, o, p. ej., el tratamiento de la pérdida de la memoria que, p. ej., acompaña a la enfermedad de Alzheimer en fase inicial, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto. También se proporciona en el presente documento un método para modular una proteína amiloide de la enfermedad de Alzheimer (p. ej., péptido amiloide β , p. ej. la isoforma $A\beta_{1-42}$) *in vitro* o *in vivo* (p. ej. en una célula), que comprende poner en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto puede bloquear la capacidad de esta proteína amiloide para inhibir la potenciación a largo plazo en cortes de hipocampo así como la muerte apoptótica de células neuronales. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede proporcionar

propiedades neuroprotectoras a un paciente con enfermedad de Alzheimer que lo necesite, por ejemplo, puede proporcionar un efecto terapéutico sobre la muerte de células neuronales asociada con la enfermedad de Alzheimer en fase terminal.

5 En ciertas realizaciones, los métodos divulgados incluyen tratar una psicosis o una inestabilidad afectiva ("PBA") que es inducida por otra afección tal como apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, demencia y/o enfermedad de Parkinson. Estos métodos, como con otros métodos de la divulgación, incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado a un paciente que lo necesite.

10 En diversas realizaciones, se proporciona un método para tratar la depresión que comprende administrar un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede aliviar la depresión o un síntoma de depresión sin afectar a la conducta o la coordinación motriz y sin inducir o promover actividad apopléjica. Afecciones depresivas ejemplares que se espera que se traten según este aspecto incluyen, pero no se limitan a, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, depresión psicótica, depresión puerperal, síndrome premenstrual, trastorno premenstrual disfórico, trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno bipolar (o trastorno maniacodepresivo), trastorno del humor y depresiones provocadas por afecciones médicas crónicas tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico y trastornos de estrés postraumático. Además, los pacientes que padecen cualquier forma de depresión a menudo experimentan ansiedad. Diversos síntomas asociados con la ansiedad incluyen miedo, pánico, palpitaciones cardíacas, disnea, fatiga, náuseas y cefaleas entre otros. La ansiedad o cualquiera de los síntomas de la misma se pueden tratar administrando un compuesto como los
15
20

También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar una afección en pacientes resistentes al tratamiento, p. ej., pacientes que padecen una afección mental o del sistema nervioso central que no responde, y/o no ha respondido, a ciclos adecuados de al menos uno, o al menos dos, de otros compuestos o terapias. Por ejemplo, se proporciona en el presente documento un método para tratar la depresión en un paciente resistente al
25

tratamiento, que comprende a) identificar opcionalmente al paciente como resistente al tratamiento y b) administrar una dosis eficaz de un compuesto a dicho paciente.

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se puede usar para el cuidado agudo de un paciente. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar a un paciente para tratar un episodio particular (p. ej., un episodio grave) de una afección descrita en el presente documento.

30 También se proporcionan en el presente documento terapias combinadas que comprenden un compuesto en combinación con uno o más agentes activos diferentes. Por ejemplo, un compuesto puede combinarse con uno o más antidepresivos, tales como antidepresivos tricíclicos, MAO-I, SSRI, inhibidores dobles y triples de la absorción y/o fármacos ansiolíticos. Fármacos ejemplares que pueden usarse en combinación con un compuesto incluyen Anaftranil, Adapin, Aventyl, Elavil, Norpramin, Pamelor, Pertofrane, Sinequan, Surmontil, Tofranil, Vivactil, Parnate, Nardil, Marplan, Celexa, Lexapro, Luvox, Paxil, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Effexor, Remeron, Cymbalta, Desyrel (trazodona) y Ludiomill. En otro ejemplo, un compuesto se puede combinar con un medicamento antipsicótico. Ejemplos no limitativos de antipsicóticos incluyen butirofenonas, fenotiazinas, tioxantenos, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, iloperidona, zotepina, sertindol, lurasidona y aripiprazol. Debe entenderse que se pueden usar combinaciones de un compuesto y uno o más de los agentes terapéuticos anteriores para el tratamiento de cualquier afección adecuada y no se limitan a su uso como antidepresivos o antipsicóticos.
35
40

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la divulgación.

