



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 657**

51 Int. Cl.:
C07D 461/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05757149 .9**
96 Fecha de presentación : **14.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1737856**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Derivados de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol, y sus aplicaciones.**

30 Prioridad: **14.04.2004 FR 04 03873**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2011

73 Titular/es: **BIOCORTECH**
28, rue du Docteur Roux
75015 Paris, FR

72 Inventor/es: **Ciapetti, Paola;**
Deyon, Laurence;
Wermuth, Camille-Georges;
Pujol, Jean-François y
Weissmann, Dinah

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 356 657 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

La invención tiene por objeto nuevos derivados de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol, y sus aplicaciones como medicamento en el ser humano.

5 La depresión es uno de los trastornos psicológicos más frecuentes. En Francia, el porcentaje de personas con depresión es del 14,9% de las que aproximadamente un tercio no recibe tratamiento médico. Una mujer de cada cinco resulta afectada. La prevalencia de la depresión declarada se ha multiplicado por 6 desde 1970. Entre 1992 y 1997, el porcentaje de personas con depresión ha aumentado particularmente en los jóvenes de 20 a 29 años (+65%). Por tanto es particularmente indispensable encontrar tratamientos mejor adaptados a las depresiones considerando que ciertos pacientes pueden no responder a los antidepresivos clásicos.

10 Resultan conocidos derivados de 20,21-dinoreburnamenina, entre ellos 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol, por sus propiedades vasodilatadoras, concretamente cerebrales y por su actividad en la regulación de la tirosina hidroxilasa en el locus coeruleus (Bourde *et al.*, Neurochem. Int., 23 (6), 567-574, 1993). Se utilizan en las vasculopatías cerebrales y todos los síndromes provocados por una alteración de la circulación cerebral. Estos derivados así como su primera aplicación terapéutica conocida se han descrito en la solicitud de patente FR 2 381 048, publicada el 15 de septiembre de 1978. Esta solicitud de patente ha sido objeto de una solicitud de certificado de adición FR 2 433 528 publicada el 14 de marzo de 1980.

15 Más particularmente, la solicitud FR 2 381 048 describe los derivados de 20,21-dinoreburnamenina y su procedimiento de preparación. También se describen las propiedades farmacológicas de esos compuestos: esos compuestos son oxigenantes y vasorreguladores cerebrales de gran valor, implicando en particular un aumento del flujo cerebral a nivel de la microcirculación cerebral. Por otro lado, la solicitud FR 2 433 528 describe el procedimiento de preparación de un isómero particular derivado de 20,21-dinoreburnamenina, y el isómero obtenido mediante ese procedimiento.

20 La solicitud WO 89/04830, publicada el 1 de junio de 1989, describe nuevos derivados sustituidos de 20,21-dinoreburnamenina, su procedimiento de preparación y su aplicación como medicamento concretamente como antidepresivo.

25 La depresión es un estado psíquico patológico que asocia una modificación penosa del estado de ánimo y una ralentización de la actividad intelectual y motriz. Es un estado mórbido, más o menos duradero, caracterizado por la tristeza y una disminución del tono energético. Una depresión bipolar se caracteriza por fases alternadas: abatimiento marcado e inercia en la primera, euforia e hiperactividad en la segunda.

30 Los principales síntomas que permiten diagnosticar una depresión en una persona son un estado de ánimo depresivo, una disminución marcada del interés o del placer, trastornos de la alimentación, trastornos del sueño, una agitación o una ralentización psicomotriz, una fatiga o una pérdida de energía, una autodesvalorización o un sentimiento de culpabilidad excesivo, una disminución de la aptitud reflexiva o para la concentración o indecisión, pensamientos mórbidos (en el 60% de los casos), pensamientos suicidas (en el 15% de los casos).

35 Entre los factores causantes de la depresión, pueden mencionarse:

1/ El factor hereditario

Las personas cuyos parientes próximos padecen o han padecido una depresión son más susceptibles a resultar afectados. Presentan un 15% de riesgo de desarrollar una depresión mientras que las personas cuyos parientes próximos no son depresivos sólo presentan del 2 al 3% de riesgo de desarrollar una.

40 2/ El factor bioquímico

Las investigaciones actuales sobre la depresión se ocupan de los neurotransmisores. Así, ha podido observarse que una deficiencia o desequilibrio de la serotonina conllevaba una pérdida de sueño así como una disminución del apetito. Pero también que una reducción de la noradrenalina influye sobre la pérdida de energía, la falta de placer.

45 3/ Los factores asociados con el entorno

Los niños que han experimentado la pérdida de un ser querido como su padres son más sensibles a desarrollar depresiones posteriormente en su vida. Las dificultades en las relaciones, problemas de comunicación así como conflictos familiares, profesionales u otros, también pueden contribuir a la soledad, la alineación y conducir a la depresión. Las dificultades económicas y otras tensiones también pueden tener un impacto importante.

50 No deben despreciarse los factores estacionales: la tasa de depresión es más elevada a lo largo de los meses en los que el periodo de luz solar es menor. La depresión estacionaria sólo se manifiesta durante el periodo del año en el que los días son cortos, por tanto se experimenta en invierno y desaparece a partir de la primavera. Se manifiesta por fatiga, abatimiento, ausencia de tono y pérdida de interés, trastornos de la concentración y de la libido, apetencia por cosas dulces, necesidad aumentada de sueño o incluso una ganancia de peso durante el invierno. Por otro lado, por eso se le denomina algunas veces depresión invernal. El 2% de los adultos en Europa

central resultan afectados por la depresión estacionaria y las mujeres resultan afectadas 4 veces más frecuentemente que los hombres.

La depresión es acompañada con frecuencia por otros trastornos psicológicos o acompaña a su vez a otro trastorno psicológico. Las crisis agudas de angustia y los trastornos obsesivos son los más frecuentes.

5 La esquizofrenia es una psicosis crónica caracterizada por una disociación psíquica o por una discordancia, que perturba el transcurso del pensamiento (resulta hermético y caótico), altera el comportamiento (que resulta extraño, autístico) y trastorna la afectividad (arcaica y paradójica), asociada con un delirio abstracto y simbólico que elabora temas de influencia alimentados por alucinaciones auditivas y cenestésicas y vividas en una atmósfera de despersonalización.

10 La enfermedad maniaco-depresiva (depresión bipolar) y la esquizofrenia, que son dos enfermedades mentales, presentan el mismo origen genético: disminuye la expresión de diversos genes que intervienen en determinadas células del cerebro así como en la disposición de la mielina, que garantiza la propagación de las señales eléctricas. Aunque esas dos enfermedades presentan un recorrido clínico diferente, comparten determinados síntomas, y con mucha frecuencia se utilizan medicamentos similares para tratarlas.

