

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 001 085**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2018** **PCT/EP2018/071120**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019** **WO19025588**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2018** **E 18748921 (6)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3661510**

54 Título: **Métodos de tratar alteraciones del comportamiento**

30 Prioridad:

**03.08.2017 EP 17382544**  
**03.08.2017 EP 17382545**  
**30.04.2018 EP 18382299**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.03.2025**

73 Titular/es:

**ORYZON GENOMICS, S.A. (100.00%)**  
**Carrera de San Jerónimo 15, 2a planta**  
**28014 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**MAES, TAMARA;**  
**ROTLLANT POZO, DAVID;**  
**GRIÑÁN FERRE, CHRISTIAN;**  
**PALLÀS LLIBERIA, MERCÈ;**  
**NADAL ALEMANY, ROSER y**  
**ARMARIO GARCÍA, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 3 001 085 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**

Métodos de tratar alteraciones del comportamiento

**CAMPO**

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de KDM1A, que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad.

**ANTECEDENTES**

10 Las alteraciones del comportamiento tales como, por ejemplo, el retraimiento social o el comportamiento agresivo, son muy frecuentes en la sociedad actual y los médicos las consideran una afección médica en sí misma. Aun así, el tratamiento de las alteraciones del comportamiento sigue siendo un desafío médico. Actualmente no existen fármacos aprobados que apunten específicamente al tratamiento del retraimiento social, la conducta agresiva u otras alteraciones del comportamiento. Además, muchos de los medicamentos existentes que se están utilizando para tratar alteraciones del comportamiento pueden provocar efectos secundarios graves; por ejemplo, muchos fármacos antipsicóticos (también conocidos como neurolepticos o tranquilizantes mayores), que se están utilizando para tratar el comportamiento agresivo  
15 y otras alteraciones del comportamiento, provocan sedación.

Por lo tanto, existe una fuerte e insatisfecha necesidad de fármacos nuevos y/o mejorados para tratar alteraciones del comportamiento, particularmente fármacos que actúen a través de nuevos mecanismos de acción que permitan tratar específicamente alteraciones del comportamiento y/o que exhiban un perfil de efectos secundarios más favorable que los tratamientos actuales. La presente invención aborda estas y otras necesidades.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

20 La presente invención proporciona un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad.

25 La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes o soportes farmacéuticamente aceptables.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

30 La Figura 1 muestra el efecto del tratamiento con el inhibidor de KDM1A Compuesto 1 (como se define más adelante y en el Ejemplo 1) sobre el comportamiento agresivo en la prueba del residente-intruso en ratones SAMP8 macho, evaluado por el número total de ataques, como se describe con más detalle en el Ejemplo 3. Se representan las medias y el error típico de la media (SEM). \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

35 La Figura 2 muestra el efecto del tratamiento con el Compuesto 1 sobre el comportamiento agresivo en la prueba del residente-intruso en ratones SAMP8 macho, evaluado por el número de ataques de agarre, como se describe con más detalle en el Ejemplo 3. Se representan medias y SEM. \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

40 La Figura 3 muestra el efecto del tratamiento con el Compuesto 1 sobre la evitación social en la prueba del residente-intruso en el modelo de aislamiento de ratas, evaluado por el tiempo sin interacción social (medido en segundos), como se describe con más detalle en el Ejemplo 4. Se representan medias y SEM. \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

La Figura 4 muestra el efecto de Compuesto 1 sobre la evitación social en la prueba del residente-intruso en el modelo de aislamiento de ratas, evaluado por el número de evitaciones, como se describe con más detalle en el Ejemplo 4. Se representan medias y SEM. \* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001.

45 La Figura 5 muestra el efecto de Compuesto 1 sobre el comportamiento de interacción social en la prueba de tres cámaras (TCT, por sus siglas en inglés), evaluado por el tiempo transcurrido en cada una de las cámaras de Objeto y cámaras de Ratones (medido en segundos), como se describe con más detalle en el Ejemplo 5. Se representan medias y SEM. \*\*\* p < 0,001.

50 La Figura 6 muestra el efecto de Compuesto 1 sobre el comportamiento de interacción social en el TCT, evaluado por el tiempo transcurrido directamente para explorar los nuevos ratones (medido en segundos), como se describe con más detalle en el Ejemplo 5. Se representan medias y SEM. \*\*\* p < 0,001.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se basa en el hallazgo de que los inhibidores de KDM1A son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de alteraciones del comportamiento, como se explica con más detalle a continuación y se ilustra en los Ejemplos. Por consiguiente, La presente invención proporciona un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-

(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad.

5 La presente invención proporciona igualmente un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento en un paciente (preferiblemente un ser humano), en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad, y en donde dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho inhibidor de KDM1A.

10 De acuerdo con la presente invención, una "alteración del comportamiento" se refiere, en particular, a una alteración, perturbación, disfunción, aberración, trastorno o similar que afecta al comportamiento de un sujeto, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, alteraciones del comportamiento inducidas por o asociadas con variaciones genéticas o epigenéticas, alteraciones del comportamiento asociadas con una enfermedad, alteraciones del comportamiento inducidas por terapia farmacológica, alteraciones del comportamiento inducidas por consumo agudo y/o crónico abusivo de drogas, o alteraciones del comportamiento inducidas por entorno social adverso (por ejemplo: abandono o negligencia durante la niñez, experiencias traumáticas tales como guerra o agresión sexual durante la etapa adulta) entre otras. Las alteraciones del comportamiento de acuerdo con la presente invención no incluyen alteraciones en la función cognitiva (p. ej., deterioro de la memoria) o el estado de ánimo (p. ej., ansiedad).

20 Una alteración del comportamiento social se refiere a una alteración, perturbación, disfunción, aberración, trastorno o similar que afecta el comportamiento social de un sujeto por cualquier causa, incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, alteraciones en el comportamiento social (p. ej., alteraciones de la interacción social o agresividad) inducidas por o asociadas con variaciones genéticas o epigenéticas, alteraciones en el comportamiento social (p. ej., alteraciones de la interacción social o agresividad) asociadas con una enfermedad, alteraciones en el comportamiento social (p. ej., alteraciones de la interacción social o agresividad) inducidas por terapia farmacológica, alteraciones en el comportamiento social (p. ej., alteraciones de la interacción social o agresividad) inducidas por el consumo agudo y/o crónico abusivo de drogas, o alteraciones en el comportamiento social (p. ej., alteraciones de la interacción social o agresividad) inducidas por un entorno social adverso (por ejemplo: abandono o negligencia durante la niñez, experiencias traumáticas tales como guerra o la agresión sexual durante la etapa adulta), entre otras. Ejemplos de alteraciones del comportamiento social incluyen, sin limitación, retraimiento social, agresividad o apatía, entre otros.

De acuerdo con la presente invención, la alteración del comportamiento a tratar es el retraimiento social o la agresividad.

30 La presente invención se refiere, por lo tanto, a un inhibidor de KDM1A, que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de un trastorno del comportamiento social, una disfunción del comportamiento social, una aberración del comportamiento social o un trastorno del comportamiento social, en donde el trastorno del comportamiento social, la disfunción del comportamiento social, la aberración del comportamiento social o el trastorno del comportamiento social es el retraimiento social o la agresividad. Además, cualquiera de las afecciones antes mencionadas puede ser, p. ej., (i) inducida por o asociada con variaciones genéticas o epigenéticas, (ii) asociada con una enfermedad, (iii) inducida por terapia farmacológica, (iv) inducida por consumo agudo y/o crónico abusivo de drogas, o (v) inducida por un entorno social adverso, como también se describe con más detalle más adelante.

40 "Retraimiento social" de acuerdo con la presente invención se refiere, en particular, a una carencia anormal, patológica o inapropiada de interacción social y/o un grado reducido de interacción social (incluyendo la evitación social) para miembros de una especie social tales como los seres humanos, particularmente una condición en la cual un individuo se retira de la sociedad y de las relaciones interindividuales a través de la exhibición consistente (en diferentes situaciones y a lo largo del tiempo) de un comportamiento solitario en presencia de otros, a menudo acompañado de indiferencia o distanciamiento. A este respecto, se considera que el retraimiento social (al que también se puede aludir como retraimiento pasivo) surge de factores internos, optando el individuo, por una razón u otra, por no interactuar con los demás. El retraimiento social de acuerdo con la invención no incluye el aislamiento social activo, utilizado para designar una falta de interacción social atribuida a factores externos, por ejemplo el proceso por el cual un individuo se queda solo porque sus iguales no desean interactuar con él (es decir, el individuo es aislado por los demás). Ejemplos no limitativos de retraimiento social a ser tratado de acuerdo con la presente invención incluyen retraimiento social inducido por o asociado con variaciones genéticas o epigenéticas (incluyendo, p. ej., COMT), retraimiento social asociado con una enfermedad (incluyendo, p. ej., trastorno del espectro autista (ASD (por sus siglas en inglés), tal como, p. ej., autismo o síndrome de Asperger), trastorno de personalidad por evitación (AvPD, por sus siglas en inglés), esquizofrenia (incluyendo, p. ej., un trastorno esquizotípico y/o delirante), un trastorno del estado de ánimo (incluyendo, p. ej., trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; o trastorno bipolar), adicción a drogas, trastorno de estrés postraumático (PTSD, por sus siglas en inglés), demencia (incluyendo, p. ej., enfermedad de Alzheimer), trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad depresiva, trastorno esquizoafectivo, lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés) o un trastorno alimentario (incluyendo, p. ej., bulimia nerviosa)), retraimiento social inducido por terapia farmacológica, retraimiento social inducido por consumo agudo y/o crónico abusivo de drogas (incluyendo, p. ej., síndrome de dependencia), o retraimiento social inducido por entorno social adverso (por ejemplo: abandono o negligencia durante la infancia, experiencias traumáticas, tales como guerra o agresión sexual durante la etapa adulta), entre otras.

