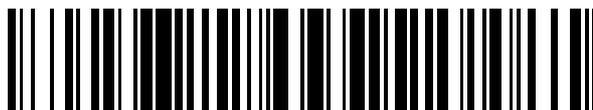


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 950**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/397** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015 PCT/JP2015/052617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15115582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015 E 15743367 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3100725**

54 Título: **Agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa que comprende un derivado alquil éter o una sal del mismo**

30 Prioridad:

**31.01.2014 JP 2014017587**

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

**12.11.2020**

73 Titular/es:

**FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
(100.0%)**

**14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-Ku  
Tokyo 104-0031, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, TAKUYA y  
OKUDA, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 792 950 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**

Agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa que comprende un derivado alquil éter o una sal del mismo

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un excelente agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa que contiene un derivado alquil éter o una sal del mismo.

10

**Técnica anterior**

Cuando se lesiona el tejido nervioso central, tal como el cerebro o la médula espinal, se altera la función superior controlada por los nervios lesionados. El número de pacientes con accidente cerebrovascular, que es un ejemplo típico de lesión nerviosa, es tan alto como aproximadamente 1.300.000 en Japón, lo que conduce a una grave pérdida social.

15

Cuando se ha producido una lesión nerviosa, tal como un accidente cerebrovascular o una lesión de la médula espinal, se recomienda la rehabilitación con el fin de recuperarse de los trastornos funcionales. Sin embargo, el efecto de la recuperación de los trastornos funcionales obtenido con la rehabilitación es insuficiente, y se ha informado sobre muchos casos donde los trastornos permanecen o no es posible regresar a la sociedad, incluso después de la rehabilitación. Por lo tanto, el efecto de la recuperación de los trastornos funcionales obtenidos con la rehabilitación convencional es limitado (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2).

20

Los derivados de alquil éter descritos en los Documentos de Patente 1 y 2 se han conocido hasta ahora por tener acción de neuroprotección, acción de neuroregeneración, acción promotora de crecimiento de neuritas y acción inductora de neurogénesis (Documentos de Patente 1 y 2).

25

**Documentos de la técnica anterior**

30

**Documento de Patente**

Documento de patente 1: documento WO 03/035647

Documento de Patente 2: documento WO 2007/125913

35

**Documento No Relacionado con Patente**

Documento No Relacionado con Patente 1: Plos One, vol. 8, número 12, e83468 (2013)

Documento No Relacionado con Patente 2: Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, Vol. 10, Páginas 112-123 (2013)

40

Conroy B. y col., Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, vol. 86, páginas 78-81 (2005) describe el uso de medicamentos del sistema nervioso central y los resultados en la rehabilitación del accidente cerebrovascular.

**Compendio de la invención**

45

**Problema técnico**

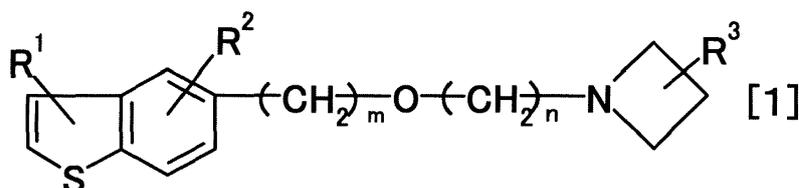
Se requiere un compuesto que tenga la acción de potenciar un efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa y que sea útil como agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa.

50

**Solución al problema**

Bajo tales circunstancias, los autores de la presente invención encontraron que un derivado alquil éter representado por la siguiente fórmula general [1]:

55



o una sal del mismo, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno representa uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenil( $C_2-C_6$ )oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;  $R^3$  representa un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y m y n son iguales o diferentes, y cada uno representa un número entero de 1 a 6, tiene la acción de potenciación del efecto de recuperación de los trastornos funcionales obtenido con la rehabilitación después de una lesión nerviosa y, por lo tanto, es útil como agente potenciador del efecto de rehabilitación después una lesión nerviosa, completando así la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan las siguientes invenciones.

(1) Un derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso en la potenciación de la rehabilitación después de la lesión nerviosa.

(2) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con (1), en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

(3) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para usar de acuerdo con (1) o (2), en donde m es 2; y n es 2 o 3.

(4) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde  $R^3$  es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido.

(5) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para uso de acuerdo con el apartado (1), en donde el derivado alquil éter es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

(6) Un derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso en la potenciación de la recuperación del trastorno funcional obtenida con rehabilitación para un paciente con lesión nerviosa que se somete a rehabilitación y/o potenciar un alivio del trastorno funcional obtenido con rehabilitación para un paciente con lesión nerviosa que se somete a rehabilitación.

(7) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con el apartado (6), en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

(8) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con el apartado (6) o (7), en donde m es 2; y n es 2 o 3.

(9) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (6) a (8), en donde  $R^3$  es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido.

(10) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con el apartado (6), en donde el derivado alquil éter es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

(11) El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de (1) a (10), en donde la lesión nerviosa es accidente cerebrovascular, lesión cerebral o lesión de la médula espinal.

### Efectos ventajosos de la invención

El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención tiene la acción de potenciación del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa, y es útil como un agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 es un diagrama que muestra una comparación de los efectos de rehabilitación después de una lesión nerviosa. El eje vertical representa una tasa de recuperación relativa (expresada como el valor promedio  $\pm$  ETM) cuando la tasa de éxito en el último día del aprendizaje motor se define como 1, y la tasa de éxito 21 días después del daño por congelación se define como 0. El eje horizontal representa, desde la izquierda, el último día del aprendizaje motor (antes del daño por congelación), 21 días, 28 días, 35 días, 42 días y 49 días después del daño por congelación. \* representa la presencia de una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con un grupo de control ( $\Delta$ ).

[Fig. 2] La Fig. 2 es un diagrama que muestra una comparación de los efectos de rehabilitación después de una lesión nerviosa. El eje vertical representa una tasa de recuperación relativa (expresada como el valor promedio  $\pm$  ETM) cuando la tasa de éxito en el último día del aprendizaje motor se define como 1, y el valor

promedio de las tasas de éxito 7 días, 14 días y 21 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula se define como 0. El eje horizontal representa, desde la izquierda, el último día del aprendizaje motor (antes de la hemorragia interna de la cápsula), de 7 a 21 días, 31 días, 38 días y 45 a 63 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula. \* representa la presencia de una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con un grupo de control ( $\blacktriangle$ ).

[Fig. 3] La Fig. 3 es un diagrama que muestra una placa con una ranura utilizada como aparato de prueba.

[Fig. 4] La Fig. 4 es un diagrama que muestra una placa Kluver utilizada como aparato de prueba. El diagrama superior (círculo) muestra una vista en planta. El diagrama inferior (rectángulo) muestra una vista en sección transversal vista desde una dirección del lado izquierdo.

[Fig. 5] La Fig. 5 es un diagrama que muestra una placa con orificios utilizada como aparato de prueba.

[Fig. 6] La Fig. 6 muestra una fotografía tomada cuando se proporcionó horizontalmente un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijada a la punta de una aguja a través de un tubo acrílico.

[Fig. 7] La Fig. 7 es una fotografía tomada cuando un tubo acrílico en la que se formó una ranura en su punta se hizo para mirar hacia adelante.

### Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Los términos utilizados en la presente memoria descriptiva tienen los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario.

El "tratamiento" significa prevención o terapia.

El "agente de tratamiento" significa una sustancia proporcionada con fines preventivos o terapéuticos.

El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

El "grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

El "grupo acilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo acilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, acetilmetilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-bromobenzoilmetilo, p-metoxibenzoilmetilo o 1-benzoiletilo.

El "grupo aciloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo aciloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, acetoximetilo, propioniloximetilo o pivaloiloximetilo.

El "grupo ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo tal como, por ejemplo, fenilsulfenilmetilo o 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo.