15 La técnica anterior conoce dos grandes tipos de tratamientos para la depresión y la esquizofrenia: el tratamiento farmacológico y las psicoterapias. El tratamiento farmacológico, que consiste en una utilización de antidepresivos, está indicado en todas las formas de depresión. Los antidepresivos actúan sobre el equilibrio de los neurotransmisores. Las psicoterapias ayudan a los enfermos pero no pueden actuar como único tratamiento. Existen otras formas de tratamientos tales como las terapias de la conducta y cognitivas (relativos sobre todo a las depresiones neuróticas), la sismoterapia o electrochoque (utilizado como último recurso).

20 La evolución de la depresión es muy variable y depende de numerosos parámetros: etiología, personalidad del sujeto,....

25 Fuera de cualquier tratamiento, sucede comúnmente que la depresión dura 6 meses o incluso más teniendo, en determinados casos, como finalización extrema el suicidio. Hasta el 15% de los sujetos que presentan un trastorno depresivo mayor grave se suicidan. Tras el tratamiento, se observa una recaída en aproximadamente el 60% de los casos.

30 La depresión puede diagnosticarse mediante los criterios del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, American Psychiatric Association Publisher; Washington DC); el DSM IV es una referencia de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales elaborada por la Asociación Americana de Psiquiatría ("American Psychiatry Association"). Según los criterios del DSM IV, la depresión mayor que es la forma grave y la más común de la depresión y para la que sólo del 10 al 25% de los pacientes buscan un tratamiento, está caracterizada por uno o varios episodios de cambio del estado de ánimo o de pérdida de interés de por lo menos dos semanas acompañado por por lo menos cuatro síntomas adicionales de depresión; estos últimos síntomas pueden ser, por ejemplo, un cambio del apetito, del peso, del sueño, o de la actividad psicomotriz; una disminución de la energía, un sentimiento de desvalorización o de culpabilidad, una dificultad para pensar, concentrarse, tomar decisiones, o bien pensamientos recurrentes de muerte, o la ideación de proyectos o intentos de suicidio.

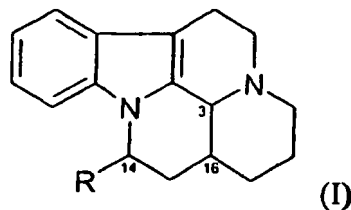
35 Entre las depresiones mayores, pueden mencionarse las depresiones resistentes al tratamiento con antidepresivos clásicos (denominadas TRD por "Treatment Resistant Depression") y también los trastornos depresivos recurrentes mayores (también denominados MRDD por "Major Recurrent Depressive Disorders"), trastornos que están asociados con episodios hipomaniacos.

40 Los antidepresivos clásicos actual y habitualmente comercializados pertenecen a las clases principales siguientes: los antidepresivos tricíclicos (TCA), los inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) (MAOI), los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (SSRI), los inhibidores de recaptación de la noradrenalina y de la serotonina (SNDRI), los antidepresivos selectivos de la serotonina y de la noradrenalina (NASSA) y los moduladores del receptor de la serotonina.

45 Resulta necesario disponer de compuestos que puedan tratar las depresiones, los trastornos de una depresión mayor en un paciente, que pueden ser resistentes al tratamiento con los antidepresivos clásicos descritos anteriormente. Este es precisamente el objetivo de la invención descrita y reivindicada a continuación.

50 Se han descubierto nuevos derivados de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol que permiten tratar a pacientes afectados por depresión.

En un primer aspecto, la invención presenta por tanto como objetivo compuestos de fórmula (I)



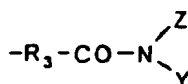
en la que R representa un radical -AR', en el que A representa un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno u oxígeno y R' representa

5 - un grupo seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₁-C₆, alquinilos C₁-C₆, arilalquilos tales como bencilo, alcoxiarilalquilos, heteroarilalquilos y heterocicloalquilos, lineales o ramificados;

- los ésteres de fórmula -R₁-CO-O-R₂, en la que R₁ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆ o alquinilos C₂-C₆, lineales o ramificados, y R₂ representa un radical seleccionado

10 - del grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆, alquinilos C₂-C₆ o cicloalquilos C₃-C₁₂, ventajosamente C₃-C₆ o C₆-C₁₂, lineales o ramificados;

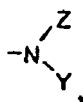
- las amidas de fórmula



15 en la que R₃ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆ o alquinilenos C₂-C₆, lineales o ramificados, e Y representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆, alquinilos C₂-C₆, arilos, arilalquilos, heteroarilalquilos o heterocicloalquilos, lineales o ramificados, y Z representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆, alquinilos C₂-C₆, arilos, arilalquilos, heteroarilalquilos o heterocicloalquilos, lineales o ramificados, pudiendo Y y Z formar juntos un radical

20 cicloalquilo C₃-C₆ o un radical heterocíclico C₂-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilos C₁-C₆, arilos, heteroarilos o halógenos;

- un radical aminoalquilo seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenilos C₂-C₆ o alquinilos C₂-C₆, lineales o ramificados, sustituidos con por lo menos una amina de fórmula



25 en la que Y y Z son tal como se definieron anteriormente;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidos sus isómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

30 Por sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse en este caso a título de ejemplo las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos, concretamente las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcoildisulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, el ácido □,□-etanodisulfónico, y los ácidos arilmonosulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos, mencionándose estas sales sólo a modo ilustrativo pero sin constituir

35 una limitación.

El término "alquilo" designa un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que presenta preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, tal como concretamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo.

40 Los radicales "arilos" son grupos hidrocarbonados aromáticos mono o bicíclicos, generalmente de 5 ó 6 miembros, que presentan de 5 a 10 átomos de carbono. Como ejemplo de grupo arilo puede citarse concretamente el radical fenilo o naftilo. Los radicales "heteroarilos" son grupos hidrocarbonados aromáticos que presentan en el o

los ciclos por lo menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno.

5 El término "heterociclo" designa radicales hidrocarbonados aromáticos mono o bicíclicos que presentan en el o los ciclos por lo menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ciclos pueden presentar por lo menos una insaturación. Como ejemplo de radicales heterocíclicos pueden mencionarse concretamente el radical piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, homopiperazina, homopiperidina, tiomorfolina, tetrahidropiridina, tiofeno, furano, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina.

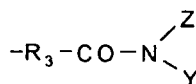
Los radicales "alcoxilo" corresponden a los grupos alquilo definidos anteriormente asociados al resto de la molécula por medio de un enlace éter.