De acuerdo con la presente invención, "agresividad" se refiere, en particular, a cualquier tipo de comportamiento agresivo o violento anormal, patológico o inapropiado, hostilidad o agitación, por ejemplo física o verbal, incluyendo la agresividad interpersonal (es decir, hacia otros sujetos) y/o la agresividad intrapersonal (es decir, la autoagresividad). Ejemplos no limitantes de agresividad a tratar de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación, agresividad inducida por o asociada con variaciones genéticas o epigenéticas (incluyendo, p. ej., trisomía 21, GABRA2, MAOA, SLC6A4, CHMP2B, VPS13A, PLA2G6, TBP, HTT, ANK3, EHMT1, MYCN, CASK, HDAC4, MLL/KMT2A, TCF4, CNTNAP2, NRXN1, ATN1, CTNNA1, MED12, KDM5C/JARID1C, CUL4B, SYN1, UBE2A, SMARCA2, HCFC1, HERC2, NDP, PAK3, ATP13A2, SPAST, NSD1, STAMBP, HPRT1, DJ1, TARDBP, MAPT o AVPR1A), agresividad asociada con una enfermedad (incluyendo, p. ej., enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Huntington (HD), demencia por cuerpos de Lewy (DLB, por sus siglas en inglés), enfermedad de Parkinson (PD), esquizofrenia (SZ), trastorno bipolar (BPD), depresión (DS), lesión cerebral traumática (TBI), trastorno de conducta del sueño REM (RBD), demencia, atrofia dentatorubral-palidolusiana (DRPLA), síndrome de Tourette (GTS), un trastorno de conducta (incluyendo, p. ej., trastorno de conducta no socializado, trastorno de conducta socializado o trastorno negativista desafiante), adicción a las drogas, un trastorno relacionado con el estrés (incluyendo, p. ej., trastorno de estrés postraumático), trastorno del espectro autista (ASD), trastorno límite de la personalidad o trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos), agresividad inducida por terapia farmacológica, agresividad inducida por toxinas (p. ej. trimetilestano), agresividad inducida por consumo agudo y/o crónico abusivo de drogas (incluyendo, p. ej., estado de abstinencia), agresividad inducida por déficit dietético (p. ej., Zn), agresividad inducida por privación de sueño o agresividad inducida por entorno social adverso (por ejemplo: abandono o negligencia). durante la infancia, experiencias traumáticas tales como guerra o agresión sexual durante la etapa adulta), entre otras.

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es el retraimiento social.

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es el retraimiento social asociado con una enfermedad. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una enfermedad del SNC. En algunas realizaciones, dicha enfermedad del SNC es un trastorno del espectro autista (ASD tal como, p. ej., autismo o síndrome de Asperger), trastorno de personalidad por evitación (AvPD), esquizofrenia (incluyendo, p. ej., un trastorno esquizotípico y/o delirante), un trastorno del estado de ánimo (incluyendo, p. ej., trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; o trastorno bipolar), adicción a las drogas, trastorno de estrés postraumático (PTSD), demencia (incluida, p. ej., enfermedad de Alzheimer), trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad depresiva, trastorno esquizoafectivo, TBI o un trastorno alimentario (incluyendo, p. ej., bulimia nerviosa).

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es la agresividad.

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es la agresividad asociada con una enfermedad. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es una enfermedad del SNC. En algunas realizaciones, dicha enfermedad del SNC es AD, HD, DLB, PD, SZ, BPD, DS, TBI, RBD, demencia, DRPLA, GTS, un trastorno de conducta (p. ej., trastorno de conducta no socializado, trastorno de conducta socializado o trastorno negativista desafiante), adicción a las drogas, un trastorno relacionado con el estrés (incluyendo, p. ej., trastorno de estrés postraumático), ASD, trastorno límite de la personalidad o trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos. En una realización preferida, la enfermedad es AD. Sin embargo, la enfermedad también puede ser diferente de la AD. Por ejemplo, la enfermedad puede ser HD, DLB, PD, SZ, BPD, DS, TBI, RBD, demencia, DRPLA, GTS, un trastorno de conducta (p. ej., trastorno de conducta no socializado, trastorno de conducta socializado o trastorno negativista desafiante), adicción a las drogas, un trastorno relacionado con el estrés (incluyendo, p. ej., trastorno de estrés postraumático), ASD, trastorno límite de la personalidad o trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos.

Como se explicó anteriormente, el inhibidor de KDM1A para uso de acuerdo con la invención es el compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y se prefiere particularmente que el inhibidor de KDM1A sea el compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (en forma no salina). Este compuesto también se designa en esta memoria (incluyendo los Ejemplos y Figuras) como Compuesto 1 o Comp. 1. Los nombres "5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina", "Compuesto 1" o "Comp. 1" se utilizan indistintamente en esta memoria.

Por consiguiente, la presente invención proporciona 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad.

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es el retraimiento social.

En algunas realizaciones, la alteración del comportamiento es la agresividad.

Preferiblemente, el inhibidor de KDM1A para uso de acuerdo con la invención, es decir, el compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la

misma), se administra por vía oral. Más adelante se describen con más detalle formulaciones ejemplares que pueden administrarse mediante ingestión por vía oral.

Como se explica arriba, la presente invención proporciona el compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad. Por consiguiente, la invención se refiere al compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina como una base libre (en forma no salina) para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad. Además, la invención se refiere también a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad.

Los hallazgos que sustentan la presente invención (que se ha descrito anteriormente en esta memoria y se define en las reivindicaciones) se explican con más detalle en lo que sigue.

Como también se ilustra en los Ejemplos, se ha encontrado, sorprendentemente, en el contexto de la presente invención que los inhibidores de KDM1A tales como, p. ej., el Compuesto 1 proporcionan potentes efectos terapéuticos en modelos animales de alteraciones del comportamiento (humano). En particular, los efectos beneficiosos de los inhibidores de KDM1A se han observado en diferentes tipos de alteraciones del comportamiento, particularmente la agresividad, el retraimiento social y otras alteraciones del comportamiento social.

Como se ilustra con más detalle en el Ejemplo 3 y las Figuras 1 y 2, se ha descubierto que inhibidores de KDM1A tales como el Compuesto 1 son eficaces en el tratamiento de la agresividad. Para testar los efectos de un compuesto de interés tal como el Compuesto 1 sobre la agresividad, se selecciona un modelo animal (por ejemplo, un modelo de roedor) en el que se sabe que los animales tratados con el vehículo desarrollan, o se identifica que muestran, un comportamiento agresivo alterado (aumentado) en comparación con los animales de control, según se evalúa utilizando un método bien establecido para medir el comportamiento agresivo, y luego se evalúa si el tratamiento de dichos animales agresivos con el compuesto reduce su comportamiento agresivo en comparación con los animales tratados con el vehículo, o incluso restaura el comportamiento agresivo a los niveles (normales) de los animales de control. El comportamiento agresivo de los animales se puede evaluar utilizando cualquier método estándar para evaluar parámetros de comportamiento agresivo tales como, por ejemplo, la prueba del residente-intruso (RI), que se puede realizar, por ejemplo, como se describe con más detalle en el Ejemplo 3.1. Como ejemplo de un modelo animal adecuado para testar la agresividad, se pueden utilizar ratones machos SAMP8, utilizando ratones machos SAMR1 como control. Como se ilustra en el Ejemplo 3 y en las Figuras 1 y 2, los ratones SAMP8 machos tratados con vehículo exhiben un comportamiento agresivo significativamente mayor en comparación con la cepa de control SAMR1, como lo demuestra un número significativamente mayor de ataques totales y especialmente de ataques de agarre. El tratamiento de ratones SAMP8 machos con un inhibidor de KDM1A (particularmente el Compuesto 1) reduce drásticamente su agresividad, como se ilustra en las Figuras 1 y 2 por el número de ataques (tanto ataques totales como ataques de agarre), que se restauran en los ratones SAMP8 tratados con el Compuesto 1 a los niveles de SAMR1. El tratamiento con el inhibidor de KDM1A, Compuesto 1, es capaz de corregir el comportamiento agresivo alterado de los ratones SAMP8, lo que respalda el uso de inhibidores de KDM1A para tratar la agresividad y las alteraciones del comportamiento relacionadas.