El "grupo arilsulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo arilsulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, p-toluenosulfoniletilo.

El "grupo heterocíclicoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que contiene nitrógeno" significa un grupo heterocíclicoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que contiene nitrógeno tal como, por ejemplo, ftalimidometilo o succinimidometilo.

El "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" significa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, metiltiometilo, etiltiometilo o propiltiometilo.

El "grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, metoximetilo o 1-etoxietilo.

El "grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como, por ejemplo, benciloximetilo o fenetiloximetilo.

El "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxi lineal o ramificado tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi o hexiloxi.

El "grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)oxi" significa un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)oxi tal como un grupo viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi o hexeniloxi.

- El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio" significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio o hexiltio.
- 5 El "grupo arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, indanilo o indenilo.
- El "grupo ariloxi" significa un grupo feniloxi, naftiloxi, indaniloxi o indeniloxi.
- El "grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tal como un grupo bencilo, difenilmetilo, tritilo o fenetilo.
- 10 El "grupo ariltio" significa un grupo feniltio, naftiltio, indaniltio o indeniltio.
- El "grupo acilo" significa un grupo formilo, un grupo alcanilo tal como acetilo, isovalerilo, propionilo o pivaloilo, un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo tal como bencilcarbonilo, o un grupo aroilo tal como benzoilo o naftoilo.
- 15 El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo" significa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo lineal o ramificado tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o terc-pentiloxicarbonilo.
- El "grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo" significa un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo tal como, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo o fenetiloxicarbonilo.
- 20 El "grupo ariloxicarbonilo" significa un grupo tal como, por ejemplo, feniloxicarbonilo.
- El "grupo heterocíclico oxicarbonilo" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-furfuriloxicarbonilo u 8-quinoliloxicarbonilo.
- 25 El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo" significa un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo tal como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo o propilsulfonilo.
- 30 El "grupo arilsulfonilo" significa un grupo fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo o naftilsulfonilo.
- El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino" significa un mono o grupo dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino o dibutilamino.
- 35 El "grupo heterocíclico" significa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, anillo fusionado o anillo con puente que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, morfollilo, tiomorfollilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinuclidinilo, imidazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, quinolizínilo, tiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, purinilo, furilo, tienilo, benzotienilo,
- 40 piranilo, isobenzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalilo, dihidroquinoxalilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzopirrolilo, 2,3-4H-1-tianaftilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzo[b]dioxanilo, imidazo[2,3-a]piridilo, benzo[b]piperazinilo, cromenilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, 1,3-benzodioxonilo o 1,4-benzodioxanilo.
- 45 El "grupo heterocíclico que contiene oxígeno" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo o 2-tetrahidrofuranilo.
- El "grupo heterocíclico que contiene azufre" significa un grupo tal como, por ejemplo, tetrahidrotiopiranilo.
- 50 El "grupo sililo sustituido" significa un grupo tal como, por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo o tributilsililo.
- El "grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo tal como, por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etilo.
- Los grupos protectores de amino incluyen todos los grupos que se pueden utilizar como grupos protectores generales para grupos amino, por ejemplo, aquellos grupos descritos por W. Greene et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Edición, páginas 696-868, 2007: John Wiley & Sons, INC. Los ejemplos específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, un aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo ariltio, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.
- 60 Los grupos protectores de hidroxilo incluyen todos los grupos que se pueden utilizar como grupos protectores generales para grupos hidroxilo, por ejemplo, aquellos grupos descritos por W. Greene et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Edición, páginas 16-299, 2007: John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, un grupo heterocíclico

oxicarbonilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

5 Los grupos protectores de carboxilo incluyen todos los grupos que se pueden utilizar como grupos protectores generales para grupos carboxilo, por ejemplo, aquellos grupos descritos por W. Greene et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, páginas 533-643, 2007: John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos específicos incluyen un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilo, un grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo acialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo arilsulfonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aciloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo heterocíclicoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo sililo sustituido.

15 Los ejemplos de los sustituyentes para el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo arilo, el grupo aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo ariloxi, el grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, el grupo ariltio, el grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, el grupo alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)oxi, el grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, el grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, el grupo arilsulfonilo, el grupo carbamoilo y el grupo heterocíclico en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, así como de los sustituyentes para el grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino en R<sup>3</sup>, incluye grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo arilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo ariloxi, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio, un grupo ariltio, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo acilo, un grupo heterocíclico y similares.

20 Los ejemplos de sales del compuesto representado por la fórmula general [1] incluyen sales generalmente conocidas con grupos alcalinos tales como grupos amino o grupos ácidos tales como grupos hidroxilo o carboxilo.

25 Las sales con grupos alcalinos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido sulfúrico; sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; y sales con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

30 Las sales con grupos ácidos incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio; sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; sal de amonio; y sales con bases orgánicas que contienen nitrógeno, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, efenamina y N,N'-dibenciletilendiamina.

35 Entre las sales descritas anteriormente, los ejemplos de sales preferibles incluyen sales farmacológicamente aceptables, y un ejemplo de una sal más preferible es el ácido maleico.

40 Cuando los isómeros (por ejemplo, isómeros ópticos, isómeros geométricos y tautómeros) están presentes en el derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo, la presente invención abarca todos los isómeros, y también abarca hidratos, solvatos y todas las formas cristalinas de los mismos.

45 Los compuestos preferibles como derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo utilizado en la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

50 Es preferible un compuesto en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferible un compuesto en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

55 Es preferible un compuesto en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y es más preferible un compuesto en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

Es preferible un compuesto en donde R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, y es más preferible un compuesto en donde R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo.

60 Es preferible un compuesto en donde m es 2 y n es 2 o 3, y es más preferible un compuesto en donde m es 2 y n es 3.

El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] es particularmente preferiblemente 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