10 Por "halógeno" se entiende un átomo de flúor, yodo, bromo o cloro. Por "heteroátomo" se entiende un átomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los radicales "arilalquilo", "heteroarilalquilo" o "heterocicloalquilo" son grupos que comprenden un resto arilo, respectivamente heteroarilo o heterociclo, tal como se definió anteriormente asociado al resto de la molécula por medio de una cadena alquilo. Como ejemplo de radicales arilalquilo pueden citarse concretamente los radicales bencilo y fenetilo.

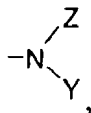
15 Según una variante ventajosa de la invención, R' representa un grupo de fórmula R₁-CO-O-R₂, en la que R₁ representa un radical alquilo C₁-C₆, ventajosamente el radical -CH₂-. Según esta variante concretamente R₂ representa ventajosamente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ o un radical heterocíclico C₃-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilo C₁-C₆.

Según otra variante ventajosa de la invención, R' representa una amida de fórmula



20 en la que R₃ es tal como se definió anteriormente y en la que Y y Z forman juntos un radical heterocíclico C₃-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilo C₁-C₆.

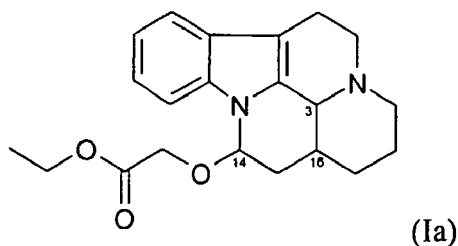
Según otra variante ventajosa de la invención, R' representa un radical aminoalquilo seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilo C₁-C₆ sustituidos con por lo menos una amina de fórmula

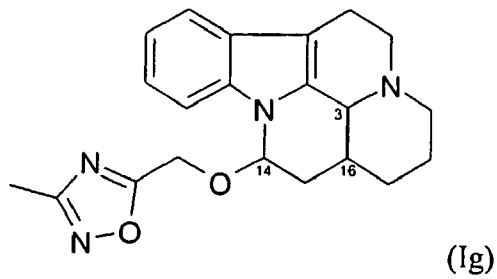
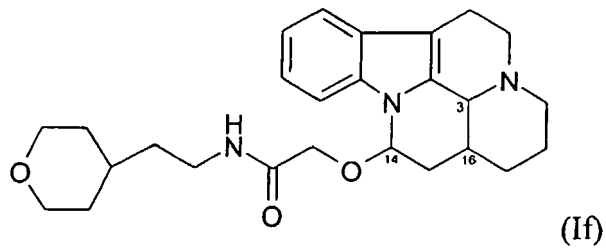
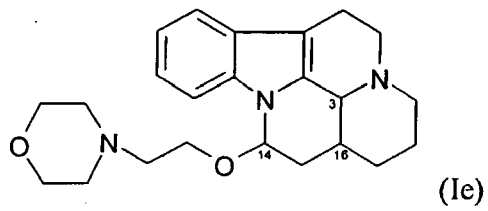
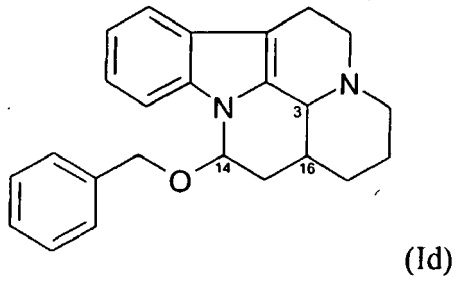
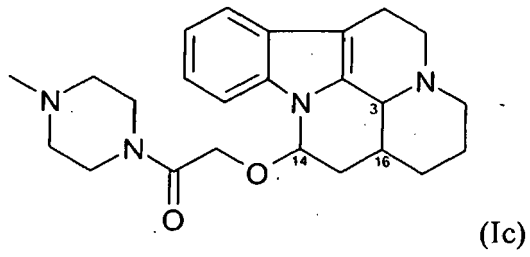
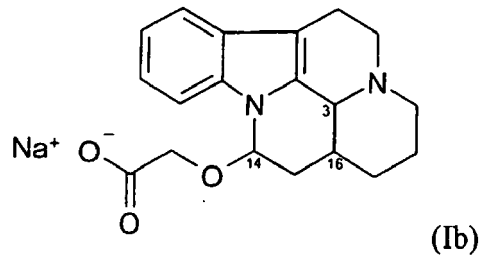


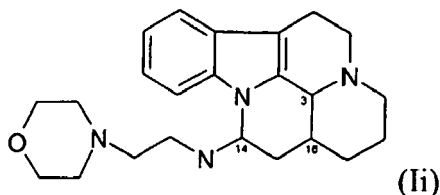
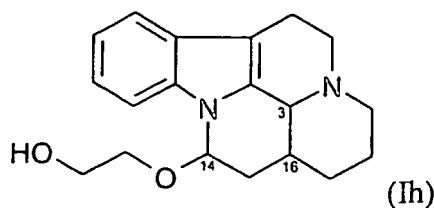
25 en la que Y y Z forman juntos un radical heterocíclico C₂-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilo C₁-C₆.

Según otra variante ventajosa de la invención, R' representa un radical heteroarilalquilo.

30 Los compuestos particularmente ventajosos en el contexto de la presente invención son los compuestos de las siguientes fórmulas:







En el contexto de la invención, los compuestos particularmente preferidos son los compuestos (Ia), (Id), (Ie), (If) y (Ig), en particular el compuesto (Ie).

5 El compuesto de fórmula (I) se caracteriza por dos formas enantioméricas 3 \square y 16 \square , y dado el caso se caracteriza para cada uno de esos enantiómeros por un par de diastereoisómeros según la configuración del carbono 14: el par ((3 \square , 14 \square) y (3 \square , 14 \square)) y el par ((14 \square , 16 \square) y (14 \square , 16 \square)).

10 En los compuestos de fórmula (I), el átomo de hidrógeno en posición 3 y el átomo de hidrógeno en posición 16 están ventajosamente en posición *trans*, pudiendo estar el radical R en posición 14 por su parte en forma \square o \square (los términos \square y \square hacen referencia al sustituyente y no al hidrógeno, de acuerdo con el convenio de denominación de los derivados de los esteroides).

15 En el contexto de la presente invención, la forma 3 \square corresponde a las fórmulas (I) en las que el carbono en posición 3 es de configuración S y el carbono en posición 16 es de configuración R. En el contexto de la presente invención, la forma 16 \square corresponde a las fórmulas (I) en las que el carbono en posición 3 es de configuración R y el carbono en posición 16 es de configuración S.

La invención presenta por tanto como objetivo según un aspecto particular un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables estando el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de una mezcla racémica u ópticamente activa.

20 El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona ventajosamente de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- compuestos en forma (3 \square) dextrógiros y/o levógiros; y
- compuestos en forma (16 \square) dextrógiros y/o levógiros,

y en el que la mezcla de los dos diastereoisómeros levógiro y dextrógiro presentes en esos compuestos a) y b) está en proporción equimolar o no.