Además de ejercer efectos terapéuticos sobre la agresividad, los inhibidores de KDM1A tales como el Compuesto 1 también son útiles para tratar otras alteraciones del comportamiento tales como el retraimiento social, como se ilustra en el Ejemplo 4 y las Figuras 3 y 4. Si bien los ratones son muy territoriales, las ratas son conocidas como una especie más gregaria y, por lo tanto, son una especie particularmente adecuada para evaluar el comportamiento de interacción social y, en particular, el retraimiento social. Un modelo adecuado para evaluar el retraimiento social es el modelo de crianza en aislamiento de ratas. En este modelo, las ratas se aíslan después del destete y se las priva del entorno normal que condiciona su comportamiento social. El aislamiento en esta fase del desarrollo de la rata conduce a alteraciones del comportamiento, en particular una falta de interés por las interacciones sociales (evitación social) en el animal adulto, lo que puede servir de modelo para el retraimiento social humano. El comportamiento social de los animales en este modelo puede luego evaluarse utilizando cualquier método estándar para una evaluación de este tipo conocido en la técnica tal como la prueba del residente-intruso. Como se ilustra en el Ejemplo 4 y las Figuras 3 y 4, los parámetros de evitación social aumentan considerablemente en las ratas aisladas tratadas con vehículo en comparación con las ratas no aisladas tratadas con vehículo, como lo refleja el tiempo sin interacción social (Figura 3) y el número de evitaciones (Figura 4). El tratamiento con el inhibidor de KDM1A, Compuesto 1, reduce en gran medida la evitación social en ratas aisladas, como se ilustra en la Figura 3 mediante una reducción dependiente de la dosis en el tiempo sin interacción social en ratas aisladas, y en la Figura 4 mediante una reducción en el número de evitaciones, que aumentó en gran medida en ratas aisladas tratadas con vehículo y se restableció a la normalidad (es decir, a los niveles de ratas no aisladas) mediante el tratamiento con el inhibidor de KDM1A, Compuesto 1. El tratamiento con un inhibidor de KDM1A es capaz de mejorar o corregir la evitación social, lo que respalda el uso de inhibidores de KDM1A para tratar el retraimiento social y las alteraciones del comportamiento social relacionadas.

La utilidad de los inhibidores de KDM1A para tratar alteraciones del comportamiento social se ilustra adicionalmente en el Ejemplo 5 y las Figuras 5 y 6, utilizando otra prueba de comportamiento social ampliamente utilizada, el Test de Tres

Cámaras (TCT). El TCT es un método comúnmente utilizado para medir el comportamiento social en ratones y es útil para evaluar los efectos de un compuesto para tratar alteraciones de la interacción social, utilizando animales que exhiben déficits innatos o adquiridos en el comportamiento social. En el test TCT, como se explica con más detalle en el Ejemplo 5, después de la adaptación a la arena de tres cámaras, se libera un ratón en la cámara del medio y se le permite explorar los otros compartimientos. En el compartimiento adyacente 'ratón' se sitúa un ratón estímulo dócil en un contenedor de malla de alambre, mientras que en el otro compartimiento adyacente se sitúa un contenedor similar sin ratón estímulo (compartimiento objeto). La propensión a acercarse o evitar el compartimiento con el ratón estímulo proporciona una medida de sociabilidad. Como se ilustra en el Ejemplo 5 y las Figuras 5 y 6, el tratamiento con un inhibidor de KDM1A tal como el Compuesto 1 puede restaurar el comportamiento de interacción social/sociabilidad en sujetos que exhiben alteraciones de la interacción social. Como se describe en el Ejemplo 5, a diferencia de la cepa de control, SAMR1, los ratones hembra SAMP8 no muestran preferencia por la cámara de los "ratones" sobre la cámara del "objeto" y también pasan menos tiempo explorando al nuevo ratón, mostrando así déficits en el comportamiento social. El tratamiento de ratones hembra SAMP8 con el inhibidor de KDM1A, Compuesto 1, restaura completamente el comportamiento de interacción social/sociabilidad de los ratones SAMP8 a los niveles de SAMR1, como se muestra al restaurar tanto la preferencia por la cámara de socialización (cámara de los ratones) (véase la Figura 5) como el tiempo dedicado a explorar un nuevo ratón (véase la Figura 6). Es importante destacar que los efectos terapéuticos de los inhibidores de KDM1A tales como el Compuesto 1 en el tratamiento de alteraciones del comportamiento se pueden lograr sin producir efectos sedantes, como se ilustra en los Ejemplos 3 y 4 utilizando ensayos estándares para medir los efectos sedantes o ansiolíticos como las pruebas de Campo Abierto y Laberinto en Cruz Elevada. La sedación es un efecto secundario grave de muchos fármacos que se utilizan actualmente para tratar alteraciones del comportamiento. Por ejemplo, los fármacos antipsicóticos utilizados para tratar la agresividad causan generalmente una fuerte sedación. Por lo tanto, los inhibidores de KDM1A, y particularmente el Compuesto 1, son muy ventajosos con respecto a los tratamientos actuales, ya que pueden utilizarse para tratar alteraciones del comportamiento, sin provocar efectos secundarios sedantes.

Como se explica arriba, la presente invención se refiere a un inhibidor de KDM1A, que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad.

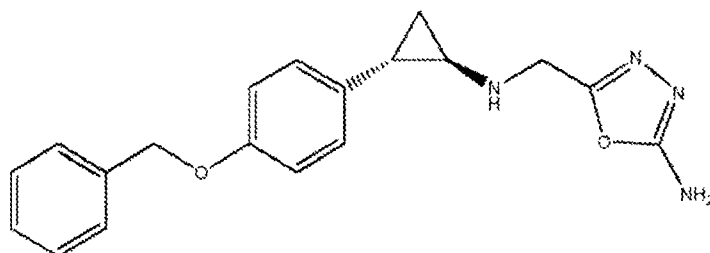
#### **Inhibidores de KDM1A**

Tal como se utiliza en esta memoria, un inhibidor de KDM1A es un compuesto que inhibe KDM1A, particularmente KDM1A humana.

Se ha informado de inhibidores de KDM1A tanto irreversibles como reversibles. Los inhibidores irreversibles de KDM1A ejercen su actividad inhibidora al unirse covalentemente al cofactor FAD dentro del sitio activo de KDM1A y generalmente se basan en un resto 2-ciclit-ciclopropilamino tal como un resto 2-(hetero)arilciclopropilamino. También se han descrito inhibidores reversibles de KDM1A.

El inhibidor de KDM1A a utilizar de acuerdo con la invención es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma).

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un inhibidor de KDM1A para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad, en donde el inhibidor de KDM1A es un compuesto de la siguiente fórmula:



o cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La capacidad de un compuesto de inhibir KDM1A se puede testar in vitro utilizando cualquier método para determinar la inhibición de KDM1A conocido en la técnica, por ejemplo el método descrito en el Ejemplo 2.

Como se explica arriba, el inhibidor de KDM1A para uso de acuerdo con la invención es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

**Formulaciones Farmacéuticas**

Si bien es posible que el inhibidor de KDM1A, específicamente el Compuesto 1, pueda administrarse para uso en terapia directamente como tal, típicamente se administra en forma de una composición farmacéutica, que comprende el compuesto como ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más excipientes o soportes farmacéuticamente aceptables. Cualquier referencia al inhibidor de KDM1A en esta memoria incluye una referencia al compuesto como tal, es decir, el compuesto correspondiente en forma no salina (p. ej., como una base libre) o en forma de cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una referencia a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

El inhibidor de KDM1A puede administrarse por cualquier medio que logre el propósito previsto. Ejemplos incluyen la administración por vía oral, parenteral (incluyendo, p. ej., intravenosa, subcutánea o intracerebral) o tópica.

Para administración oral, el compuesto se puede incorporar en una formulación que incluye soportes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (p. ej., gelatina, celulosa, goma tragacanto), excipientes (p. ej., almidón, lactosa), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, dióxido de silicio), agentes desintegrantes (p. ej., alginato, Primogel y almidón de maíz) y agentes edulcorantes o aromatizantes (p. ej., glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo y menta piperita). La formulación puede administrarse por vía oral, p. ej., en forma de cápsulas de gelatina cerradas o tabletas comprimidas. Las cápsulas y las tabletas se pueden preparar mediante cualquier técnica convencional. Las cápsulas y tabletas también pueden recubrirse con diversos recubrimientos conocidos en la técnica para modificar los sabores, gustos, colores y formas de las cápsulas y tabletas. Además, también se pueden incluir en las cápsulas soportes líquidos tales como aceites grasos. Formulaciones orales adecuadas también pueden estar en forma de suspensión, jarabe, goma de mascar, oblea, elixir y similares. Si se desea, también se pueden incluir agentes convencionales para modificar sabores, gustos, colores y configuraciones de las formas especiales. Además, para una administración conveniente mediante sonda de alimentación enteral en pacientes que no pueden tragar, los compuestos activos se pueden disolver en un vehículo de aceite vegetal lipófilo aceptable, tal como aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cártamo.

El compuesto también puede administrarse por vía parenteral en forma de solución o suspensión, o en forma liofilizada capaz de convertirse en una forma de solución o suspensión antes de su uso. En formulaciones de este tipo se pueden utilizar diluyentes o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como agua estéril y tampón salino fisiológico. Se pueden incluir otros disolventes convencionales, tampones de pH, estabilizadores, agentes antibacterianos, tensioactivos y antioxidantes. Por ejemplo, componentes útiles incluyen cloruro sódico, acetatos, citratos o tampones fosfato, glicerol, dextrosa, aceites fijos, metilparabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y similares. Las formulaciones parenterales se pueden almacenar en cualquier envase convencional tales como viales y ampollas.