- 5 El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención tiene la acción de potenciación del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa, y una composición farmacéutica que contiene el derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una de sus sales es útil para el tratamiento de una enfermedad contra la cual muestra eficacia el agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa.
- 10 La "rehabilitación después de una lesión nerviosa" tiene como objetivo reducir la duración de la hospitalización después de la lesión nerviosa, lograr la autosuficiencia en el autocuidado en una etapa temprana y mejorar la CDV (Calidad de Vida), y significa el curso de capacitación realizado para lograr la recuperación de un trastorno funcional causado por una lesión nerviosa en una etapa anterior y/o aliviar el trastorno funcional (por ejemplo, para lograr la recuperación de la función cerca del nivel funcional antes de la lesión nerviosa).
- 15 La rehabilitación después de una lesión nerviosa se realiza, por ejemplo, en la fase aguda, la fase de convalecencia y/o la fase de mantenimiento, dependiendo del período después de una lesión nerviosa y del estado del paciente. Los ejemplos específicos incluyen el entrenamiento de recuperación de la disfunción motora, tal como el aumento de la fuerza muscular, el entrenamiento del rango de movimiento articular para los dedos, las rodillas y similares, así como el entrenamiento del movimiento, tal como caminar; entrenamiento de recuperación de disfunción del lenguaje; y/o entrenamiento de recuperación de disfunción cognitiva. Un ejemplo preferible es el entrenamiento de recuperación de disfunción motora.
- 20 El "efecto de rehabilitación" significa la recuperación y/o alivio de un trastorno funcional a través de la rehabilitación.
- 25 El "trastorno funcional" que debe recuperarse y/o aliviarse mediante rehabilitación significa un trastorno funcional causado por una lesión nerviosa. Los ejemplos específicos incluyen disfunción motora, disfunción sensorial y disfunción del lenguaje. Los ejemplos preferibles incluyen disfunción motora y disfunción del lenguaje, y un ejemplo más preferible es la disfunción motora. Un ejemplo aún más preferible es la disfunción motora de las extremidades. Obsérvese, sin embargo, que la disfunción mental tal como los síntomas depresivos y la disfunción cognitiva tal como la demencia no están incluidos.
- 30 El "efecto potenciador de la rehabilitación" significa la inducción de un mayor grado de recuperación del trastorno funcional y/o la promoción del alivio de la disfunción en un período de tiempo más corto que en el caso en que solo se realice rehabilitación.
- 35 Los ejemplos de lesiones nerviosas incluyen accidente cerebrovascular, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades desmielinizantes, y los ejemplos preferibles incluyen accidente cerebrovascular, lesión cerebral y lesión de la médula espinal.
- 40 Los ejemplos de accidente cerebrovascular incluyen infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, infarto cerebral aterotrombótico, embolia cerebral cardiogénica, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea.
- 45 La "lesión cerebral" significa una afección en la que una parte del cerebro está lesionada, independientemente de su causa. Los ejemplos de lesión cerebral incluyen lesión cerebral traumática, traumatismo craneoencefálico, contusión cerebral, lesión cerebral adquirida, tumor cerebral, extirpación de tumor cerebral y encefalitis.
- 50 La "lesión de la médula espinal" significa una afección en la que se lesiona una parte de la médula espinal, independientemente de su causa. Los ejemplos de causas de lesiones de la médula espinal incluyen accidentes de tráfico, caídas desde lugares altos, caídas, hematomas, atrapamientos debajo de algo pesado y deportes.
- 55 Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva y atrofia multisistémica.
- 60 Los ejemplos de enfermedades desmielinizantes incluyen la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- La "disfunción motora" significa una afección en la cual los movimientos voluntarios son difíciles, están deshabilitados o no se realizan sin problemas, y significa parálisis motora y ataxia. Los ejemplos específicos incluyen trastornos en los movimientos hábiles, signo de Babinski, parálisis espástica, espasticidad (fase crónica), reflejo tendinoso profundo exagerado (fase crónica), rigidez muscular, bradipraxia, movimientos involuntarios (por ejemplo, temblor, corea, atetosis y distonía), ataxia (extremidades/tronco), disfunción de la marcha y disfunción de la extremidad superior atribuida a la misma, así como disfunción del lenguaje y trastornos de la alimentación/deglución. Los ejemplos preferibles incluyen la disfunción de la marcha y la disfunción de la extremidad superior.
- La "disfunción sensorial" significa una afección en la cual un trastorno cerebral deshabilita el reconocimiento normal de la sensación superficial, tal como el sentido táctil, el sentido de la presión y la temperatura, la sensación profunda

tal como el sentido de posición y el sentido de vibración, así como la sensación combinada, tal como la discriminación de dos puntos y la grafestesia. Los ejemplos específicos incluyen la extinción sensorial (pérdida), sensación reducida (disminución), hiperestesia y disestesia (parestesia). La disfunción sensorial también incluye trastornos sensoriales causados por sitios donde se producen trastornos sensoriales tales como un trastorno hemisensorial, un trastorno de sensación superficial y un trastorno de sensación completo.

La "disfunción del lenguaje" significa afasia que implica una disminución de la capacidad en aspectos del lenguaje tales como escuchar, leer, hablar y escribir palabras, debido a una lesión en un área que controla la función del lenguaje; y disartria discínética que implica síntomas tales como dificultad en la fonación o articulación debido a la parálisis de los órganos fónicos/del habla, tal como los labios, la lengua y las cuerdas vocales, así como trastornos de control motor (ataxia). La disfunción del lenguaje significa preferiblemente disartria discínética.

Los ejemplos de enfermedades contra las cuales muestra eficacia el agente potenciador del efecto de rehabilitación después de una lesión nerviosa incluyen accidente cerebrovascular, lesión cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades desmielinizantes, y los ejemplos preferibles incluyen accidente cerebrovascular, lesión cerebral y lesión de la médula espinal.

El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal utilizada en la presente invención se puede producir utilizando cualquiera de o una combinación apropiada de métodos conocidos per se, o utilizando el método descrito en el Documento de Patente 1.

El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo utilizados en la presente invención se pueden mezclar con diversos aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, inhibidores de disgregación, agentes antiaglomerantes/antiadherentes, lubricantes, portadores absorbentes/adsorbentes, disolventes, agentes de carga, agentes isotónicos, solubilizantes, emulsionantes, agentes de suspensión, espesantes, agentes de recubrimiento, potenciadores de absorción, promotores de gelificación/coagulación, estabilizadores de luz, conservantes, desecantes, estabilizadores de emulsión/suspensión/dispersión, agentes de prevención de la coloración, desoxidantes/antioxidantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de batido, agentes antiespumantes, agentes calmantes, agentes antiestáticos y reguladores de pH/tampones, para su conversión en preparaciones farmacéuticas tales como preparaciones orales (comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, gránulos finos, píldoras, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes y similares), inyecciones y gotas para los ojos.

Los diversos fármacos descritos anteriormente se pueden preparar utilizando métodos generales.

Las preparaciones orales sólidas tales como comprimidos, polvos y gránulos se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, utilizando aditivos farmacéuticos para preparaciones sólidas, por ejemplo, excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón de maíz y ácido algínico; aglutinantes tales como jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua y etanol; disgregantes tales como almidón seco, ácido algínico, polvo de agar, almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, carboximetilcelulosa cálcica y sal de sodio de glicolato de almidón; inhibidores de la disgregación tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao y aceite hidrogenado; agentes antiaglomerantes/antiadherentes tales como silicato de aluminio, fosfato de hidrógeno y calcio, óxido de magnesio, talco y ácido silícico anhidro; lubricantes tales como cera de carnauba, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio, silicato de magnesio, aceite endurecido, derivados de aceite vegetal endurecido, aceite de sésamo, cera de abejas blanqueada, óxido de titanio, gel de hidróxido de aluminio seco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, hidrógenofosfato de calcio, laurilsulfato de sodio y polietilenglicol; potenciadores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, urea y enzimas; y portadores de absorción/adsorción tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico anhidro, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio y ácido silícico coloidal.

Además, según se requiera, los comprimidos se pueden convertir en comprimidos que tienen recubrimientos generales, por ejemplo, comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimidos con recubrimiento de gelatina, comprimidos con recubrimiento gástricos, comprimidos con recubrimiento entérico y comprimidos con recubrimiento de película solubles en agua.

Las cápsulas se preparan mezclando con los diversos productos farmacéuticos mencionados anteriormente, y cargando cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas y similares con las mezclas.

Las suspensiones, soluciones, jarabes y elixires acuosos u oleosos también se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, utilizando los diversos aditivos descritos anteriormente para preparaciones líquidas, tales

como disolventes, agentes de carga, agentes isotónicos, solubilizantes, emulsionantes, agentes de suspensión y espesantes.

5 Los inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, utilizando aditivos farmacéuticos para preparaciones líquidas, por ejemplo, diluyentes tales como agua, alcohol etílico, Macrogol, propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido láctico, lactato de sodio, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio; reguladores de pH y tampones tales como citrato de sodio, acetato de sodio y fosfato de sodio; estabilizadores tales como piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico y ácido tioláctico; agentes isotónicos tales como sal, glucosa, manitol y glicerol; solubilizantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, propilenglicol, benzoato de sodio, benzoato de bencilo, uretano, etanolamina y glicerol; agentes calmantes tales como gluconato de calcio, clorobutanol, glucosa y alcohol bencílico; y anestésicos locales.

15 Las gotas oculares se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, mezclando, según sea apropiado, conservantes tales como clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol fenílico, parahidroxibenzoato de metilo y cloruro de bencetonio; tampones tales como bórax, ácido bórico y dihidrógenofosfato de potasio; espesantes tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa sódica y sulfato de condroitina; solubilizantes tales como polisorbato 80 y aceite de ricino endurecido con polioxietileno 60; estabilizadores tales como edetato disódico y bisulfito de sodio; y agentes isotónicos tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerol.