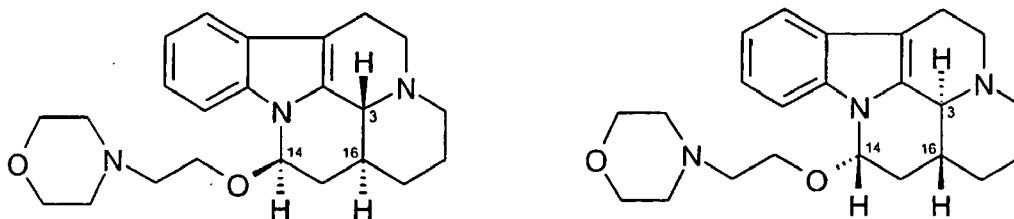
25 Según una variante ventajosa de la invención, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona ventajosamente de los compuestos de fórmula (I) siguientes:

- compuestos en forma (3 \square , 14 \square) dextrógiros y/o levógiros;
- compuestos en forma (3 \square , 14 \square) dextrógiros y/o levógiros;
- compuestos en forma (14 \square , 16 \square) dextrógiros y/o levógiros; y
- compuestos en forma (14 \square , 16 \square) dextrógiros y/o levógiros.

30 En el contexto de la presente invención, se denomina "epímero *trans*" al epímero en el que los átomos de hidrógenos que llevan los carbonos 3 y 16 siempre están en posición *trans* y el sustituyente R está en posición *trans* con respecto al átomo de hidrógeno que lleva el carbono 16. En el contexto de la presente invención, se denomina "epímero *cis*" al epímero en el que los átomos de hidrógenos que llevan los carbonos 3 y 16 siempre están en posición *trans* y el sustituyente R está en posición *cis* con respecto al átomo de hidrógeno que lleva el carbono 16.

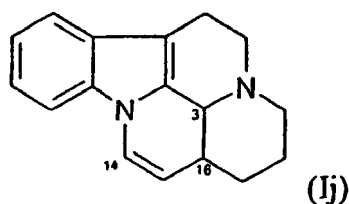
35 Según una variante ventajosa de la invención, los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representan el epímero obtenido mayoritariamente durante la síntesis, que puede ser el epímero *trans* o el epímero *cis*.

En una variante preferida de la invención, el compuesto corresponde al epímero (Ie1) constituido por el par de enantiómeros (3□, 14□) y (16□, 14□) de las siguientes fórmulas:



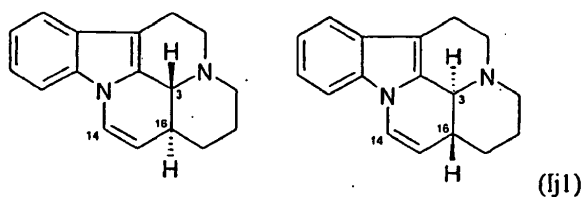
5 Se apreciará que en este epímero (Ie1) el sustituyente portador del átomo de carbono 14, en este caso la etilmorfolina, siempre está en posición *trans* con respecto al hidrógeno que lleva el átomo de carbono 16, estando los átomos de hidrógenos portadores de los carbonos 3 y 16 siempre en *trans*. Más particularmente, el compuesto preferido es el enantiómero obtenido en segundo lugar (Ie1b) (segundo compuesto eluido) a la salida de la columna cuando dicho epímero (Ie1) (par (3□, 14□) y (16□, 14□)) se somete a una cromatografía HPLC (High Performance
10 Liquide Chromatography = cromatografía de líquidos de alta resolución) en una columna cuya fase estacionaria está constituida por partículas de gel de sílice (tamaño de las partículas: 5 μm) sobre las que está injertado tris(2,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa, siendo la fase móvil utilizada acetonitrilo.

También se describe en la presente memoria el compuesto en el que el radical R del compuesto (I) representa un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, que presenta la fórmula (Ij) siguiente:



15 para su utilización como medicamento. El compuesto (Ij) se obtiene concretamente mediante deshidratación de los compuestos de fórmula (I), en los que el radical R representa el radical -R' tal como se definió anteriormente.

20 En particular, se describe en la presente memoria el compuesto (Ij1), que comprende los dos enantiómeros siguientes:



En un segundo aspecto, la invención presenta como objetivo un compuesto de fórmula (I) según la invención para su utilización como medicamento, así como una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En particular, la presente invención presenta como objetivo la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la invención o de una composición según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de la depresión.

30 La presente invención presenta concretamente como objetivo la utilización de un compuesto o de una composición según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de las depresiones mayores (MDD) (ref. 14, 15, 16).

Los compuestos según la invención son agentes antidepresivos más eficaces y que presentan una acción más rápida que los antidepresivos clásicos.

35 En otro aspecto, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto o de una composición según la invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, destinada al tratamiento o a la prevención de pacientes afectados por depresión y que es resistente parcial o totalmente a los tratamientos con los antidepresivos clásicos (pacientes

afectados por TRD), como los antidepresivos que pertenecen a la clase de los antidepresivos tricíclicos (TCA), los inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (SSRI), los inhibidores de recaptación de la noradrenalina y de la serotonina (SNDRI), los antidepresivos selectivos de la serotonina y de la noradrenalina (NASSA) o los moduladores del receptor de la serotonina.

5 En otro aspecto, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto o de una composición según la invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, destinada a hacer que los pacientes afectados por depresión, concretamente depresión mayor o grave, resistente a los tratamientos antidepresivos clásicos, sean sensibles a esos tratamientos.

10 En otro aspecto particular, la invención presenta como objetivo utilizar un compuesto o de una composición según la invención destinada al tratamiento y/o a la prevención de la depresión mayor de tipo bipolar según la nomenclatura del DSM IV. Puede mencionarse concretamente en la presente memoria un trastorno depresivo mayor (MRDD).

15 Aún en otro aspecto, se describe en la presente memoria la utilización de un compuesto o de una composición según la invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, destinada al tratamiento y/o a la prevención de la depresión cuya gravedad cuando se evalúa por la escala HAMD ("Hamilton Depression Scale") presenta una puntuación superior a 26 o por la escala MADRS ("Montgomery and Asberg Depression Rating Scale") presenta una puntuación superior a 35.

20 En otro aspecto particular, la inserción presenta como objetivo la utilización de un compuesto o de una composición según la invención, el radical destinada al tratamiento y/o a la prevención de la esquizofrenia.

Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de la depresión bipolar y/o de la esquizofrenia, concretamente para la normalización de los síntomas negativos de las depresiones bipolares (ref. 17) y de las esquizofrenias (ref. 18).