45 Los compuestos AA, AB, AC y AE son compuestos de referencia.

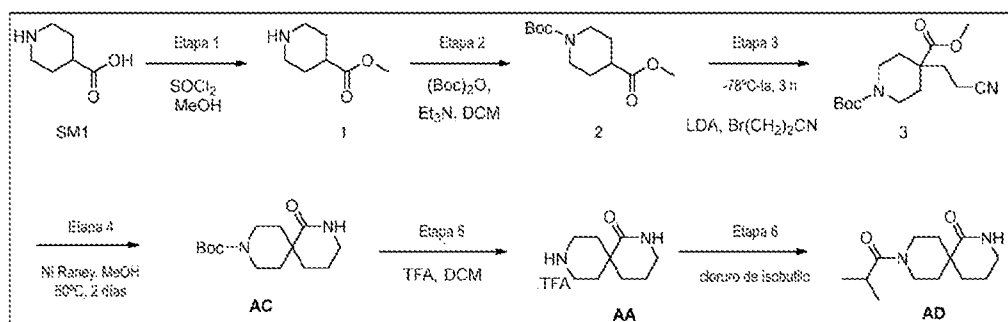
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de un número de modos basándose en las enseñanzas contenidas en el presente documento y en los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se pueden elegir para que sean las condiciones estándar para esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la técnica, y por lo tanto se indican métodos alternativos. Las materias primas para los ejemplos bien están disponibles comercialmente o bien se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. Al menos algunos de los compuestos identificados como "productos intermedios" en el presente documento pueden ser compuestos de la divulgación.
50
55

Las siguientes abreviaturas se pueden usar en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Ac es

5 acetilo (-C(O)CH₃), sida es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Boc y BOC son *tert*-butoxicarbonilo, Boc₂O es dicarbonato de di-*tert*-butilo, Bn es bencilo, Cbz es carboxibencilo, DCM es diclorometano, DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DMSO es dimetilsulfóxido, ESI es ionización por electropulverización, EtOAc es acetato de etilo, h es hora, HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, VIH es virus de inmunodeficiencia humana, HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución, LCMS es cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, LDA es diisopropilamida de litio, LiHMDS es hexametildisilazano de litio, Ms es mesilo o metanosulfonilo, NMDAR es receptor de *N*-metil-d-aspártato, NMR es resonancia magnética nuclear, Pd/C es paladio sobre carbono, TA es temperatura ambiente (p. ej., de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C), SM es materia prima, TEA es trietilamina, TLC es cromatografía en capa fina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, TMS es trimetilsililo y Ts es tosililo o para-toluenosulfonilo.

A. SÍNTESIS DE COMPUESTOS

Síntesis de AC, AA, AD:



15 Síntesis de piperidino-4-carboxilato de metilo (1):

A una solución agitada de ácido piperidino-4-carboxílico (20,0 g, 155 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió a 0°C cloruro de tionilo (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar **1** (28,4 g, bruto) como un aceite espeso (sal de HCl). El producto en bruto se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 - 9,33 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,12- 3,05 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

25 Síntesis de 4-metil-piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (2):

A una solución agitada de **1** (28,0 g, 155 mmol) en DCM (300 ml) se añadió a 0°C Et₃N (65 ml, 467 mmol) y se agitó durante 15 min. Se añadió Boc₂O (41 ml, 187 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua enfriada con hielo (500 ml) y se extrajo con DCM (3 × 350 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc al 20-30%/n-hexano para proporcionar **2** (35,6 g, 94%) como un aceite espeso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,85 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,44 - 1,41 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 32,1 Hz, 9H).

30 Síntesis de 4-metil-4-(2-cianoetil)piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (3):

A una solución agitada de **2** (20,0 g, 82,2 mmol) en THF (200 ml) se añadió LDA (60 ml, 122 mmol) a -78°C y se agitó durante 1 h. Se añadió 3-bromopropanonitrilo (8 ml, 98,0 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso saturado (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 30%/hexano para proporcionar **3** (8,1 g, 33%). LCMS (ESI): *m/z* 197 [M⁺-Boc].

35 Síntesis de 1-oxo-2,9-diazaespiro[5,5]undecano-9-carboxilato (AC) de *tert*-butilo:

40 A una solución agitada del compuesto **3** (4,0 g, 13,5 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió a TA Ni Raney (1,0 g) y NH₃ 7 N en MeOH (5 ml) y se agitó durante 7 h a 50°C bajo atmósfera de H₂ (0,35 MPa, 50 psi) en una autoclave. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 80%/hexano para proporcionar **AC** (2,2 g, 61%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 7,30 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,08 - 2,92 (m, 4H), 1,85 - 1,61 (m, 6H), 1,38 - 1,31 (m, 11H). LCMS (ESI): m/z 169 [M^+ -Boc]. HPLC: 99,4%.