Para la administración tópica, el compuesto puede formularse en lociones, cremas, ungüentos, geles, polvos, pastas, esprays, suspensiones, gotas y aerosoles. De esta forma, se pueden incluir en las formulaciones uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes. Ejemplos de agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a polietilenglicol, sorbitol, goma xantana, vaselina, cera de abejas o aceite mineral, lanolina, escualeno y similares. Una forma especial de administración tópica es la administración mediante un parche transdérmico. Métodos para preparar parches transdérmicos se describen, p. ej., en Brown, et al. (1988) Ann. Rev. Med. 39:221-229.

La implantación subcutánea para la liberación sostenida del compuesto también puede ser una vía de administración adecuada. Esto implica procedimientos quirúrgicos para implantar un compuesto activo en cualquier formulación adecuada en un espacio subcutáneo, p. ej., debajo de la pared abdominal anterior. Véase, p. ej., Wilson et al. (1984) J. Clin. Psych. 45:242-247. Los hidrogeles se pueden utilizar como un soporte para la liberación sostenida de compuestos activos. Los hidrogeles son generalmente conocidos en la técnica. Típicamente, se fabrican reticulando polímeros biocompatibles de alto peso molecular en una red, que se hincha en agua para formar un material similar a un gel. Preferiblemente, los hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para los fines de esta invención, pueden ser útiles los hidrogeles hechos de polietilenglicoles, colágeno o ácido poli(glicólico-co-L-láctico). Véase, p. ej., Phillips et al. (1984) J. Pharmaceut. Sci., 73: 1718-1720.

El compuesto también se puede conjugar con un polímero de alto peso molecular no peptídico, no inmunogénico e hidrosoluble para formar un conjugado de polímero. Por ejemplo, el compuesto puede enlazarse covalentemente al polietilenglicol para formar un conjugado. Típicamente, un conjugado de este tipo exhibe una solubilidad y estabilidad mejoradas y una toxicidad e inmunogenicidad reducidas. Por lo tanto, cuando se administra a un paciente, el compuesto en el conjugado puede tener una semivida más larga en el cuerpo y exhibir una mejor eficacia. Véase generalmente, Burnham (1994) Am. J. Hosp. Pharm. 15:210-218. Las proteínas PEGiladas se utilizan actualmente en terapias de reemplazo de proteínas y para otros usos terapéuticos. Por ejemplo, el interferón PEGilado (PEG-INTRON A®) se utiliza clínicamente para tratar la hepatitis B. La adenosina desaminasa PEGilada (ADAGEN®) se utiliza para tratar la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (SCIDS, por sus siglas en inglés). La L-asparaginasa PEGilada (ONCAPSPAR®) se utiliza para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA, por sus siglas en inglés). Se prefiere que el enlace covalente entre el polímero y el compuesto activo y/o el polímero en sí sea degradable hidrolíticamente en condiciones fisiológicas. Conjugados de este tipo, conocidos como "profármacos", pueden liberar fácilmente el compuesto activo dentro del cuerpo. La liberación controlada de un compuesto activo también se puede lograr incorporando el



ingrediente activo en microcápsulas, nanocápsulas o hidrogeles generalmente conocidos en la técnica. Otros profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto incluyen, pero no se limitan a ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

Los liposomas también se pueden utilizar como soportes del compuesto activo. Los liposomas son micelas formadas por diversos lípidos tales como colesterol, fosfolípidos, ácidos grasos y derivados de los mismos. También se pueden utilizar diversos lípidos modificados. Los liposomas pueden reducir la toxicidad de los compuestos activos y aumentar su estabilidad. Métodos para preparar suspensiones liposomales que contienen ingredientes activos son generalmente conocidos en la técnica. Véase, p. ej., la Patente de EE.UU. N° 4.522.811; Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976).

Las composiciones farmacéuticas tales como las composiciones orales y parenterales, se pueden formular en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. Tal como se utiliza en esta memoria, "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para administración a sujetos, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más soportes farmacéuticos adecuados.

En aplicaciones terapéuticas, las composiciones farmacéuticas deben administrarse de una manera apropiada a la enfermedad a tratar, según lo determine una persona experta en las artes médicas. La dosis apropiada y la duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad, la forma particular del ingrediente activo, el método de administración, entre otros. En general, una dosis y un régimen de administración adecuados proporcionan la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico, por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tales como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia libre de enfermedad y/o general más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas, o cualquier otra mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico. Generalmente, dosis efectivas pueden evaluarse o extrapolarse utilizando modelos experimentales tales como curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o de modelos animales como los ilustrados en los Ejemplos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluirse en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Se ha descubierto que los inhibidores de KDM1A, tales como el Compuesto 1, son activos por vía oral y son eficaces en el tratamiento de alteraciones del comportamiento cuando se administran por vía oral, como también se ilustra en los Ejemplos 3 y 4. Por consiguiente, se prefiere que el inhibidor de KDM1A (Compuesto 1) se administre por vía oral para el tratamiento de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad.

La presente invención también abarca el uso de inhibidores de KDM1A, en los que uno o más átomos son reemplazados por un isótopo específico del átomo correspondiente. Por ejemplo, la invención abarca el uso de un inhibidor de KDM1A, en el que uno o más átomos de hidrógeno (o, p. ej., todos los átomos de hidrógeno) están reemplazados por átomos de deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ; al que también se alude como "D"). Por consiguiente, la invención también abarca inhibidores de KDM1A que están enriquecidos en deuterio. El hidrógeno que se produce de forma natural es una mezcla isotópica que comprende aproximadamente 99,98 % en moles de hidrógeno-1 ( $^1\text{H}$ ) y aproximadamente 0,0156 % en moles de deuterio ( $^2\text{H}$  o D). El contenido de deuterio en una o más posiciones de hidrógeno en un inhibidor de KDM1A se puede aumentar utilizando técnicas de deuteración conocidas en la técnica. Por ejemplo, un inhibidor de KDM1A o un reaccionante o precursor a utilizar en la síntesis del inhibidor de KDM1A se puede someter a una reacción de intercambio H/D utilizando, p. ej., agua pesada ( $\text{D}_2\text{O}$ ). Técnicas de deuteración adicionales adecuadas se describen en: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. El contenido de deuterio se puede determinar, p. ej., mediante espectrometría de masas o espectroscopia de RMN. A menos que se indique específicamente lo contrario, se prefiere que el inhibidor de KDM1A a utilizar de acuerdo con la presente invención no esté enriquecido en deuterio. Por consiguiente, se prefiere la presencia de átomos de hidrógeno que se producen de forma natural o átomos de hidrógeno  $^1\text{H}$  en el inhibidor de KDM1A. En general, se prefiere que ninguno de los átomos del inhibidor de KDM1A a utilizar de acuerdo con la invención sea reemplazado por isótopos específicos.

El inhibidor de KDM1A o la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de KDM1A a utilizar de acuerdo con la presente invención se puede administrar en monoterapia (p. ej., sin administrar concomitantemente cualquier otro agente terapéutico, o sin administrar concomitantemente cualquier otro agente terapéutico contra la misma alteración del comportamiento a tratar con el inhibidor de KDM1A). Por consiguiente, el inhibidor de KDM1A o la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de KDM1A se pueden utilizar en el tratamiento monoterapéutico de una alteración del comportamiento que es el retraimiento social o la agresividad (p. ej., sin administrar cualquier otro agente terapéutico contra la misma alteración del comportamiento hasta que finalice el tratamiento con el inhibidor de KDM1A). Sin embargo, el inhibidor de KDM1A o la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de KDM1A también se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Si el inhibidor de KDM1A se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma alteración del comportamiento (que es el retraimiento social o la agresividad), la dosis de cada uno de los compuestos puede diferir de aquella cuando el compuesto



correspondiente se utiliza solo, en particular, puede utilizarse una dosis más baja de cada uno de los compuestos. La combinación del inhibidor de KDM1A con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede comprender la administración simultánea/concomitante del inhibidor de KDM1A y el/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) (ya sea en una única formulación farmacéutica o en formulaciones farmacéuticas separadas), o la administración secuencial/separada del inhibidor de KDM1A y el/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es). Si la administración es secuencial, se puede administrar primero el inhibidor de KDM1A o uno o más agentes terapéuticos adicionales. Si la administración es simultánea, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden incluirse en la misma formulación farmacéutica que el inhibidor de KDM1A, o pueden administrarse en una o más formulaciones farmacéuticas diferentes (separadas) (que pueden administrarse a través de la misma o diferentes vías de administración).

## 10 **Definiciones**

A menos que se defina lo contrario, todas las expresiones y los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención.

Las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Un "paciente" o "sujeto" para los fines de la presente invención incluye tanto a seres humanos como a otros animales, particularmente mamíferos y otros organismos. Por lo tanto, los usos de la invención son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En un aspecto preferido, el sujeto o paciente es un mamífero, y en el aspecto más preferido, el sujeto o paciente es un ser humano.

El término "anormal" indica que se desvía de lo normal, promedio o esperado.