20 Si bien el método de administración de las preparaciones descritas anteriormente no está particularmente limitado, se determina según sea apropiado, dependiendo de la forma de dosificación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, así como de la gravedad de la afección del paciente.

25 Si bien la dosis del ingrediente activo de las preparaciones descritas anteriormente se selecciona según corresponda, dependiendo, por ejemplo, del uso, la edad del paciente, el sexo, la forma de la enfermedad y otras condiciones, generalmente se pueden administrar de 0,1 a 1000 mg por día del ingrediente activo a un adulto en dosis únicas o divididas, y preferiblemente, se pueden administrar de 40 a 500 mg por día del ingrediente activo en dosis únicas o divididas.

30 A continuación, la presente invención se describirá basándose en ejemplos de prueba y ejemplos de preparación, que no se pretende que limiten la presente invención.

35 Se utilizó como compuesto de ensayo una sal maleato de 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidina-3-ol (en adelante denominado Compuesto A).

Ejemplo de prueba 1 Se examinó la acción de potenciación del efecto de recuperación obtenido al entrenar la función de la extremidad anterior perdida después de una lesión cerebral inducida mediante daño por congelación.

40 Se realizó una prueba utilizando el siguiente método, haciendo referencia al método descrito en Journal of Neuroscience Methods, vol. 193, Número 1, Páginas 82-85 (2010) y Nature, vol. 462, Número 7275, Páginas 915-919 (2009).

45 Se utilizaron ratones macho C<sub>57</sub>BL/6J de seis semanas de edad (Charles River, Japón) en la prueba. Los ratones fueron criados en un entorno en el que tenían acceso libre a alimento y agua, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período de oscuridad: 19:00-7:00).

50 La prueba se realizó para grupos organizados como se muestra en la Tabla 1. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos.

[Tabla 1]

Compuesto de prueba	Vía de Administración/Veces	Dosis	Entrenamiento	Numero de ratones	Leyendas en la Fig. 1
-	Oral/Dos veces al día	-	No	6	Δ
Compuesto A		30mg/kg/vez	No	7	○
-		-	Sí (30min/día)	11	▲
Compuesto A		30mg/kg/vez	Sí (30min/día)	11	●

55 Se utilizó un recinto rectangular acrílico (largo x ancho x alto; 15 x 8,5 x 20 cm) en el que solo la cara frontal de las cuatro caras era transparente, y las otras tres caras eran de color negro. Se formó una ranura que medía 0,5 cm de ancho x 13 cm de altura en el lado derecho de la cara frontal cuando se observaba desde el frente. Se utilizó una

placa acrílica transparente que medía 8,5 cm de ancho x 1,25 cm de altura como placa de alimentación. Se utilizaron almendras troceadas (K's Factory, Co., Ltd.) como alimento para su uso en la evaluación.

5 Para permitir que los ratones se aclimataran al entorno de prueba, los ratones se dejaron en una cámara de prueba de comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes de un procedimiento de aclimatación. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones al aparato de prueba, se extendió un poco del lecho de la jaula de alojamiento dentro del aparato de prueba.

10 Para permitir que los ratones se aclimataran al aparato de prueba, el procedimiento de aclimatación se realizó durante 4 días. Específicamente, el día 1, los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. Después del procedimiento de aclimatación el día 1, los ratones se sometieron a restricción de alimentación (1,5 g/ratón) utilizando alimentación compuesta de una mezcla de almendras troceadas y alimentación normal triturada. Posteriormente, se aplicó la restricción de alimentación hasta que se completó el procedimiento de aclimatación. El día 2, se colocó una pizca de almendras troceadas en la posición de la ranura dentro del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. El día 3, además de la misma posición que el día 2, se colocó una pizca de almendras troceadas en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. El día 4, se colocó una pizca de almendras troceadas solo en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos.

25 Para permitir que los ratones aprendieran a coger las almendras troceadas con la pata delantera izquierda de la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, se realizó un procedimiento de aprendizaje motor durante 4 días. Desde el día anterior al comienzo del aprendizaje, los ratones fueron sometidos a la restricción de alimentación como en el procedimiento de aclimatación. Además, como en el procedimiento de aclimatación, para permitir que los ratones se aclimataran al entorno de prueba, los ratones se dejaron en una cámara de prueba de comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aprendizaje. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones al aparato de prueba, se extendió un poco de lecho de la jaula de alojamiento dentro del aparato de prueba.

35 El aprendizaje motor se realizó colocando una de las almendras troceadas en la línea extendida de un extremo izquierdo de la ranura, y evaluando el método para coger el alimento. La posición de este alimento era aquella en la que los ratones no podían tocar el alimento con la extremidad anterior derecha. El número de pruebas por día fue de 30. La duración de la prueba fue de 20 minutos como máximo, y las pruebas de ese día se terminaron cuando pasaron 20 minutos desde el comienzo de la prueba, incluso si el número de pruebas no llegó a 30.

40 Se determinó que un caso en el que un ratón podía extender la pata delantera izquierda a través de la ranura y llevar la almendra troceada a la boca sin dejarla caer fue un éxito. Se determinó que un caso en el que un ratón movió la almendra troceada, un caso en el que un ratón dejó caer la almendra troceada antes de llevarla a la boca, un caso en el que un ratón extendió la extremidad anterior a través de la ranura sin tocar la almendra troceada, o un caso en el que un ratón cogió la almendra troceada con la lengua era un fracaso. La proporción del número de ensayos satisfactorios con respecto al número total de ensayos se calculó como la tasa de éxito, y solo los individuos que tenían una tasa de éxito superior a 25% el día 4 se utilizaron para la siguiente prueba.

45 Se utilizó una unidad de criocirugía oftálmica (Keeler Cryomatic: M-4000; Keeler & Y. Na, Ltd.) como aparato para lesionar la corteza cerebral.

50 Solo los individuos que tuvieron una tasa de éxito superior a 25% en el último día del aprendizaje motor fueron lesionados.

55 Cada uno de los ratones se anestesió generalmente con isoflurano. El ratón anestesiado se fijó en un aparato estereotáxico cerebral y se realizó una incisión en el cuero cabelludo a lo largo de la línea media para exponer los huesos parietales. Se dibujó una línea paralela a la línea media con un marcador de piel en una posición de 1,0 mm hacia el lado derecho de la cabeza desde el bregma. A continuación, se dibujó una línea ortogonal a la línea media con el marcador de piel en una posición de 1,0 mm hacia la parte posterior de la cabeza desde el bregma. Los huesos parietales se retiraron circularmente con una trefina eléctrica (diámetro: 2,0 mm) en una posición que toca estas dos líneas. Después de la retirada de los huesos parietales, se aplicó directamente a la superficie del cerebro una sonda enfriada (diámetro: 2,5 mm) para el desprendimiento de la retina dos veces, cada una durante 30 segundos, para inducir el daño por congelación. Después de completar el daño por congelación, se suturó el cuero cabelludo y se permitió que el ratón se recuperara de la anestesia. Después de la recuperación, se levantó el ratón sujetándolo por la cola y se examinó la parálisis de la extremidad anterior izquierda y la flexión del cuerpo para confirmar si la lesión cerebral se indujo con éxito o no.

Desde el día siguiente al daño por congelación hasta 49 días después del daño por congelación, se administró el compuesto de prueba por vía oral dos veces al día, con un intervalo de 6 horas o más. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a grupos. Se preparó una solución del Compuesto A (3 mg/ml) disuelto en agua destilada como solución a administrar. La dosis de la solución del Compuesto A fue de 10 ml/kg. El agua destilada se administró a un grupo de control.