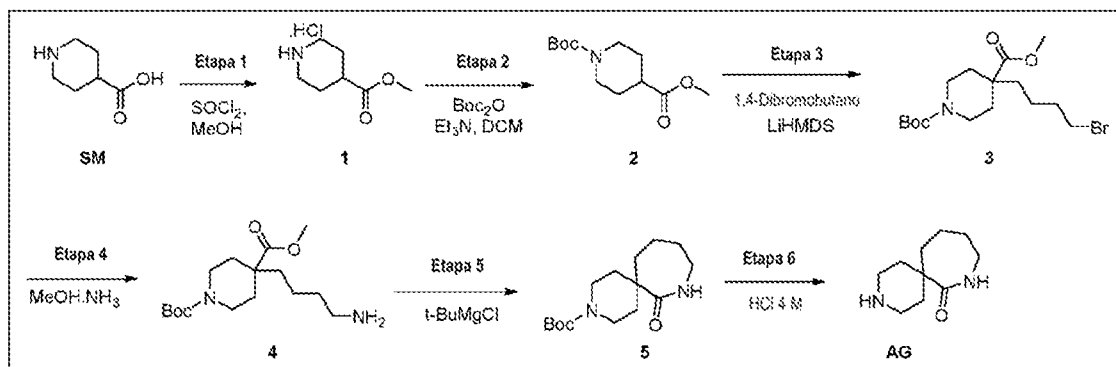
Síntesis de 2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona (AA):

5 A una solución agitada de **AC** (0,3 g, 1,10 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0,6 ml) a 0°C y se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar sal de TFA de **AA** (300 mg) como un aceite espeso. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 - 8,45 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,1-3,06 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,59 - 1,48 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 169 [M^++1]. HPLC: 99,2%.

Síntesis de 9-isobutiril-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona (AD):

10 A una solución agitada de **AA** (0,2 g, 1,19 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,66 ml, 3,57 mmol) seguido de la adición de cloruro de isobutirilo (0,19 ml, 1,78 mmol) a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna seguido de HPLC preparativa para proporcionar **AD** (0,07 g, 25%) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,81 - 1,62 (m, 5H), 1,38 (t, $J = 16,2$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 6,7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z 239 [M^++1]. HPLC: 99,7%.

Síntesis de AG



Síntesis de hidrocloreto de piperidino-4-carboxilato de metilo (1):

20 A una solución agitada de ácido piperidino-4-carboxílico (SM) (50 g, 0,387 mol) en metanol (500 ml) se añadió cloruro de tionilo (50,6 ml, 0,696 mol) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), las materias volátiles se concentraron bajo presión reducida para proporcionar compuesto 1 en bruto (71,5 g) como un sólido blanquecino.

25 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,14 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (br d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 287,3 [$2M+H$] $^+$.

Síntesis de 4-metil-piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (2):

30 A una solución agitada del compuesto 1 (71,5 g, 0,496 mol) en CH_2Cl_2 (700 ml) se añadió Et_3N (139 ml, 0,595 mol) a 0°C y se agitó durante 10 min. Se añadió Boc_2O (81 ml, 0,595 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua (1 l) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2×1 l). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO_2 eluyendo con EtOAc al 20%/hexano para obtener el compuesto 2 (95 g, 78%) como un líquido incoloro.

35 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,83 (br d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (br s, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). LCMS (ESI): m/z 266,3 [$M+\text{Na}$] $^+$.

Síntesis de 4-metil-4-(4-bromobutil)piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (3):

40 A una solución agitada del compuesto 2 (10 g, 0,041 mol) en THF (80 ml) se añadió LiHMDS (solución 1,0 M en THF, 62 ml, 0,062 mol) gota a gota a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 40 min, se añadió gota a gota 1,4-dibromobutano (24,5 ml, 0,205 mol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción

se desactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10%/hexano para proporcionar el líquido incoloro compuesto **3** (10 g, 65%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,82 (br s, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,35 - 1,20 (m, 4H). LCMS (ESI): *m/z* 278,6 [M-Boc+H]⁺.