25 Considerando que los compuestos según la invención, durante pruebas en ratones Balb/c, han mostrado poder: 1) restaurar el fenotipo noradrenérgico en una población significativa del locus caeruleus; 2) restaurar la innervación noradrenérgica en la corteza prefrontal; 3) restaurar el fenotipo hipocretina en una subpoblación de neuronas del hipotálamo; y 4) invertir la incapacidad de esos ratones de raza consanguínea de presentar una recuperación del sueño REM tras la privación de sueño; la invención también se refiere en un nuevo aspecto a la utilización de dichos compuestos para la preparación de un medicamento o para la preparación de una composición farmacéutica destinada a la prevención y/o al tratamiento de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Dichas alteraciones del ciclo sueño-vigilia se seleccionan concretamente de entre el grupo constituido por la narcolepsia, la hipersomnia y un estado crónico de hipovigilia.

30 En un nuevo aspecto la presente invención tiene como objetivo utilizar un compuesto de fórmula (I) según la invención o de una composición según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención para el tratamiento de las componentes cognitivas de trastornos sintomáticos frontales (Mild Cognitive Impairment (ref. 18), tales como los estados predemenciales y demenciales asociados con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson (ref. 12)) o de la conducta. Pueden mencionarse en este caso hipovigilias, trastornos de la atención, trastornos de la personalidad (de tipo ADHD, "ADHD" por "Attention Deficit-Hyperactivity" ("hiperactividad con déficit de atención") ref. 21). Así, en este aspecto novedoso, la presente invención presenta como objeto esta utilización en la que las componentes cognitivas de los trastornos sintomáticos frontales se eligen de los estados predemenciales y demenciales asociados con las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, o las enfermedades de la conducta seleccionadas de entre los trastornos de la atención y los trastornos de la personalidad (de tipo ADHD).

45 En otro aspecto particular, la invención presenta como objetivo la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la invención o de una composición según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de los trastornos de la memoria, concretamente asociados con el envejecimiento o asociados con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson.

50 De manera más particular, la invención presenta por tanto como objetivo utilizar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención, para su utilización como medicamento administrable por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o por vía intramuscular. Puede citarse cualquier otra vía que permita obtener un efecto antidepresivo, o hacer que los pacientes afectados por depresión mayor que eran resistentes a los tratamientos antidepresivos clásicos sean sensibles a esos tratamientos, o incluso para obtener la prevención o el tratamiento deseado en las utilidades anteriores.

55 En la presente memoria se describe que los principios activos de los medicamentos o de las composiciones farmacéuticas según la invención que pueden estar en cualquiera de las formas galénicas orales habituales que comprenden comprimidos, cápsulas y preparaciones líquidas tales como jarabes y suspensiones que contienen diversas sustancias que enmascaran el color, el sabor y de estabilización.

Para realizar las formas galénicas orales, el principio activo puede mezclarse con diversos materiales

convencionales tales como almidón, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa y fosfato de dicalcio para facilitar el proceso de encapsulación. El estearato de magnesio, como aditivo, proporciona una función útil de lubricante si es necesario.

5 Los principios activos de las composiciones farmacéuticas pueden disolverse o ponerse en suspensión en un líquido estéril farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, un disolvente orgánico estéril o una mezcla de esos dos líquidos. Preferentemente, tal líquido es apropiado para la inyección parenteral.

10 Cuando el principio activo es suficientemente soluble puede disolverse en una solución salina normal tal como un líquido estéril farmacéuticamente aceptable; si es insuficientemente soluble, puede disolverse en disoluciones acuosas de un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol. El propilenglicol acuoso que contiene del 10 al 75% en peso de glicol es generalmente apropiado. En otros ejemplos, pueden obtenerse otras composiciones dispersando el principio activo en un concentrado muy fino en la disolución carboximetilica acuosa de celulosa de almidón o sódica, o en un aceite apropiado, por ejemplo aceite de cacahuete.

Pueden utilizarse composiciones farmacéuticas líquidas tales como las disoluciones o las suspensiones estériles para la inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

15 La composición farmacéutica puede estar en forma de dosis unitarias, por ejemplo como comprimidos o cápsulas. En una forma de este tipo, la composición se subdivide en dosis de unidad que contienen cantidades apropiadas del principio activo; las dosis unitarias pueden ser las composiciones envasadas, por ejemplo polvos, viales o ampollas. La cantidad del principio activo en una dosis de unidad de composición puede modificarse o ajustarse de 2 mg o menos de 50 mg o más, según la necesidad particular y la actividad del principio activo.

20 Según la presente invención la dosis oral recomendada de compuestos de fórmula (I) para el ser humano puede ser de 20 a 60 mg/día. Se describe en la presente memoria que esta dosis puede administrarse en dos o tres dosis separadas, preferentemente durante una comida. La mayor parte de los pacientes melancólicos resistentes responden a la dosis de 20 mg/día, pero pueden ser necesarios 40 mg, incluso 60 mg.

25 El experto en la materia también sabe que las vías de administración de los compuestos según esta invención pueden cambiar de manera significativa. Además de otras administraciones por vía oral, pueden favorecerse composiciones de liberación prolongada. Otras vías de administración pueden comprender de manera no limitativas inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales, implantes subcutáneos, así como las administraciones bucales, sublinguales, transdérmicas, tópicas, rectales e intranasales.

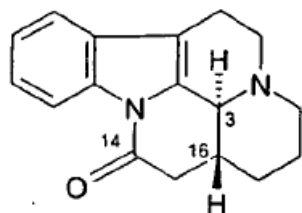
30 Según una forma de realización particular, la invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención, para su utilización como medicamento a dosis diarias de 20 a 60 mg en un adulto.

35 El especialista podrá determinar la dosificación adecuada con respecto a cada paciente; esa dosificación podrá variar en función de la edad, el peso y la respuesta al tratamiento de un paciente dado. Los ejemplos de dosificación anteriores son representativos de la media. No obstante, es posible administrar dosis más o menos importantes con respecto a esta media.

Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I): los compuestos tal como se definen por la fórmula (I) pueden prepararse a partir de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol mediante los siguientes procedimientos.

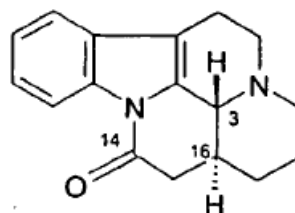
1) Preparación de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol:

40 Se prepara el compuesto 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol a partir del tratamiento de los compuestos ópticamente activos de fórmula (II) o (II')



forma 3 α

(II)



forma 16 α

(II')

45 mediante un agente reductor; se obtienen los dos pares de diastereoisómeros [(3 \square , 14 \square), (3 \square , 14 \square)] y [(14 \square , 16 \square), (14 \square , 16 \square)] de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol, o su mezcla, y se trata, si se desea, el producto de la reacción mediante un ácido mineral u orgánico para formar la sal.