Para el entrenamiento, en las mismas condiciones que las utilizadas el día 4 del procedimiento de aclimatación, se colocó una pizca de almendras troceadas en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato prueba y se les permitió explorar libremente durante 30 minutos. El entrenamiento se realizó todos los días entre 22 días y 48 días después del daño por congelación, excluyendo los días en que se realizó una evaluación de la función de las extremidades anteriores.

La evaluación de la función de las extremidades anteriores se realizó 21 días, 28 días, 35 días, 42 días y 49 días después del daño por congelación. Los ratones fueron sometidos a restricción de alimentación (1,5 g/ratón) el día anterior a la evaluación. Además, para permitir que los ratones se aclimataran al entorno de prueba, los ratones se dejaron en una cámara de prueba de comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes de que se realizara la prueba. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones al aparato de prueba, se extendió un poco de lecho de la jaula de alojamiento dentro del aparato de prueba. La tasa de éxito se calculó utilizando el mismo método que el del aprendizaje motor. Se determinó una tasa de recuperación relativa, definiéndose como 1 la tasa de éxito el último día del aprendizaje motor (antes del daño por congelación), y definiéndose como 0 la tasa de éxito 21 días después del daño por congelación. Los resultados se muestran en la Fig. 1)

El grupo al que se había administrado el Compuesto A y entrenado (●) mostró una tasa de recuperación relativa mucho más alta en un período corto, en comparación con los otros grupos (Δ, ○ y ▲) (Fig. 1).

Ejemplo de prueba 2 Acción de potenciación del efecto de recuperación obtenido al entrenar la función de la extremidad anterior perdida después de examinar la lesión cerebral inducida por hemorragia de la cápsula interna, utilizando modelos de ratón con hemorragia de la cápsula interna.

Se realizó una prueba utilizando el siguiente método, haciendo referencia a Plos One, vol. 8, e67691 (2013) y Behav Brain Res., Vol. 20, Número 225, Páginas 126-34 (2011).

Se utilizaron ratones macho C<sub>57</sub>BL/6J de seis semanas de edad (Charles River, Japón) en la prueba. Los ratones fueron criados en un entorno en el que tenían acceso libre a alimento y agua, bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período de oscuridad: 19:00-7:00).

La prueba se realizó para grupos organizados como se muestra en la Tabla 2. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a los grupos.

[Tabla 2]

Compuesto de prueba	Vía de Administración/Veces	Dosis	Entrenamiento	Numero de ratones	Leyendas en la Fig. 2
-	Oral/Una vez al día	-	Sí (30min/día)	6	▲
Compuesto A		20mg/kg/vez	Sí (30min/día)	6	●

Se utilizó un recinto rectangular acrílico (largo x ancho x alto; 15 x 8,5 x 20 cm) en el que sólo la cara frontal de las cuatro caras era transparente, y las otras tres caras eran de color negro. Se formó una ranura que medía 0,5 cm de ancho x 13 cm de altura en el lado derecho de la cara frontal cuando se observaba desde el frente. Se utilizó una placa acrílica transparente que medía 8,5 cm de ancho x 1,25 cm de altura como placa de alimentación. Se utilizaron almendras troceadas (K's Factory, Co., Ltd.) como alimento para su uso en la evaluación.

Para permitir que los ratones se aclimataran al entorno de prueba, los ratones se dejaron en una cámara de prueba de comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes de un procedimiento de aclimatación. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones al aparato de prueba, se extendió un poco de lecho de la jaula de alojamiento dentro del aparato de prueba.

Para permitir que los ratones se aclimataran al aparato de prueba, el procedimiento de aclimatación se realizó durante 4 días. Específicamente, el día 1, los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. Después del procedimiento de aclimatación en el día 1, los ratones se sometieron a restricción de alimentación (1,5 g/ratón) utilizando alimentación compuesta de una mezcla de almendras troceadas y alimentación normal triturada. Posteriormente, se aplicó la restricción de alimentación hasta que se completó el procedimiento de aclimatación. El día 2, se colocó una pizca de almendras troceadas en la

posición de la ranura dentro del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. El día 3, además de la misma posición que en el día 2, se colocó una pizca de almendras troceadas en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos. El día 4, se colocó una pizca de almendras troceadas solo en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y a continuación los ratones se colocaron dentro del aparato de prueba y se les permitió explorar libremente durante 10 minutos.

Para permitir que los ratones aprendieran a coger las almendras troceadas con la pata delantera izquierda de la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, se realizó un procedimiento de aprendizaje motor durante 4 días. Desde el día anterior al comienzo del aprendizaje, los ratones fueron sometidos a la restricción de alimentación como en el procedimiento de aclimatación. Además, como en el procedimiento de aclimatación, para permitir que los ratones se aclimataran al entorno de prueba, los ratones se dejaron en una cámara de prueba de comportamiento durante aproximadamente 1 hora antes del procedimiento de aprendizaje. Además, para reducir el estado de alerta de los ratones al aparato de prueba, se extendió un poco de lecho de la jaula de alojamiento dentro del aparato de prueba.

El aprendizaje motor se realizó colocando una de las almendras troceadas en la línea extendida de un extremo izquierdo de la ranura, y evaluando el método para coger el alimento. La posición de este alimento era aquella en la que los ratones no podían coger el alimento con la extremidad anterior derecha. El número de pruebas por día fue de 30. La duración de la prueba fue de 20 minutos como máximo, y las pruebas de ese día se terminaron cuando pasaron 20 minutos desde el comienzo de la prueba, incluso si el número de pruebas no llegó a 30.

Se determinó que un caso en el que un ratón podía extender la pata delantera izquierda a través de la ranura y llevar la almendra troceada a la boca sin dejarla caer fue un éxito. Se determinó que un caso en el que un ratón movió la almendra troceada, un caso en el que un ratón dejó caer la almendra troceada antes de llevarla a la boca, un caso en el que un ratón extendió una pata delantera a través de la ranura sin tocar la almendra troceada, o un caso en el que un ratón cogió la almendra troceada con la lengua era un fracaso. La proporción del número de ensayos satisfactorios con respecto al número total de ensayos se calculó como la tasa de éxito, y solo los individuos que tenían una tasa de éxito superior a 25% el día 4 se utilizaron para la siguiente prueba.

Se utilizó colagenasa (colagenasa IV-S, Sigma Aldrich, C<sub>5</sub>138) para inducir hemorragia de la cápsula interna.

Solo los individuos que tuvieron una tasa de éxito superior a 25% el último día del aprendizaje motor resultaron lesionados.

Cada uno de los ratones se anestesió generalmente con isoflurano. El ratón anestesiado se fijó en un aparato estereotáxico cerebral y se realizó una incisión en el cuero cabelludo a lo largo de la línea media para exponer los huesos parietales. Una posición de 2,2 mm hacia el lado derecho de la cabeza desde el bregma y una posición de 1,0 mm hacia la parte posterior de la cabeza desde el bregma se marcaron con un marcador de piel. Los huesos parietales se retiraron circularmente alrededor de los puntos marcados con una trefina eléctrica (diámetro: 2,3 mm). Se insertó una microjeringa (calibre 35) a una profundidad de 3,5 mm en el centro del sitio del que se retiraron los huesos parietales, y se dejó durante 5 minutos, y a continuación se inyectó una cantidad total de 0,5 µL de colagenasa (Colagenasa IV-S). Sigma Aldrich, C<sub>5</sub>138) disuelta en solución salina fisiológica y diluida a una concentración de 0,03 mg/ml a un caudal de 0,1 µL por minuto. Después de la inyección, la microjeringa se dejó durante 7 minutos y a continuación se retiró. Después de la retirada, se suturó el cuero cabelludo y se permitió que el ratón se recuperara de la anestesia. Para el individuo inmediatamente después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, se colocó alimento ablandado con humedad cerca del animal para facilitar la ingesta de alimento y agua.