Síntesis de 4-metil-4-(4-aminobutil)piperidino-1,4-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) (**4**):

Una mezcla del compuesto **3** (5 g, 0,013 mol) y amoníaco metanólico (solución 7 M, 50 ml) se recogió en un tubo sellado bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), se enfrió hasta temperatura ambiente y las materias volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ para proporcionar el líquido incoloro compuesto **4** (3,5 g, 84%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,70 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (br s, 2H), 2,82 (br s, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,94 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H). LCMS (ESI): *m/z* 315,3 [M+H]⁺.

Síntesis de 7-oxo-3,8-diazaespiro[5,6]dodecano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**5**):

A una solución agitada del compuesto **4** (3 g, 9,55 mmol) en THF (30 ml) se añadió *t*-BuMgCl (solución 1 M en THF, 38 ml, 38,0 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la reacción se desactivó con agua fría (100 ml) y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (2 × 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ para proporcionar una mezcla del compuesto **5** (1,2 g, 44%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): *m/z* 183,2 [M-Boc+H]⁺.

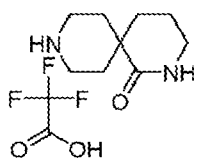
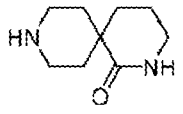
Síntesis de 3,8-diazaespiro[5,6]dodecan-7-ona (**AG**):

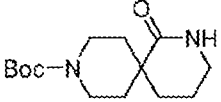
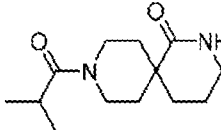
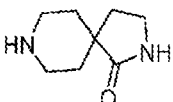
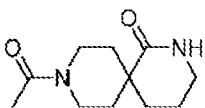
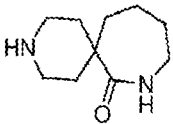
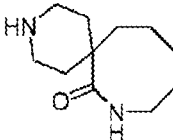
A una solución agitada del compuesto **5** (50 mg, 0,177 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió HCl (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El producto en bruto se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) en un matraz de fondo redondo y se sometió a liofilización durante 48 h. El producto sólido resultante se trituró con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ seguido de éter dietílico y se secó bajo vacío para proporcionar **AG** (32 mg) como un sólido blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (br s, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,07 (br d, *J* = 14,4 Hz, 2H), 1,66 (br d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 6H). LCMS (ESI): *m/z* 183,0 [M+H]⁺. HPLC: 95,86%.

Siguiendo los procedimientos anteriores, se prepararon o se preparan los siguientes compuestos y estereoisómeros de los mismos. Será apreciado por el experto en la técnica que para las estructuras mostradas se pueden prever diastereoisómeros y/o enantiómeros adicionales y se incluyen en el presente documento.

Tabla 1

Compuesto	Estructura
AA	
AB	

Compuesto	Estructura
AC	
AD	
AE	
AF	
AG	
AH	

B. ENSAYOS CON AGONISTAS DE NMDAR

Se efectuaron ensayos según se describe por Moskal y cols., "GLYX-13: a monoclonal antibody-derived peptide that acts as an N-methyl-D-aspartate receptor modulator," *Neuropharmacology*, 49, 1077-87, 2005. Estos estudios se diseñaron para determinar si los compuestos de prueba actúan facilitando la activación de NMDAR en membranas de células HEK que expresan NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C o NMDAR2D según se mide mediante incrementos en la unión a [³H]MK-801.

En el ensayo, se preincubaron 300 µg de proteína de extracto de membrana de células HEK que expresan NMDAR durante 15 minutos a 25°C en presencia de concentraciones de saturación de glutamato (50 µM) y concentraciones variables de compuesto de prueba (1×10^{-15} M - 1×10^{-7} M) o glicina 1 mM. Después de la adición de 0,3 µCi de [³H]MK-801 (22,5 Ci/mmol), las reacciones se incubaron de nuevo durante 15 minutos a 25°C (sin condiciones de equilibrio). [³H]MK-801 unido y libre se separaron a través de filtración rápida usando un aparato de Brandel.

Al analizar los datos, se midieron las DPM (desintegraciones por minuto) de [³H]MK-801 que quedaba en el filtro para cada concentración de compuesto de prueba o para glicina 1 mM. Los valores de DPM para cada concentración de un ligando (N=2) se promediaron. El valor de referencia se determinó a partir de la curva de mejor ajuste de los valores de DPM modelada usando el programa GraphPad y el algoritmo log(agonista) frente a

respuesta (tres parámetros) se sustrajo a continuación de todos los puntos del conjunto de datos. El % de unión máxima a [³H]MK-801 se calculó a continuación con relación al de glicina 1 mM: todos los valores de DPM sustraídos de la referencia se dividieron por el valor promedio para glicina 1 mM. La EC₅₀ y el % de actividad máxima se obtuvieron a continuación para la curva de mejor ajuste de los datos de unión máxima a [³H]MK-801 modelada usando el programa GraphPad y el algoritmo log(agonista) frente a respuesta (tres parámetros).