Los productos de fórmula (II) y (II') pueden prepararse, por ejemplo, tal como se indica en la solicitud de

patente francesa publicada con el número FR 2 190 113. La mezcla racémica de los compuestos de fórmula (II) puede separarse mediante desdoblamiento.

5 Mediante reducción de uno de los dos enantiómeros de fórmula (II), puede obtenerse un par de diastereoisómeros (\pm) de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol o mezclas en proporciones muy variables de los dos diastereoisómeros. El experimento descrito en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 623 503 muestra que prácticamente sólo se obtiene una sal de los dos diastereoisómeros (véase el ejemplo B).

Los compuestos de fórmula (II) utilizados pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. El o los compuestos de reducción de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol obtenidos a partir del producto de fórmula (II) lo están evidentemente en la forma estereoquímica correspondiente.

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden utilizarse en forma de una de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos. Si éste es el caso, pueden obtenerse los productos de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol en forma salificada o no según las condiciones de trabajo seleccionadas.

15 Las mezclas racémicas u ópticamente activas de los compuestos de 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol también pueden prepararse tal como se indica en la solicitud de patente francesa publicada con el número FR 2 381 048 y en la solicitud de certificado de adición francesa publicada con el número FR 2 433 528.

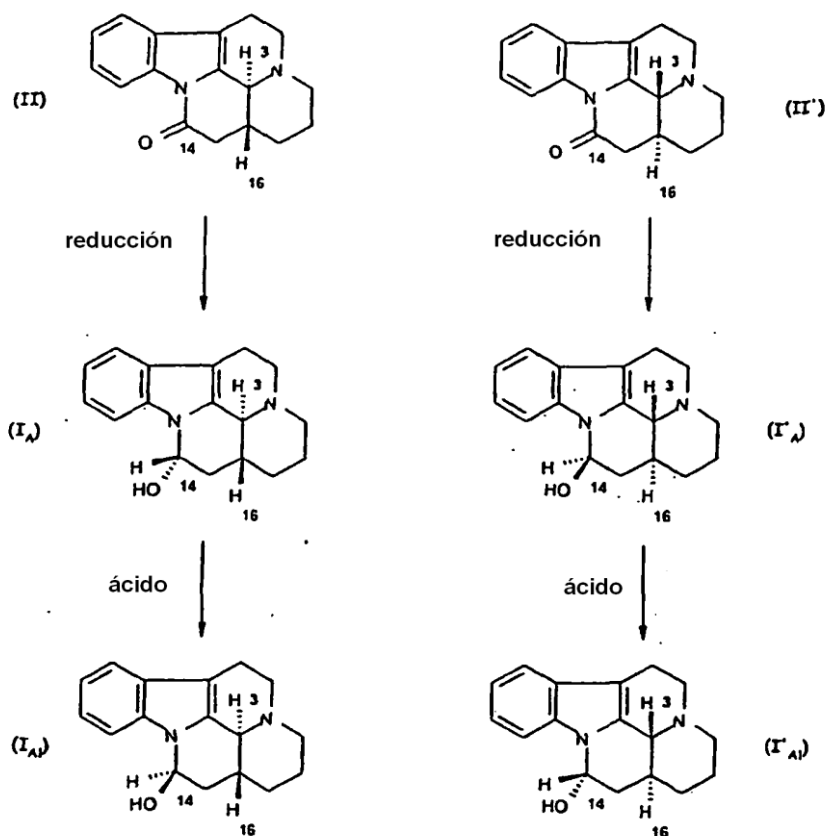
El procedimiento descrito anteriormente se realiza de la manera siguiente.

20 El agente reductor utilizado puede ser un hidruro, concretamente un hidruro mixto, tal como por ejemplo, el hidruro mixto de litio y de aluminio, el dietilhidruro de sodio y de aluminio, el borohidruro de sodio, el borohidruro de litio, el hidruro de diisobutil-aluminio. La reacción de reducción se realiza en el interior de un disolvente orgánico o de una mezcla de disolventes tales como, por ejemplo, un éter como el éter etílico, el tetrahidrofurano, o un hidrocarburo aromático tal como el tolueno, el benceno, el xileno. La reacción de reducción puede realizarse a una temperatura que va de -20°C a la temperatura de reflujo del medio de reacción. Puede realizarse a temperatura ambiente. En el caso de la utilización como agente reductor de un hidruro metálico, el 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol se libera del complejo formado como producto intermedio con el hidruro, según la práctica habitual, mediante adición de una disolución acuosa alcalina tal como por ejemplo una disolución de hidróxido de sodio.

30 La reducción del compuesto (II) *trans* 3□ puede conducir al compuesto (+) (3□, 14□) 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol. La reducción del compuesto (II') *trans* 16□ puede conducir al compuesto (-) (14□, 16□) 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol.

Pueden tratarse estos compuestos mediante un ácido; por ejemplo ácido clorhídrico para obtener respectivamente las formas (-) (3□, 14□) 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol y (+) (14□, 16□) 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol mayoritarias (véase el esquema siguiente y la figura 2).

35 Esquema que representa la vía general de síntesis de los isómeros ópticamente activos de los compuestos del 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol a partir de los compuestos de fórmula (II) (compuestos de fórmula (II) descritos en el documento de patente belga publicado con el n.º BE 764 166)



El aislamiento de uno u otro de los diastereoisómeros de su mezcla puede realizarse mediante los métodos habituales: cromatografía, cristalización directa, solubilización diferencial tal como por ejemplo la solubilización diferencial en tolueno en caliente.

5 2) Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos pueden prepararse a partir del 14,15-dihidro-20,21-dinoreburnamenin-14-ol mediante O-alquilación o N-alquilación en presencia de una base fuerte, tal como NaH, o a partir de los compuestos según la invención ya sintetizados.

Los ejemplos y las figuras siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la invención.

10 **Leyendas de las figuras**

Figura 1: la figura 1 representa el contenido en proteína TH (tirosina hidroxilasa) medido tras la transferencia directa de secciones coronales de cerebro congelado en filtros de nitrocelulosa, expresado en unidades arbitrarias (UTA significa "unidad de tirosina hidroxilasa arbitraria"), en cada intervalo anatómico (80 μm), en un grupo de ratones control (barras blancas) y en un grupo de ratones tratados con el compuesto de fórmula (I_{f1}) (barras grises).

Figura 2: distribución postero-anterior del número de células que contienen TH en el LC determinada mediante inmunohistoquímica en un grupo control de ratones Balb/c (barras blancas) y en un grupo de ratones tratados con la molécula de fórmula (I_{e1}) (barras grises).