La función motora del miembro anterior se evaluó 7, 14 y 21 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, utilizando el mismo método que en el aprendizaje motor, y el valor promedio de las tasas de éxito se determinó como el resultado de la función motora después del hemorragia interna de la cápsula.

Después de completar la evaluación 21 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, el compuesto de prueba se administró por vía oral una vez al día. Los ratones fueron asignados aleatoriamente a grupos. Se preparó una solución del Compuesto A (2 mg/ml) disuelto en agua destilada como solución a administrar. La dosis de la solución del Compuesto A fue de 10 ml/kg. El agua destilada se administró a un grupo de control.

El entrenamiento se realizó todos los días a partir de 3 días después de la administración inicial del compuesto de prueba. Para el entrenamiento, se colocó una pizca de almendras troceadas en la posición de la ranura en la placa de alimentación ubicada fuera del aparato de prueba, y se permitió a los ratones explorar libremente durante 30 minutos. El entrenamiento se realizó después de 1 hora desde la administración del compuesto de prueba.

Se evaluó la función motora del miembro anterior, 31, 38, 45, 52, 59 y 63 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, utilizando el mismo método de evaluación que en el aprendizaje motor, y se calculó la tasa de éxito. Se determinó una tasa de recuperación relativa, definiéndose como 1 la tasa de éxito el último día del aprendizaje motor (antes de la hemorragia interna de la cápsula), y definiéndose como 0 el valor promedio de las tasas de éxito después de 7, 14 y 21 días (7 a 21 días) de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula. Como tasa de éxito después de 45 a 63 días, se utilizó el valor promedio después de 45, 52, 59 y 63 días. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

El grupo al que se había administrado el Compuesto A y entrenado (●) mostró una tasa de recuperación relativa mucho más alta, en comparación con el grupo de control (▲) (Fig. 2).

Ejemplo de prueba 3 Acción de potenciación del efecto de recuperación obtenido con el entrenamiento similar a la rehabilitación de la función de la extremidad superior perdida después de examinar la lesión cerebral, utilizando modelos de mono cinomolgo de hemorragia interna de la cápsula.

En la prueba se utilizaron dos monos cinomolgos macho (Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation). Los monos cinomolgos fueron criados en una jaula de cría para monos del viejo mundo (largo x ancho x alto; 79 x 47 x 80 cm) en los que tenían libre acceso a alimento y agua, bajo un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas (período de luz: 7:00-19:00, período oscuro: 19:00-7:00).

El aprendizaje motor y una evaluación de la función de la extremidad superior se realizaron haciendo que los monos cinomolgos se alimentaran frente a la jaula de cría. Se utilizó un trozo cuadrado de manzana de 3,5 o 7 mm como alimento para su uso en la evaluación.

Para permitir que los monos cinomolgos se aclimataran al aparato de prueba y determinaran la mano dominante de cada uno de los individuos, se proporcionó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja en el centro de la cara frontal de la jaula, y se observó el comportamiento del mono cinomolgo cogiendo el alimento. La mano más utilizada en un total de 150 ensayos (30 ensayos por día durante 5 días) se determinó como su mano dominante.

Para permitir que los monos cinomolgos aprendieran a coger el alimento proporcionado con su mano dominante, se realizó un procedimiento de aprendizaje motor 5 días a la semana durante 4 semanas (durante un total de 20 días). El aprendizaje motor se realizó utilizando las siguientes seis tareas para su uso en la evaluación de la función de la extremidad superior y el entrenamiento de rehabilitación. Durante los días de aprendizaje, los monos cinomolgos llevaron a cabo las tareas en ayunas.

Tarea A: El aparato que se muestra en la Fig. 3 se instaló en la cara frontal de la jaula de cría, y la placa Kluver que se muestra en la Fig. 4 se instaló justo en frente de la ranura en el aparato. La posición donde se proporcionó la alimentación en la placa Kluver fue la posición más cercana a la ranura. Se observó el comportamiento del mono cinomolgo extendiendo su mano a través de la ranura para coger la alimentación de un orificio abierto en la placa Kluver. Se utilizó un trozo cuadrado de manzana de 3,5 mm como alimento para su uso en la evaluación. Los ensayos se llevaron a cabo 20 veces cada uno en el orden de un lugar sin un orificio (la marca de la cruz en la Fig. 4), el Pocillo Grande y el Pocillo pequeño.

Tarea B: El aparato de prueba que se muestra en la Fig. 3 (para el zurdo en la Fig. 3) se instaló en la cara frontal de la jaula de cría, y se observó el comportamiento del mono cinomolgo que extendía su mano a través de la ranura en el aparato para la alimentación colocada en las posiciones a, b y c que se muestran en la Fig. Se utilizó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm como alimento para su uso en la evaluación. Se llevaron a cabo veinte ensayos en cada una de las posiciones, es decir, un total de 60 ensayos.

Tarea C: El aparato que se muestra en la Fig. 5 se instaló en la cara frontal de la jaula de cría, y se proporcionó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja horizontalmente a través de un orificio abierto en el aparato. Los seis orificios mostrados por los círculos sólidos en la Fig. 5 se utilizaron para los diestros, y los seis orificios mostrados por los círculos punteados en la Fig. 5 se utilizaron para los zurdos. Se utilizó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm como alimento para su uso en la evaluación. Se observó el comportamiento del mono cinomolgo cogiendo el alimento de los orificios. Se llevaron a cabo diez pruebas en cada uno de los orificios, es decir, un total de 60 pruebas.

Tarea D: Se proporcionó horizontalmente un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja desde la cara frontal de la jaula de cría. Se observó el comportamiento del mono cinomolgo que cogía el alimento. Se realizaron un total de 30 ensayos.

Tarea E1: Se proporcionó horizontalmente un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja a través de un tubo acrílico, como se muestra en la Fig. 6. Se observó el comportamiento del mono cinomolgo que cogía el alimento del tubo acrílico. Se realizaron un total de 30 ensayos.

Tarea E2: Se formó una ranura en la punta de un tubo acrílico del mismo tipo que el utilizado en E1, como se muestra en la Fig. 7, y se proporcionó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja como en la tarea E1. Se observó el comportamiento del mono cinomolgo que cogía el alimento a través de la

ranura en el tubo acrílico. Se realizaron un total de 30 ensayos.

Se determinó que un caso en el que el mono cinomolgo introdujo el alimento en la jaula con su mano dominante sin dejarlo caer en una sola prueba fue satisfactorio. Se determinó que un caso en el que el mono cinomolgo utilizó su mano no dominante, o no pudo coger el alimento incluso después de recibirlo durante 10 segundos era un fracaso. Cuando el mono cinomolgo no pudo coger el alimento a pesar de que habían pasado 10 segundos después de que se proporcionó el alimento, el alimento fue reemplazado por alimento nuevo antes de proceder a una prueba posterior. El valor promedio de las tasas de éxito durante los últimos dos días (la proporción de ensayos exitosos con respecto al número total de ensayos) se determinó como el resultado del aprendizaje motor.

Se infligió lesión cerebral inducida por hemorragia de la cápsula interna a los individuos que habían completado el aprendizaje motor.

Se realizó MRI el día anterior a la preparación de los modelos de hemorragia interna de la cápsula. La MRI se realizó tranquilizando al mono cinomolgo a través de una inyección intramuscular de hidrocloreto de ketamina y sulfato de atropina, seguido del paso de un tubo hacia la tráquea y la fijación de la cabeza con una unidad estéreo-táxica mientras se observan signos vitales (presión arterial, saturación de oxígeno y pulso) bajo anestesia por inhalación de isoflurano.

Se utilizó colagenasa (colagenasa IV-S, Sigma Aldrich, C<sub>5</sub>138) para inducir hemorragia desde la cápsula interna.