Las tablas posteriores resumen los resultados para los agonistas de NMDAR silvestres NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C y NMDAR2D, y si el compuesto no es un agonista (-), es un agonista (+) o es un agonista fuerte (++) donde la columna A se basa en el % de unión máxima a [³H]MK-801 con relación a glicina 1 mM (- = 0; < 100% = +; y > 100% = ++); y la columna B se basa en valores del log EC₅₀ (0 = -; ≥ 1×10⁻⁹ M (p. ej., -8) = +; y < 1×10⁻⁹ M (p. ej., -10) = ++). Un "ND" indica que el ensayo no se realizaba.

Compuesto	NMDAR2A		NMDAR2B	
	A	B	A	B
AA	-	-	+	++
AD	+	++	+	++
AC	+	+	+	++
AG	+	++	+	++

Compuesto	NMDAR2C		NMDAR2D	
	A	B	A	B
AA	ND	ND	++	++
AD	+	++	+	++

C. ENSAYOS FARMACOCINÉTICOS

Ratas Sprague Dawley fueron dosificadas intravenosamente usando una formulación en solución salina normal que contenía 2 mg/kg de los compuestos identificados en la tabla posterior. La tabla posterior resume los resultados de la farmacocinética IV.

Compuesto	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{final} (h*ng/ ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _{ss} (l/kg)
AA	2663	1155	2	28,35	1,76
AD	3793	5276	6,37	6,22	0,92
AC	5665	845	0,12	39,46	0,31

En otro experimento, ratas Sprague Dawley fueron dosificadas por vía oral (sonda oral) usando formulación en solución salina normal que contenía 10 mg/kg de los compuestos identificados en la tabla posterior. Se analizaron muestras de plasma, cerebro y CSF en diversos puntos temporales a lo largo de un período de 24 horas. La tabla posterior resume los resultados de la farmacocinética oral, donde los tres primeros valores (T_{máx}, C_{máx} y AUC_{final}) son valores plasmáticos.

Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{final} (h*ng/ ml)	CSF C _{máx} (ng/ml)	Cerebro C _{máx} (ng/ml)	%F
AA	2,11	325	1021	12	0	18

AD	0,33	8538	18448	4697	4833	70
AC	0,25	3633	1864	261	298	44

D: ENSAYO DE PORSOLT

Se realizó un estudio farmacológico no clínico *in vivo* (ensayo de Porsolt) para medir los efectos de tipo antidepresivo. El estudio permitía la evaluación de los efectos de cada compuesto en la prueba de natación forzada de Porsolt que se determinaba por la respuesta de las ratas (tiempo de flotación reducido) durante una prueba de natación de 5 minutos.

Se usaron ratas Sprague Dawley macho de 2-3 meses (Harlan, Indianapolis, IN). Las ratas se alojaron en jaulas de Lucite con nidos de astillas de madera de álamo temblón, mantenidas con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 (encendido de las luces a las 5 AM), y se les facilitó acceso a voluntad a pienso de laboratorio de Purina (EE. UU. De A.) y agua del grifo a lo largo del estudio.

La prueba de natación forzada de Porsolt adaptada para el uso en ratas se realizó según se describe por Burgdorf y cols., (The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 308:202-211, 2015). Los animales se situaron en un tubo de vidrio transparente de 46 cm de altura × 20 cm de diámetro relleno hasta 30 cm con agua del grifo (23 ± 1°C) durante 15 min el primer día (habitación) y 5 min el día de prueba posterior. Los animales se probaron 1 h o 1 semana después de la dosificación con los compuestos de prueba o control con vehículo (carboximetilcelulosa sódica al 0,5% en solución salina estéril al 0,9%). Los animales recibieron una sesión de habitación de 15 min 1 día antes de la primera prueba de 5 min. El agua se cambiaba después de cada animal. Los animales fueron grabados en vídeo, y el tiempo de flotación definido como la cantidad mínima de esfuerzo requerida para mantenerse con la cabeza sobre el agua fue puntuado por un experimentador desconocedor del tratamiento con alta fiabilidad entre evaluadores (r de Pearson > 0,9).