El término "inapropiado" indica que algo está en discordancia con los patrones y/o expectativas sociales. El término "patológico" indica que algo, p. ej., un fenómeno o estado, constituye un estado patológico o es alterado o provocado por o está relacionado con una enfermedad.

Los términos "tratamiento", "tratando" y similares se utilizan en esta memoria para dar a entender, en general, la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad (en esta memoria, una alteración del comportamiento) o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de curar o mejorar parcial o completamente una enfermedad (es decir, una alteración del comportamiento) y/o un síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad o detener parcial o completamente la progresión de una enfermedad y/o un síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento", tal como se utiliza en esta memoria, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad (es decir, una alteración del comportamiento) en un paciente e incluye, sin limitación, uno o más de lo siguiente: (a) prevenir una alteración del comportamiento en un paciente que puede estar predispuesto/en riesgo de desarrollar la alteración del comportamiento; (b) retrasar la aparición de la alteración del comportamiento; (c) inhibir la alteración del comportamiento, es decir, detener, retrasar o ralentizar su desarrollo/progresión; o (d) aliviar la alteración del comportamiento, es decir, provocar una regresión, corrección o alivio (completo o parcial) de la alteración del comportamiento. La presente invención se refiere específica y distintamente a cada una de estas formas de tratamiento.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad suficiente para producir un efecto biológico deseado (p. ej., un efecto terapéutico) en un sujeto. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser una cantidad que sea suficiente para tratar una enfermedad, y/o retrasar la aparición o progresión de una enfermedad, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible a esa enfermedad.

Tal como se utiliza en esta memoria, una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende dar a entender una sal que conserva la eficacia biológica de los ácidos y/o bases libres del compuesto especificado y que no es biológicamente o de otro modo indeseable. Un compuesto puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos, y, en consecuencia, reaccionar con cualquiera de un cierto número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen las sales preparadas por reacción de un compuesto de la invención, específicamente el Compuesto 1, con un ácido mineral u orgánico, tales como hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrofatos, dihidrofatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, nitratos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, propanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, mandelatos, piruvatos, estearatos, ascorbatos o salicilatos. Cuando un compuesto lleva un resto de carácter ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como amoníaco, alquilaminas,

hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, procaína y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, un "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como un hidrato. Se debe entender que la invención abarca solvatos farmacéuticamente aceptables del inhibidor de KDM1A en forma no salina y también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, un "soporte farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a sustancias no API (API se refiere a ingrediente farmacéutico activo) tales como desintegrantes, aglutinantes, cargas y lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. Por lo general, son seguros para su administración a seres humanos de acuerdo con las normas gubernamentales establecidas, incluidas las promulgadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y/o la Agencia Europea de Medicamentos. Soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, una "molécula pequeña" se refiere a un compuesto orgánico con un peso molecular inferior a 900 dalton, preferiblemente inferior a 500 dalton. El peso molecular es la masa de una molécula y se calcula como la suma de los pesos atómicos de cada uno de los elementos constituyentes multiplicado por el número de átomos de ese elemento en la fórmula molecular.

20 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "que comprende" (o el término "comprender", "comprende", "contener", "contiene" o "conteniendo"), a menos que se indique explícitamente lo contrario o lo contradiga el contexto, tiene el significado de "que contiene, entre otros", es decir, "que contiene, entre otros elementos opcionales, ...". Además de esto, este término también incluye los significados más estrictos de "que consiste esencialmente en" y "que consiste en". Por ejemplo, la expresión "A que comprende B y C" tiene el significado de "A que contiene, entre otros, B y C", en donde A puede contener otros elementos opcionales (p. ej., "A que contiene B, C y D" también estaría abarcado), pero esta expresión también incluye el significado de "A que consiste esencialmente en B y C" y el significado de "A que consiste en B y C" (es decir, no hay otros componentes incluidos en A que no sean B y C).

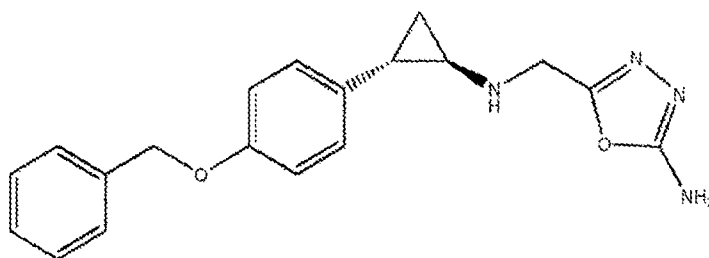
25 Tal como se utiliza en esta memoria, a menos que se indique explícitamente lo contrario o el contexto lo contradiga, los términos "un", "una" y "el", "la" se utilizan indistintamente con "uno o más" y "al menos uno". Así, por ejemplo, una composición que comprende "un" inhibidor de KDM1A puede interpretarse como una referencia a una composición que comprende "uno o más" inhibidores de KDM1A.

### **EJEMPLOS**

30 Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la invención. Por supuesto, los ejemplos deben entenderse como meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no constituyen limitaciones del alcance de la invención. Los resultados también se presentan y describen en las Figuras y las leyendas de las Figuras.

#### **Ejemplo 1: Materiales**

35 Compuesto 1 (o Comp. 1) es el compuesto 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, también conocido como (-)-5-(((trans)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, y cuya estructura química se muestra a continuación.



Este compuesto se puede obtener como se describe en el documento WO2012/013728.

#### **Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de KDM1A in vitro**

40 La actividad inhibidora de un compuesto contra KDM1A se puede determinar utilizando el método descrito a continuación.

Se utilizó proteína KDM1A recombinante humana (número de acceso GenBank NM\_015013, aminoácidos del extremo 158 con etiqueta GST N-terminal, PM: 103 kDa).

Se preincubaron diluciones en serie de 3 veces de un compuesto de prueba que oscilaba entre 30  $\mu$ M y 1 nM durante 15 min con enzima humana recombinante KDM1A (BPS Bioscience, Ref. 50100) en hielo en el tampón de ensayo (fosfato de sodio 50 mM, pH 7,4). Cada una de las concentraciones de inhibidor se testó por duplicado. La reacción enzimática se inició mediante la adición del sustrato peptídico dimetil H3K4 (Anaspec, Ref. 63677), en la appK<sub>M</sub> de KDM1A. Después de 30 min de incubación a 37 °C, se añadieron el reactivo Amplex Red y la solución de peroxidasa de rábano picante (HRP) para detectar el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formado en la reacción enzimática, siguiendo las recomendaciones proporcionadas por el proveedor (Invitrogen). La mezcla se incubó durante 5 min a temperatura ambiente en la oscuridad y se analizó la conversión del reactivo Amplex Red a resorufina altamente fluorescente utilizando un lector de microplacas de fluorescencia Infinite F200 Tecan (Excitación = 540 nm, emisión = 590 nm). La actividad máxima de desmetilasa de KDM1A se obtuvo en ausencia de inhibidor y se corrigió para la fluorescencia de fondo en ausencia de KDM1A. El valor de IC<sub>50</sub> de cada uno de los inhibidores se calculó con el software GraphPad Prism5 a partir de un mínimo de dos experimentos independientes.

Compuesto 1 es un inhibidor de KDM1A, como lo demuestra un valor de IC<sub>50</sub> medio de 101  $\pm$  40 nM obtenido en el ensayo de KDM1A descrito en esta memoria.

### **Ejemplo 3: Evaluación del efecto de los inhibidores de KDM1A sobre el comportamiento agresivo**

Se evaluó el efecto del inhibidor de KDM1A Compuesto 1 sobre el comportamiento agresivo en ratones machos SAMP8 utilizando la prueba del residente-intruso (RI). La prueba RI es un método estandarizado para medir el comportamiento social, particularmente el comportamiento agresivo en un entorno semi-natural.

#### **3.1 MÉTODO**

Modelos de ratones SAM fueron desarrollados a partir de la cepa de ratones AKR/J por la Universidad de Kioto. La camada SAMP8 mostró una senescencia grave y fue seleccionada para propagar y examinar aún más estas características. La camada SAMR1 mostró un envejecimiento normal y fue seleccionada como una cepa resistente a la senescencia.

En este estudio, los animales SAMP8 machos fueron tratados con vehículo (n = 5), 0,32 (n = 8) o 0,96 (n = 8) mg/kg/día de Compuesto 1 durante 5 semanas a partir del mes 5 de edad y luego fueron sometidos a la prueba RI. El vehículo (1,8 % de 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina, Sigma-Aldrich, España) o Compuesto 1 se administraron en el agua de bebida. Los ratones SAMR1 tratados con vehículo se incluyeron como control (n = 6). Todos los fármacos se administraron a través del agua potable y se diluyeron en el vehículo. La concentración del fármaco se calculó semanalmente en función del peso corporal y se corrigió en función del consumo de agua potable.

La prueba de residente-intruso (RI) se realizó de la siguiente manera: el sujeto de prueba (residente) se mantuvo en su jaula de origen sin cambios de lecho durante una semana. El día de la prueba, se introdujo en la jaula del residente un sujeto significativamente más joven y más pequeño (intruso; ratón C57BL6 de 90 días de edad). La sesión (20 min) fue grabada en video y la interacción social (parámetros testados: interacción social y crías) y el comportamiento agresivo (parámetros testados: amenazas laterales, ataques de agarre, comportamiento de inmovilización y ataques totales como la suma de los tres parámetros de comportamiento agresivo medidos) del sujeto de prueba fueron analizados por un experimentador ciego al tratamiento.