Figuras 3A y 3B: distribución de las fibras positivas para TH en una muestra de corteza prefrontal de los ratones Balb/c determinada mediante inmunohistoquímica, en un ratón control (figura 3A) y tras un tratamiento secuencial con la molécula de fórmula (I_{e1}) (figura 3B). Las fibras positivas para TH se han subrayado. En estas figuras, la "Molecular Layer" significa "capa molecular".

En los ejemplos 1 a 9 siguientes:

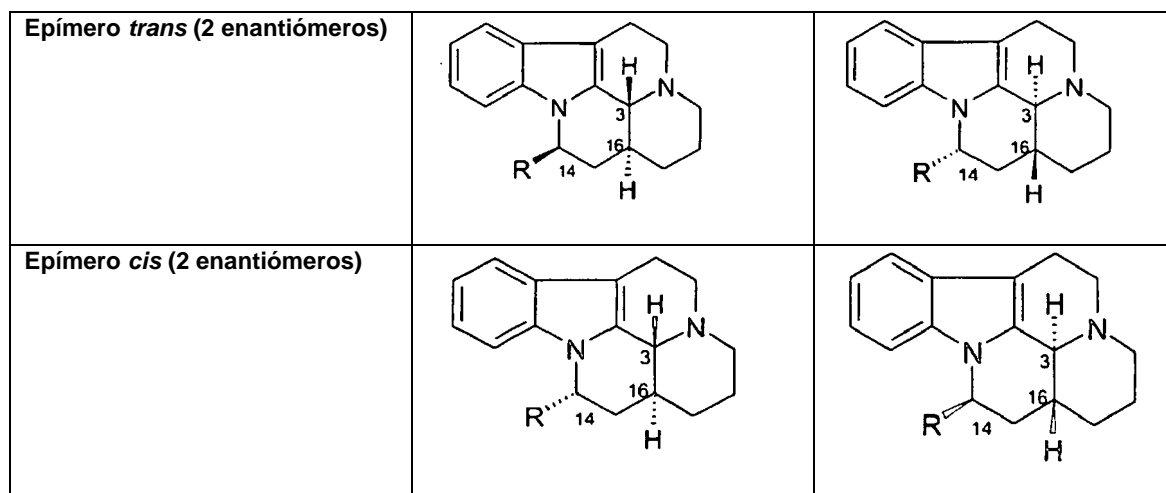
- el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el átomo de hidrógeno en la posición 16 están en *trans* (pudiendo ser en enlace (3□, 16□) o (3□, 16□))

- en la posición 14, los términos □ y □ se refieren al sustituyente y no al hidrógeno.

Además, los compuestos sintetizados en los ejemplos 1 a 9 siguientes pueden estar en forma o bien de una mezcla de dos epímeros (es decir, cuatro diastereoisómeros) o bien en un único epímero, el epímero *cis* o el

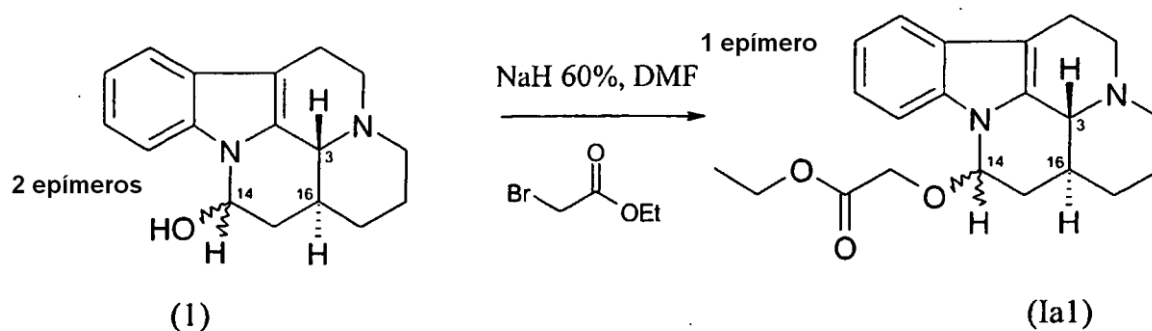
epímero *trans* (es decir, dos enantiómeros). Los dos epímeros se definen en función de la posición (delante o detrás del plano) del radical -R que lleva el átomo de carbono en la posición 14 y en función de su posición con respecto al hidrógeno que lleva el carbono 16.

- 5 Para cada epímero, hay dos enantiómeros en función de la posición (delante o detrás del plano) de los átomos de hidrógenos en la posición 3 y 6 (estos átomos de hidrógeno siempre están en *trans*).



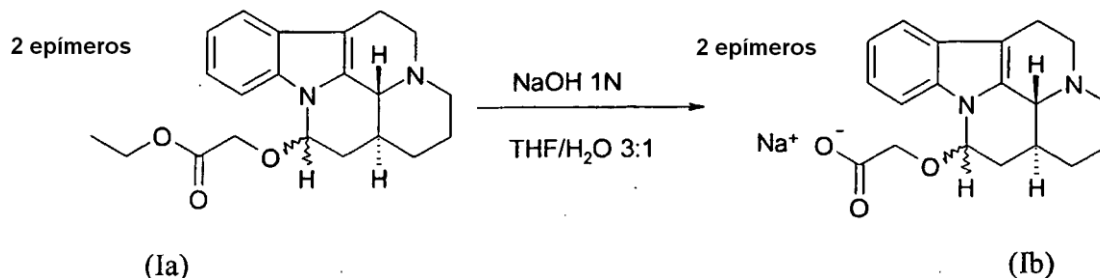
- 10 En los ejemplos 1 a 9 siguientes, la expresión “2 epímeros” hace referencia a que el compuesto (de partida o sintetizado) está en forma de una mezcla de los dos epímeros (cuatro diastereoisómeros) y la expresión “1 epímero” hace referencia a que el compuesto (de partida o sintetizado) está en forma de un único epímero (dos enantiómeros), el epímero *cis* o el epímero *trans*.