Llevando a cabo MRI para la navegación y remitiéndose a una imagen ponderada en T1, se identificó la extremidad posterior de la cápsula interna contralateral a la mano dominante. Se realizó una incisión en la piel con un diámetro de aproximadamente 3 cm en la parte superior de la cabeza. Desde la craneotomía hasta la identificación de la duramadre, se administró manitol a través de la vena yugular. Se perforó un sitio del cráneo para la inserción de una microjeringa para eliminar una porción del cráneo que medía aproximadamente 10 mm en la dirección anteroposterior y 5 mm de ancho. Se completó la administración de manitol y se insertó la microjeringa para inyectar 3 µL de colagenasa de 200 U/L mientras se observaba la posición y la profundidad con el sistema de navegación desde arriba de la duramadre expuesta. Se definió que el centro estaba 3 mm posterior a la punta del surco central e inmediatamente por encima de la parte superior del lado interno del putamen, y la colagenasa se inyectó en 9 puntos en las direcciones anteroposterior y vertical con respecto al centro. Después de la inyección, se aplicó Francetin sobre la duramadre, y se suturaron la fascia y la piel.

Un día, de 3 a 5 días, 7 días y 14 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, se realizó una resonancia magnética y se estimó que el volumen lesionado del cerebro causado por la hemorragia interna de la cápsula confirmaba que no había diferencias significativas en el volumen lesionado.

De uno a 14 días después de la inducción de la hemorragia interna de la cápsula, hasta que se observó el uso de la extremidad superior paralizada, mientras se observaba el comportamiento libre del mono cinomolgo dentro de la jaula, se hizo que el mono cinomolgo realizara flexiones/extensiones pasivas y movimientos de agarre, cada uno durante 15 minutos, para evitar el desuso de la extremidad superior paralizada.

Uno de los dos monos cinomolgos lesionados fue sometido a la administración del Compuesto A y al entrenamiento de rehabilitación. El otro mono cinomolgo no se sometió a ninguna administración del Compuesto A, pero se observó el curso de recuperación espontánea después de la inducción de la hemorragia de la cápsula interna y la recuperación a través del entrenamiento similar a la rehabilitación.

La prueba se realizó para grupos organizados como se muestra en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Compuesto de prueba	Ruta de Administración/Veces	Disolvente	Dosis	Entrenamiento	Numero de monos
-	Intramuscular/Una vez al día	Inyección de glucosa Otsuka al 5%	-	Si	1
Compuesto A			3 mg/kg/vez	Si	1

Se proporcionó un trozo cuadrado de manzana de 7 mm fijado a una punta de aguja desde la cara frontal de la jaula, y se observó si el mono cinomolgo podía alcanzar la manzana voluntariamente. Desde el día siguiente al día en que se observó el alcance voluntario con la extremidad superior paralizada, se proporcionó alimento en el lugar sin un orificio en la placa Kluver (Fig. 4), y se observó si el mono cinomolgo podía voluntariamente llegar a la alimentación con la extremidad superior paralizada. El día en que se observó el alcance voluntario hasta la placa Kluver con la extremidad superior paralizada se definió como el día 0 del uso de la extremidad superior paralizada, y a partir del día siguiente (después de un día desde el uso de la extremidad superior paralizada), se llevó a cabo una evaluación

de la función motora de la extremidad superior, la administración del Compuesto A y el entrenamiento de rehabilitación.

5 Todos los días por la mañana después de un día desde el primer uso de la extremidad superior paralizada, se llevaron a cabo las mismas tareas que las del aprendizaje motor descrito anteriormente como la evaluación de la función de la extremidad superior. Se grabó un video para evaluar si cada prueba fue exitosa o no utilizando una cámara de video digital.

10 Desde un día después del primer uso de la extremidad superior paralizada hasta la finalización de la prueba, se administró intramuscularmente el Compuesto A una vez al día todos los días por la tarde, después de la evaluación de la función motora de la extremidad superior. Se utilizó una solución del Compuesto A (15 mg/ml) disuelto en Inyección de Glucosa Otsuka al 5% como solución a administrar, y su dosis fue de 0,2 ml/kg.

15 En el entrenamiento de rehabilitación, se llevaron a cabo las mismas tareas que las de aprendizaje motor descritas anteriormente todos los días hasta la finalización de la evaluación, desde el día siguiente al día en que el mono cinomolgo pudo alcanzar voluntariamente el aparato de tareas. El individuo al que se había administrado el Compuesto A se sometió a un entrenamiento similar a la rehabilitación en el plazo de las 2 horas posteriores a la administración.

20 A partir del video grabado, se observaron en detalle los movimientos de la mano que cogía la alimentación y se evaluó si cada prueba fue satisfactoria o no.

25 Después de la lesión cerebral, se observó una notable tendencia a la recuperación en el individuo en el que se llevó a cabo la administración del Compuesto A y el entrenamiento de rehabilitación. Además, en este individuo, se observó un agarre preciso similar al anterior a la lesión cerebral después del comienzo del entrenamiento similar a la rehabilitación. En el individuo en el que no se realizó ninguna administración del Compuesto A, la recuperación posterior al trastorno fue limitada incluso después de que se inició el entrenamiento de rehabilitación, y no se observó un agarre preciso.

### 30 **Ejemplo de preparación 1**

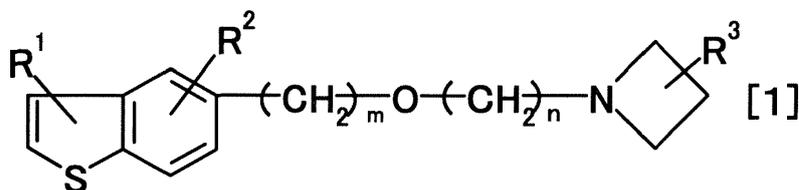
35 Una mezcla de 50 mg de Compuesto A, 60 mg de lactosa, 60 mg de Ceolus® PH-302 (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation), 4 mg de Kollidon® CL (fabricado por BASF Corporation) y 1 mg de estearato de magnesio se mezcló y se preparó en comprimidos redondos con un diámetro de 7 mm, cada uno con un peso de 175 mg, para obtener los comprimidos que contenían 50 mg del Compuesto A.

### **Ejemplo de preparación 2**

40 Se mezcló una mezcla de 50 mg del Compuesto A, 60 mg de D-manitol, 39 mg de Almidón 1500 (fabricado por Colorcon Corporation) y 1 mg de estearato de magnesio, y las cápsulas de gelatina del Núm. 4 se cargaron con 150 mg del producto resultante por cápsula para obtener las cápsulas.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado alquil éter representado por una fórmula general [1]:



5

o una sal del mismo,  
 en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno representa uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenil( $C_2-C_6$ )oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;  $R^3$  representa un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y m y n son iguales o diferentes, y cada uno representa un número entero de 1 a 6 para su uso en la potenciación de la rehabilitación después de la lesión nerviosa.

10

15

20

2. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .

25

3. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde m es 2; y n es 2 o 3.

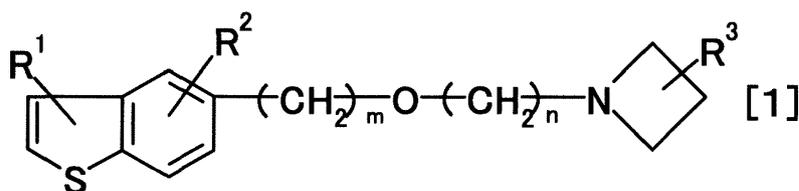
4. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^3$  es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido.

30

5. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el derivado alquil éter es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.