Análisis estadístico: Los grupos de vehículos SAMR1 y SAMP8 se compararon mediante el test t. Entre los grupos SAMP8, se compararon diferentes tratamientos mediante ANOVA de una vía con análisis post-hoc de Dunnet y SNK.

#### **3.2 RESULTADOS**

Cuando se comparó el comportamiento agresivo de los ratones SAMP8 con el de los ratones SAMR1 en la prueba RI, el número de ataques totales, y especialmente los ataques de agarre, aumentó significativamente en los ratones SAMP8 tratados con vehículo en relación con los ratones SAMR1 tratados con vehículo, como se muestra en las Figuras 1 y 2, lo que indica que los ratones machos SAMP8 exhiben un comportamiento agresivo alterado (aumentado) en comparación con la cepa de referencia SAMR1. El tratamiento de ratones SAMP8 con Compuesto 1 redujo el número de ataques en ratones SAMP8 a niveles de SAMR1, como se muestra en las Figuras 1 y 2. Por lo tanto, Compuesto 1 redujo drásticamente la agresividad en los ratones SAMP8, corrigiendo el comportamiento agresivo alterado de dichos animales.

Los animales SAMP8 tratados con vehículo no mostraron diferencias significativas con relación a los ratones SAMR1 tratados con vehículo en el tiempo dedicado a la interacción social. No se observaron diferencias significativas en el número de crías en ratones SAMP8 frente a SAMR1 tratados con vehículo, ni el tratamiento con Compuesto 1 afectó esta lectura en ratones SAMP8.

#### **3.3 EFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE KDM1A SOBRE EL COMPORTAMIENTO AGRESIVO NO SE DEBEN A LA SEDACIÓN**

Para confirmar que los efectos de Compuesto 1 sobre el comportamiento agresivo de los ratones machos SAMP8 se debían a un efecto directo del compuesto sobre la agresividad de los animales y no eran provocados por un potencial efecto sedante del compuesto, se estudiaron los efectos de Compuesto 1 sobre la ansiedad y la actividad locomotora de

los ratones machos SAMP8 utilizando las pruebas de campo abierto (OF, por sus siglas en inglés) y laberinto elevado en cruz (EPM, por sus siglas en inglés), como se describe a continuación.

### 3.3.1 MÉTODO

5 Los animales ( $n = 8/\text{grupo}$ ) fueron tratados a partir del mes 5 de edad con vehículo, 0,32 o 0,96 mg/kg/día de Compuesto 1, y para el mes 7 de tratamiento fueron sometidos secuencialmente a la prueba OF y EPM en intervalos de una semana.

Vehículo (2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 1,8 %, Sigma-Aldrich, España) o inhibidor de KDM1A (Compuesto 1) se administraron en el agua de bebida. Los ratones SAMR1 tratados con vehículo se incluyeron como control ( $n = 8$ ). Todos los fármacos se administraron a través del agua potable y se diluyeron en el vehículo. La concentración del fármaco se calculó semanalmente en función del peso corporal y se corrigió en función del consumo de agua potable.

10 Las pruebas OF y EPM se realizaron de la siguiente manera:

Campo abierto (OF): Para analizar el comportamiento exploratorio espontáneo se utilizó un recinto de plástico blanco de  $50 \times 50$  cm con paredes de 25 cm de alto. El suelo del aparato estaba dividido en 25 cuadrados iguales. Los movimientos de cada uno de los animales fueron grabados en vídeo durante 5 min. La actividad locomotora fue analizada mediante seguimiento por video sobre las imágenes capturadas utilizando SMART® (v3.0, PanLab, SLU, España).

15 Laberinto en cruz elevada (EPM): El EPM estaba formado por cuatro brazos en ángulo recto entre sí conectados a un cuadrado central y mantenidos elevados 50 cm sobre el suelo. Dos de los brazos opuestos tenían paredes altas (brazos cerrados,  $30 \times 5 \times 15$  cm), mientras que los otros dos eran brazos abiertos ( $30 \times 5 \times 0$  cm). El animal se colocó frente a un brazo cerrado y sus movimientos fueron grabados en vídeo durante 5 min y analizados mediante seguimiento por video utilizando SMART® (v3.0, PanLab, SLU, España).

20 Análisis estadístico: Los grupos de vehículos SAMR1 y SAMP8 se compararon mediante el test t. Entre los grupos SAMP8, se compararon diferentes tratamientos mediante ANOVA de una vía con análisis post-hoc de Dunnet y SNK.

### 3.3.2 RESULTADOS

25 No se observaron diferencias significativas entre los ratones SAMR1 tratados con vehículo y los ratones SAMP8 tratados con vehículo en la prueba OF, ni el tratamiento con Compuesto 1 afectó significativamente la actividad locomotora o el tiempo pasado en la zona central. Los ratones SAMP8 pasaron un tiempo significativamente mayor en los brazos abiertos del EPM en comparación con los ratones SAMR1, pero este comportamiento no se modificó significativamente con Compuesto 1. Por lo tanto, Compuesto 1 no tuvo actividad ansiolítica ni sedante en ratones SAMP8.

30 En resumen, los datos y resultados obtenidos en el Ejemplo 3 demuestran que el inhibidor de KDM1A Compuesto 1, administrado en dosis bien toleradas por los ratones para un tratamiento a largo plazo, redujo drásticamente la agresividad pero no funcionó como fármaco sedante o ansiolítico en ratones SAMP8. El Ejemplo 3 apoya, por lo tanto, el hallazgo de que inhibidores de KDM1A, particularmente Compuesto 1, pueden utilizarse para el tratamiento de alteraciones del comportamiento tales como la agresividad, sin provocar sedación.

### 35 Ejemplo 4: Evaluación del efecto de inhibidores de KDM1A sobre el aislamiento social

Si bien los ratones son muy territoriales, las ratas son conocidas como una especie más gregaria. Para caracterizar adicionalmente los efectos terapéuticos de inhibidores de KDM1A tales como Compuesto 1 para el tratamiento de alteraciones del comportamiento, se evaluó el efecto de Compuesto 1 sobre el retraimiento social, otro tipo de alteración del comportamiento, en ratas utilizando el modelo de crianza en aislamiento de ratas.

40 En este modelo, las ratas se aíslan después del destete en el día postnatal 21 (PND21) y se las priva del entorno normal que condiciona su comportamiento social. El aislamiento en esta fase del desarrollo de la rata puede conducir a alteraciones del comportamiento, en particular una falta de interés por las interacciones sociales, lo que puede ser utilizado de modelo para el retraimiento social humano.

### 4.1 MÉTODO

45 Inmediatamente después del destete (días 21-23 postnatal), 48 ratas macho Sprague-Dawley se dividieron en dos grupos: Control (No Aislado;  $n = 12$ ), mantenido 3-4 animales por jaula; Aislado ( $n = 36$ ), 1 animal por jaula. A partir del día postnatal (PND) 61, las ratas macho adultas aisladas fueron tratadas con vehículo, Compuesto 1 a razón de 0,16 mg/kg/día o Compuesto 1 a razón de 0,48 mg/kg/día ( $n = 12/\text{grupo}$ ) durante 5 semanas. Los animales de control (no aislados) fueron tratados con vehículo. La vía de administración fue agua de bebida y el vehículo 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 1,8 %.

50 La concentración del fármaco se ajustó semanalmente según el peso corporal y el consumo de agua. Durante la última semana de tratamiento, todos los animales fueron testados en el RI (PND94) para evaluar el comportamiento social y, en un día diferente, en el test EPM (PND87-88) para evaluar el comportamiento de ansiedad.

La prueba del residente-intruso (RI) se realizó siguiendo un protocolo similar al descrito para los ratones en el Ejemplo 3 anterior, de la siguiente manera: Brevemente, el sujeto de prueba (residente) se mantuvo en su jaula sin cambios de lecho durante una semana. El día de la prueba (PND94), se introdujo en la jaula del residente un sujeto significativamente más joven y más pequeño (intruso; rata Sprague-Dawley de 50 días de edad). La sesión fue grabada en vídeo durante 15 min y la interacción social (parámetros medidos: interacción social activa y pasiva, evitación y tiempo sin interacción social) y el comportamiento agresivo del sujeto de prueba fueron analizados por un experimentador ciego al tratamiento.

La prueba del laberinto en cruz elevada (EPM) se realizó siguiendo un protocolo similar al descrito para los ratones en el Ejemplo 3 anterior, de la siguiente manera: El EPM estaba formado por cuatro brazos en ángulo recto entre sí conectados a un cuadrado central y mantenidos elevados 50 cm sobre el suelo. Dos de los brazos opuestos tenían paredes altas (brazos cerrados, 46,5 × 12 × 42 cm), mientras que los otros dos eran brazos abiertos (46,5 × 12 × 0,3 cm). El animal se colocó frente a un brazo cerrado y sus movimientos fueron grabados en vídeo durante 5 min y analizados mediante seguimiento por vídeo utilizando SMART® (v2.5.21, PanLab, SLU, España).