Compuesto	1 h después de la dosis			1 semana después de la dosis		
	Dosis (mg/kg)	Significación frente al vehículo	% de reducción en el tiempo de flotación	Dosis (mg/kg)	Significación frente al vehículo	% de reducción en el tiempo de flotación
AD	0,00001	No	25	0,00001	No	1
AD	0,001	Sí	47	0,001	No	41
AD	0,1	Sí	53	0,1	No	39
AD	10,0	Si	39	10,0	No	37

E. ESTABILIDAD EN MICROSOMAS

Se investigó la estabilidad en microsomas de los compuestos divulgados. La siguiente tabla indica el porcentaje de compuesto que queda después de 60 minutos.

Compuesto	Microsoma (Ser humano)	Microsoma (Rata)
AA	96%	91%
AD	100%	100%
AC	100%	96%

F. ESTABILIDAD EN PLASMA

Se investigó la estabilidad en plasma de los compuestos divulgados. La siguiente tabla indica el porcentaje de compuesto que queda después de 60 minutos.

Compuesto	Plasma (Ser humano)	Plasma (Rata)
AA	97%	84%
AD	98%	95%
AC	100%	100%

G. ENSAYO DE LESIÓN NERVIOSA DE BENNETT

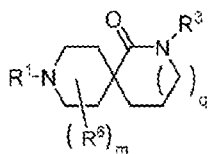
- El modelo de Bennett de analgesia mecánica se usa para determinar los efectos analgésicos de los compuestos según se mide mediante el umbral de retirada de la pata. Bennett GJ, Xie YK, "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man," Pain 33:87-107, 1988. Se realiza cirugía de lesión nerviosa crónica por constricción en animales con prueba de la respuesta analgésica una vez que los animales se han recuperado de la cirugía pero exhibiendo todavía un umbral bajo de retirada de la pata después de la aplicación de filamentos de von Frey. Los animales del grupo del vehículo reciben vehículo en lugar de compuesto de prueba. Los animales se trataron 1 h, 24 h y 1 semana después de la administración de compuesto de prueba o vehículo.
- Se usaron ratas Sprague Dawley de 2-3 meses. Harlan era el proveedor para todos los estudios. Las ratas se alojaron en jaulas de Lucite con nidos de astillas de madera de álamo temblón, mantenidas con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 (encendido de las luces a las 5 AM), y se les facilitó acceso a voluntad a pienso de laboratorio de Purina (EE. UU. De A.) y agua del grifo a lo largo del estudio.
- Las ratas se anestesiaron usando isoflurano (2,5%) inhalado. Se realizó cirugía de lesión nerviosa por constricción crónica del nervio ciático según se describe previamente (Bennett y Xie, 1988). Se realizó una incisión (~1,5 cm de longitud) con un bisturí dorsalmente a través de piel en la pata trasera derecha, paralela y posterior al fémur. Usando una pinza hemostática puntiaguda, se separaron el bíceps femoral y el glúteo superficial. Usando un fórceps romo curvo, el nervio ciático común se aisló y se expuso. Para los estudios de analgesia mecánica, se ligó todo el nervio ciático. Usando pinzas hemostáticas/fórceps y catgut cromado (5-0), el nervio se ligó de forma floja con un nudo cuadrado; 3 ligaduras, separadas 1 mm se pusieron en el nervio. Las ligaduras se apretaron hasta el punto de que la sutura no se deslizara por el nervio. Este protocolo daba como resultado una pérdida de función parcial del nervio. Las pruebas se produjeron aproximadamente 2 semanas después de la cirugía.
- Durante la prueba, las ratas se aclimataron a la superficie de la malla de alambre suspendida (1 cm X 1 cm, alambre que tiene 0,3 cm de diámetro) durante 15-20 min. Partiendo del más pequeño, cada filamento de Von Frey se presionó perpendicularmente a la superficie plantar de la pata trasera afectada (ipsilateral) hasta una ligera curvatura y a continuación se mantuvo durante 6 segundos. Si no se observaba una retirada obvia de la pata trasera o un comportamiento de retroceso inmediatamente después de la retirada del filamento, se usó el siguiente filamento mayor del mismo modo. En caso de respuesta, se usó un filamento menor. Esto se repitió hasta que se recogían seis respuestas.
- Para todos los estudios, los animales se evaluaron para referencia antes del inicio del estudio para probar la alodinia (definida como un umbral de retirada de la pata por debajo de 5). Un subgrupo de animales se probó con gabapentina (150 mg/kg, vía oral) para asegurar al menos 50% de analgesia. Una vez que se confirmaba que los animales estaban listos para el inicio del estudio, los animales se equilibraron a través de los grupos. Todos los investigadores del estudio desconocían las condiciones del tratamiento. Los animales fueron dosificados con 0,1, 1 o 10 mg/kg de compuesto de prueba a través de sonda oral (vía oral), los grupos de animales de control fueron dosificados con gabapentina (150 mg/kg, vía oral) o vehículo (Na-CMC al 0,5% en solución salina estéril al 0,9%, vía oral). La prueba se producía 1 h después de la dosificación probando de nuevo a los animales 24 h y 1 semana después de la dosificación. Los cálculos del porcentaje de analgesia para cada animal se realizaron usando la siguiente ecuación: % de analgesia = $[(\log(x) - y) / ((\log(z) - y))] * 100$, donde x = el umbral de retirada de la pata para el animal tratado con fármaco en gramos, y = el promedio de los valores de log(x) para el grupo tratado con vehículo y z = el umbral de retirada de la pata para animales sin tratamiento en gramos (valor histórico de 15 usado). Los resultados para el Compuesto AD, donde el porcentaje de analgesia se mide 1 hora, 24 horas y 1 semana después de la administración del compuesto son como sigue: para una dosis de 0,1 mg/kg: 38,7% a 1 h, 34,5% a las 24 h y 19,7% a 1 semana; para una dosis de 1 mg/kg: 24,1% a 1 h, 26,5% a las 24 h y 13,2% a 1 semana; y para una dosis de 10 mg/kg: 61,2% a 1 h, 45,1% a las 24 h y 39,5% a 1 semana. El estudio tenía un grupo de control de gabapentina, donde los valores de control de gabapentina ejemplares (típicos) para una dosis de 150 mg/kg son 77% a 1 h, 17% a las 24 h y 0% a 1 semana. Para el estudio, se confirmaba que la gabapentina era eficaz (demostrando al menos 50% de analgesia 1 h después de la administración). La gabapentina no era diferente del vehículo y no daba como resultado analgesia (<5%) a las 24 h y 1 semana después de la administración.

EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando solo la experimentación habitual, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descrita en el presente documento. Estos equivalentes son parte de la invención solo si se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por:



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, donde q es 1, 2 o 3 y

5 cuando q es 2 o 3:

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo(C₁-C₆) y -S(O)_w-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R^P;

w es 0, 1 o 2;

10 R⁶ no está presente;

m es 0;

R³ es H;

R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno;

15 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno, y

cuando q es 1:

20 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -C(O)-alquilo(C₁-C₆) y -S(O)_w-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R^P;

w es 0, 1 o 2;

R⁶ no está presente;

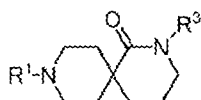
25 m es 0;

R³ es H;

R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno; y

30 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, donde

R¹ es -C(O)-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R^P;

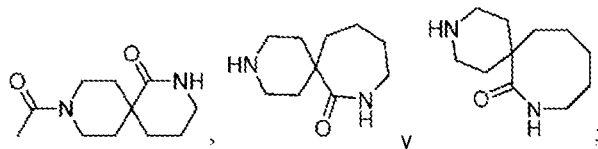
R³ es H;

R^P se selecciona independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, hidroxilo, -SH y halógeno; y

5 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente, para cada presencia, del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo, donde cada alquilo C₁-C₃, fenilo y bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₃ y halógeno.

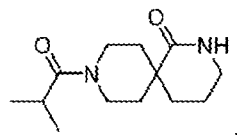
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde R¹ es -C(O)-alquilo(C₁-C₄).

4. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



10 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, representado por



o una sal farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo.

15 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para el uso en un método para tratar migraña, depresión, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención, esquizofrenia o ansiedad, en un paciente que lo necesite.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para el uso en un método para tratar el dolor neuropático en un paciente que lo necesite.

25 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o estereoisómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 6, para el uso en un método para tratar una lesión cerebral traumática, un trastorno del desarrollo neurológico relacionado con una disfunción sináptica o un trastorno de deterioro cognitivo, en un paciente que lo necesite.