35

6. Un derivado alquil éter representado por una fórmula general [1]:



o una sal del mismo,  
 en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno representa uno o más grupos seleccionados entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )tio opcionalmente sustituido, un grupo ariltio opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, un grupo alquenil( $C_2-C_6$ )oxi opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo carboxilo opcionalmente protegido, un grupo nitro y un grupo oxo;  $R^3$  representa un grupo alquil( $C_1-C_6$ )amino opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente protegido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido; y m y n son iguales o diferentes, y cada uno representa un número entero de 1 a 6 para su uso en la potenciación de la recuperación del trastorno funcional obtenida con la rehabilitación para un paciente con lesión nerviosa que se somete a rehabilitación y/o la potenciación del alivio de un trastorno funcional obtenido con la rehabilitación para un paciente con lesión nerviosa que se somete a rehabilitación.

40

45

50

7. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_1-C_6$ .
- 5 8. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde m es 2; y n es 2 o 3.
9. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde  $R^3$  es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido.
- 10 10. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el derivado alquil éter es 1-(3-(2-(1-benzotiofen-5-il)etoxi)propil)azetidín-3-ol.
- 15 11. El derivado alquil éter representado por la fórmula general [1] o una sal del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la lesión nerviosa es accidente cerebrovascular, lesión cerebral o lesión de la médula espinal.

FIG. 1

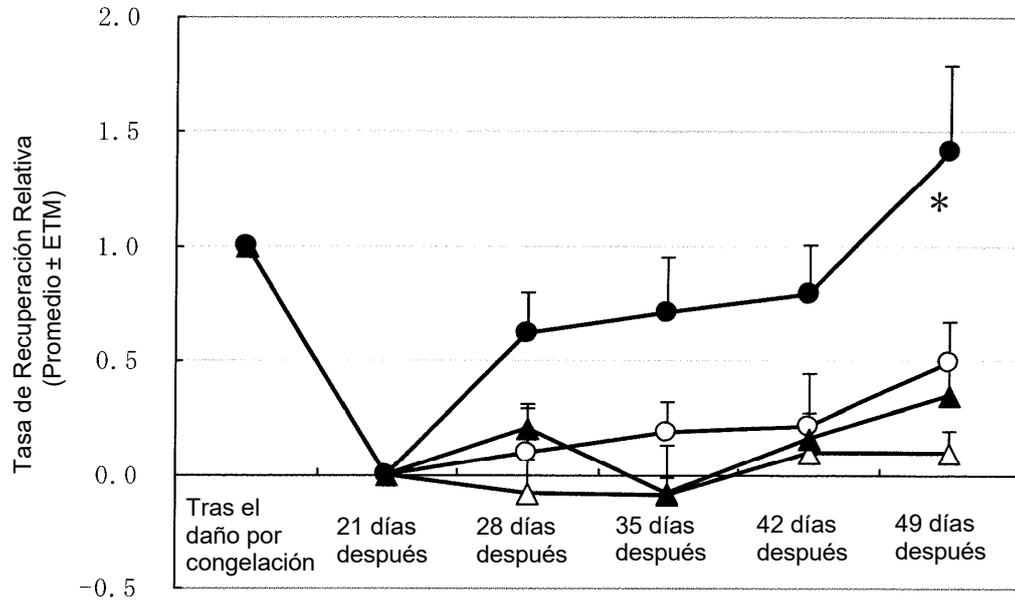


FIG. 2

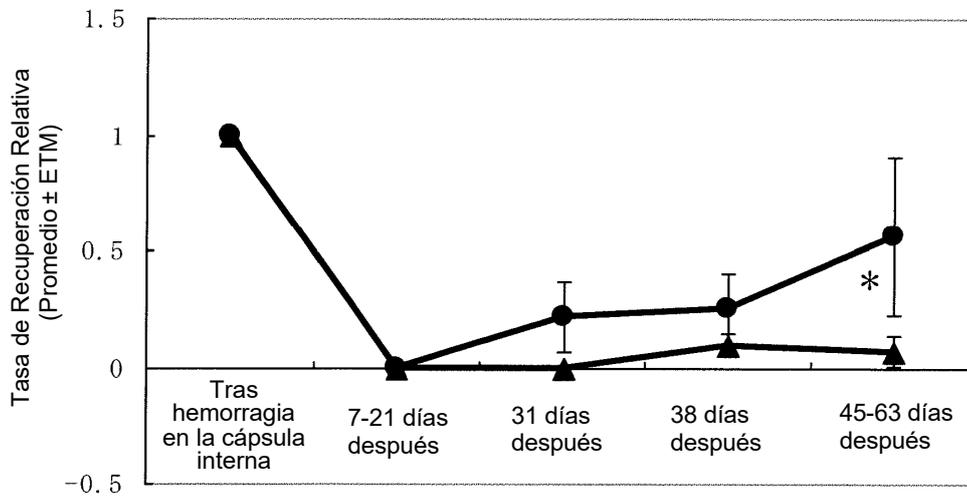


FIG. 3

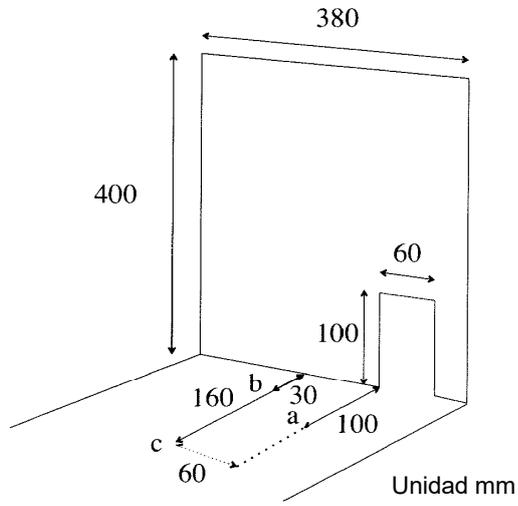


FIG. 4

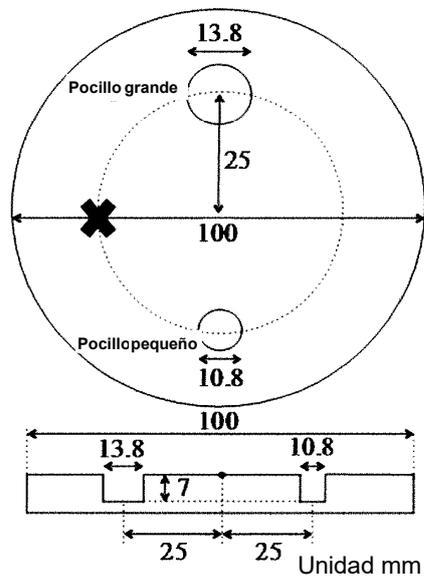


FIG. 5

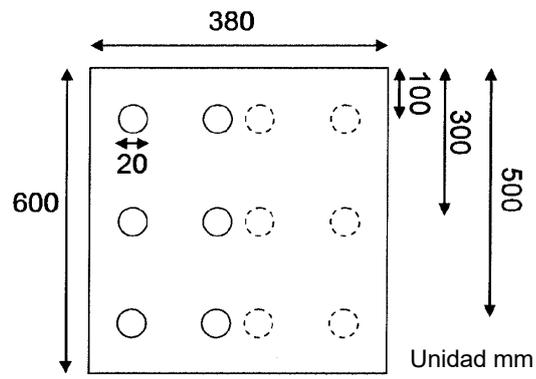


FIG. 6

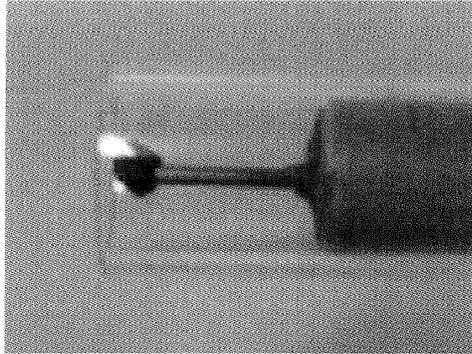


FIG. 7