Análisis estadístico: Los grupos de vehículos No Aislados y Aislados se compararon mediante el test t. Entre los grupos Aislados, se compararon diferentes tratamientos con fármacos mediante ANOVA de una vía con análisis post-hoc de Dunnet y SNK.

## 4.2 RESULTADOS

La prueba RI realizada no reveló un comportamiento agresivo en las ratas ni el aislamiento afectó significativamente la interacción social activa o pasiva. Sin embargo, los parámetros de evitación social aumentaron considerablemente en las ratas aisladas tratadas con vehículo en comparación con las ratas no aisladas tratadas con vehículo, como lo refleja el tiempo sin interacción social (Figura 3) y el número de evitaciones (Figura 4). El tiempo sin interacción social en ratas aisladas se redujo de forma dependiente de la dosis mediante el tratamiento con Compuesto 1 y el número de evitaciones, que aumentó considerablemente en ratas aisladas, se restableció a la normalidad (es decir, a los niveles de ratas no aisladas) mediante el tratamiento con Compuesto 1 (véanse las Figuras 3 y 4).

En la prueba EPM, no se observaron diferencias entre las ratas aisladas tratadas con vehículo y las ratas no aisladas tratadas con vehículo. Compuesto 1 no produjo efecto significativo alguno sobre la ansiedad o la actividad locomotora en las ratas evaluadas en el EPM, lo que indica que los efectos beneficiosos producidos por Compuesto 1 sobre los parámetros de evitación social medidos en la prueba RI no se deben a un efecto sedante del fármaco.

En resumen, los datos y resultados obtenidos en el Ejemplo 4 demuestran que el inhibidor de KDM1A Compuesto 1, administrado en dosis bien toleradas por ratas para un tratamiento a largo plazo, corrigió alteraciones del comportamiento, particularmente la evitación social, en ratas aisladas después del destete sin provocar sedación. El Ejemplo 4 apoya, por lo tanto, el hallazgo de que inhibidores de KDM1A, particularmente Compuesto 1, pueden utilizarse para el tratamiento (no sedante) de alteraciones del comportamiento, incluyendo el retraimiento social.

### Ejemplo 5: Evaluación del efecto de los inhibidores de KDM1A mediante el Test de Tres Cámaras (TCT) en ratones

El inhibidor de KDM1A, Compuesto 1, se testó además en un modelo animal adicional en cuanto a alteraciones del comportamiento social, el test de tres cámaras (TCT). El TCT es un método comúnmente utilizado para medir el comportamiento social en ratones y puede utilizarse para evaluar los efectos de un compuesto para tratar alteraciones de la interacción social utilizando animales que exhiben déficits innatos o adquiridos en el comportamiento social.

En esta prueba, después de la adaptación al recinto de tres cámaras, se libera un ratón en la cámara del medio y se le permite explorar los otros compartimientos. En el compartimiento adyacente 'ratón' se sitúa un ratón estímulo dócil en un contenedor de malla de alambre, mientras que en el otro compartimiento adyacente se sitúa un contenedor similar sin ratón estímulo (compartimiento objeto). La propensión a acercarse o evitar el compartimiento con el ratón estímulo proporciona una medida del comportamiento de interacción social/sociabilidad. Los ratones de tipo salvaje prefieren la interacción social y pasan más tiempo en el compartimiento del ratón en comparación con el compartimiento objeto.

## 5.1 MÉTODO

En este estudio, se trataron ratones SAMP8 hembra de 8 meses de edad con vehículo (n = 9) o 0,96 mg/kg/día de Compuesto 1 (n = 12) durante 4 meses y luego se los sometió al TCT. El vehículo (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina al 1,8 %, Sigma-Aldrich, España) o Compuesto 1 (diluido en Vehículo) se administraron en el agua de bebida. Los ratones SAMR1 tratados con vehículo se incluyeron como control (n = 11). La concentración del fármaco se calculó semanalmente en función del peso corporal y se corrigió en función del consumo de agua potable.

El TCT se realizó en una caja transparente de plexiglás con tres cámaras consecutivas idénticas (15 × 15 × 20 cm) con dos pequeñas jaulas metálicas idénticas colocadas en ambas cámaras laterales. Las cámaras adyacentes estaban comunicadas y los animales podían moverse libremente de una a otra. Al sujeto de prueba (ratones hembra SAMR1 o SAMP8) se le permitió explorar el aparato durante 5 minutos. Este tiempo de habituación fue monitorizado para evitar que los animales mostraran preferencia por una de las cámaras. Luego, se introdujo un nuevo ratón hembra en una de las jaulas metálicas (Cámara de Ratones) mientras que la otra jaula permaneció vacía (Cámara de Objetos). Se midió el

tiempo pasado en cada una de las cámaras y el tiempo de exploración directa de los nuevos ratones durante un tiempo total de observación de 10 minutos.

Análisis estadístico: Se utilizó el test t para evaluar la importancia de la diferencia en la exploración de nuevos ratones para el grupo SAMP8 en relación con los ratones SAMR1 y para los ratones SAMP8 tratados con Compuesto 1 con relación a los ratones tratados con Vehículo. Se utilizó ANOVA de 2 vías para evaluar la importancia de la preferencia de cámara. \*\*\*:  $p < 0,001$ .

## 5.2 RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta prueba se muestran en las Figuras 5 y 6. Como se muestra en la Figura 5, los ratones hembra SAMR1 tratados con vehículo pasaron más tiempo en la cámara de Ratones en comparación con la cámara de Objetos. A diferencia de los animales de control SAMR1, los ratones hembra SAMP8 tratados con vehículo no mostraron preferencia por la cámara de Ratones sobre la cámara de Objetos (véase la Figura 5) y también pasaron menos tiempo explorando el nuevo ratón en comparación con los ratones SAMR1 (véase la Figura 6), mostrando, por lo tanto, déficits en el comportamiento social. El tratamiento de ratones hembra SAMP8 con el inhibidor de KDM1A, Compuesto 1, restauró tanto la preferencia por la cámara de socialización (cámara de ratones) (Figura 5) como el tiempo dedicado a explorar un nuevo ratón (Figura 6) de los ratones SAMP8 hasta los niveles de SAMR1. Por lo tanto, Compuesto 1 corrigió por completo las alteraciones de la interacción social/falta de sociabilidad de los ratones SAMP8.

Los resultados obtenidos en el Ejemplo 5 demuestran, además, que los inhibidores de KDM1A tales como Compuesto 1 se pueden utilizar para el tratamiento (no sedante) de alteraciones del comportamiento social.

# REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad.
- 5 2. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una alteración del comportamiento, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social o la agresividad, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de KDM1A que es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más excipientes o soportes farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la alteración del comportamiento es el retraimiento social.
4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la alteración del comportamiento es la agresividad.
5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 4 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el paciente a tratar es un ser humano.
- 15 6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el inhibidor de KDM1A es 5-(((1R,2S)-2-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-amina.
- 20 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 a 6 o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el inhibidor de KDM1A o la composición farmacéutica se administra por vía oral.



Figura 1

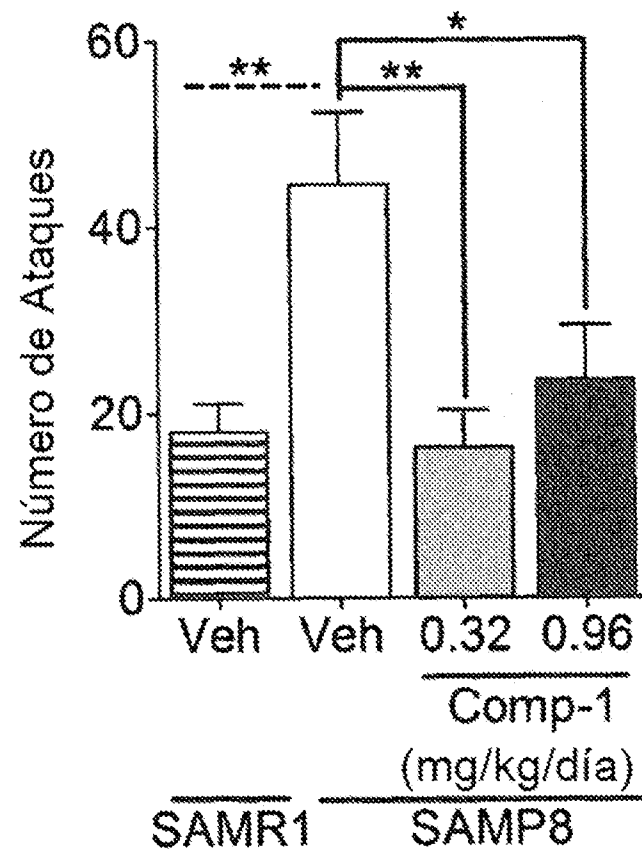


Figura 2

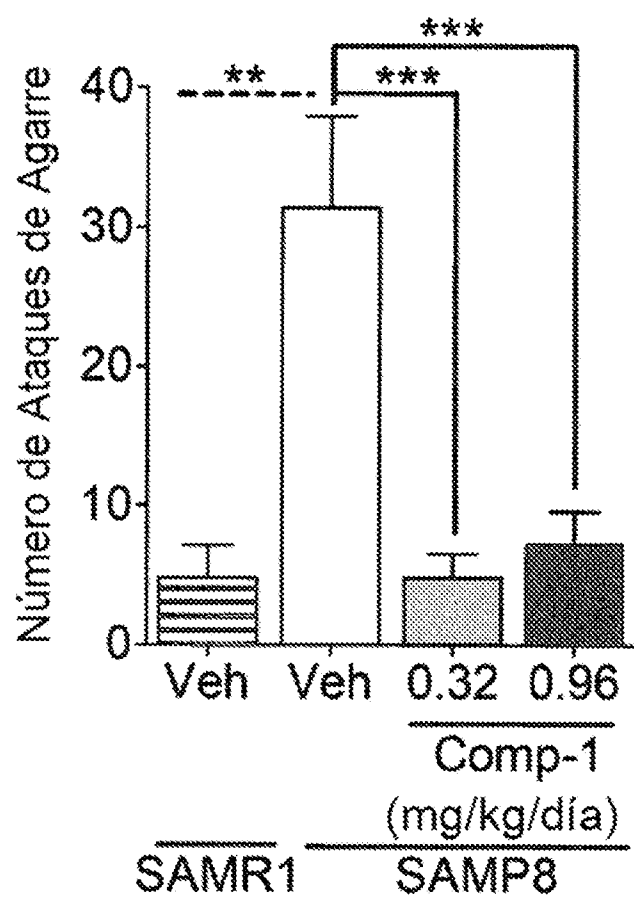


Figura 3

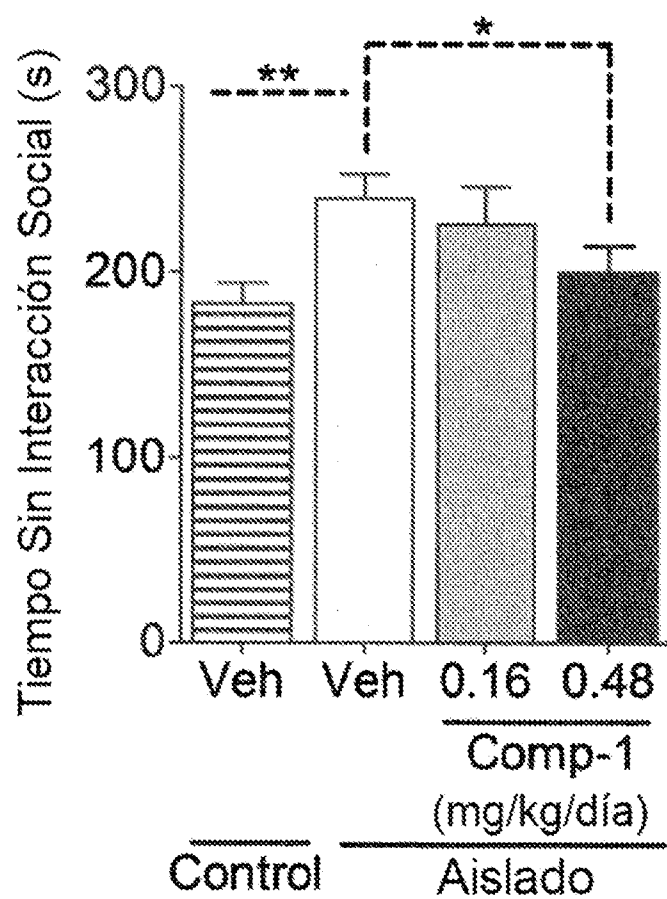


Figura 4

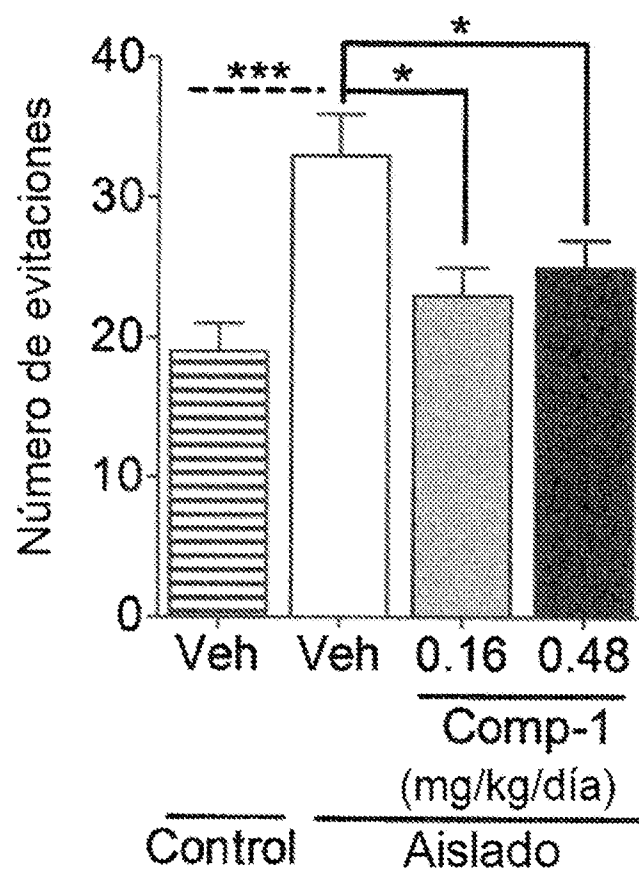


Figura 5

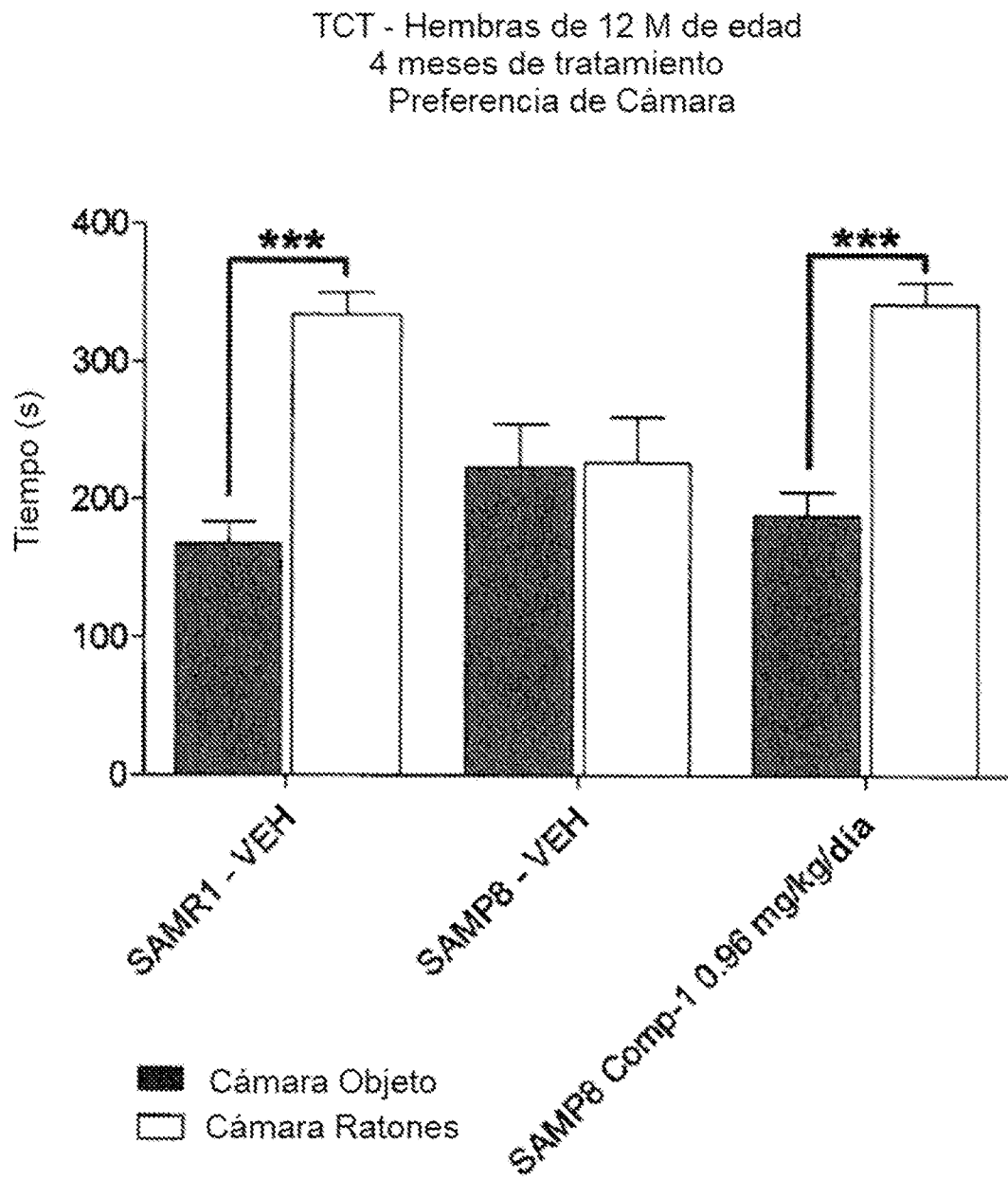


Figura 6