Ejemplo 1: Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (Ia): (±) (16□) 14,15-dihidro-14-etoxycarbonilmetoxi-20,21-dinoreburnamenina



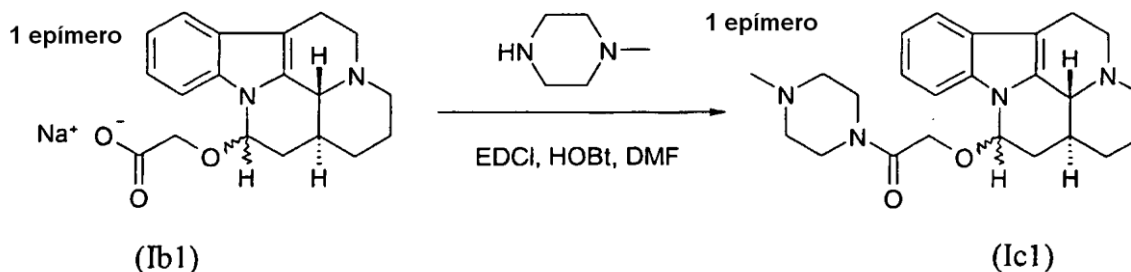
- 15 Se disuelven 50 mg (0,19 mmoles) de compuesto (1) en 4 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), después se añaden 19 mg de NaH al 60% (1,2 eq.). Una vez terminado el desprendimiento gaseoso, se añaden 25 μ l (1,2 eq.) de bromoacetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se concentra el medio de reacción, después se recupera el residuo con diclorometano (CH_2Cl_2). Se lava la fase orgánica con agua.
- 20 Se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO_4) se filtra y se evapora hasta sequedad. Se purifica sobre columna de sílice eluida con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1, después $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2. Se obtiene el compuesto (Ia) en forma de 2 epímeros: 28 mg de un polvo blanco hueso (Ia1) y 3 mg de sólido pegajoso amarillo (Ia2). Rendimiento: 46% (el 42% de Ia1 y el 4% de Ia2). Punto de fusión = 105°C - 108°C

- 25 RMN ^1H CDCl_3 (300 MHz) □ (ppm): 1,25 (m, 2H, $-\text{CH}_2$); 1,27 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,79 (m, 2H, $-\text{CH}_2$); 2,33 (m, 4H, 2 $-\text{CH}_2$); 2,72 (m, 3H, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$); 3,12 (m, 3H, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}$); 4,11 (m, sistema AB, 2H, $-\text{COCH}_2$, $J = 15,9$ Hz); 4,22 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5,77 (m, 1H, CHOH); 7,15 (m, 2H, H aromáticos); 7,45 (dd, 1H, H aromático, $J = 7,22$ Hz, $J = 1,55$ Hz); 7,68 (dd, 1H, H aromático, $J = 7,03$ Hz, $J = 1,69$ Hz)

Ejemplo 2: Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (Ib1): sodio, (±) (3β, 16□) 14,15-dihidro-14-carboximetoxi-20,21-dinoreburnamenina

5 Se disuelven 182 mg (0,51 mmol) de compuesto (Ia) en 8 ml de una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/H₂O 3:1. Se añaden 485 μl (0,95 eq.) de una disolución de sosa 1 N. Se agita una noche a temperatura ambiente. Se concentra el THF, se recupera con CH₂Cl₂ y agua. Se lava 3 veces la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se concentra la fase acuosa y se seca el sólido obtenido. Se obtienen 160 mg del compuesto deseado (Ib) en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 90%. Punto de fusión = 200°C.

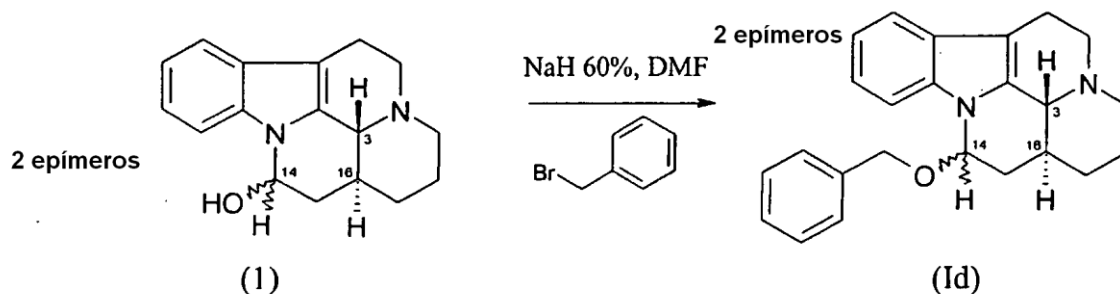
10 RMN ¹H MeOD (300 MHz) □ (ppm): 1,31 (m, 1H, -CH); 1,59 (m, 1H, -CH); 1,87 (m, 4H, 2 - CH₂); 2,41 (m, 2H, -CH₂); 2,71 (m, 2H, -CH₂); 2,93 (m, 3H, -CH₂, -CH); 3,13 (m, 1H, -CH); 3,92 (m, sistema AB, 2H, -COCH₂, J = 15 Hz); 5,70 (m, 1H, CHOH); 7,07 (m, 2H, H aromáticos); 7,39 (d, 1H, H aromático, J = 7,1 Hz); 7,70 (d, 1H, H aromático, J = 7,9 Hz)

Ejemplo 3: Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (Ic1): (±) (3□, 16□) 14,15-dihidro-14-(2-(N-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-etoxi)-20,21-dinoreburnamenina

15 (Ib1): epímero mayoritario separado tras la síntesis del compuesto (Ib).

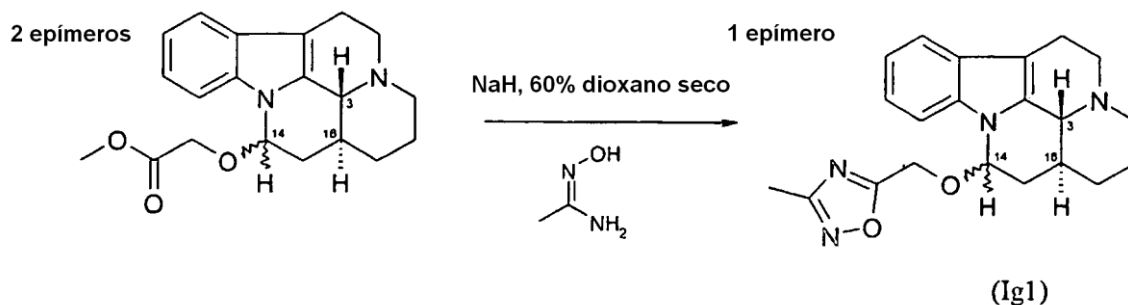
20 Se disuelven 80 mg (0,23 mmoles) del compuesto (Ib1) en 5 ml de DMF. Se añaden 31 μl (1,2 eq.) de N-metilpiperazina, 53 mg (1,2 eq.) del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDCI·HCl) y 37 mg (1,2 eq.) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt·H₂O). Se agita 48 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción. Se recupera el residuo con CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite amarillo obtenido sobre columna de sílice eluida con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 95:5, después CH₂Cl₂/MeOH 90:10. Se obtienen 50 mg de un polvo amarillo pegajoso (Ic1). Rendimiento: 53%. Punto de fusión = 44°C - 48°C

25 RMN ¹H CDCl₃ (300 MHz) □ (ppm): 1,26 (m, 1H, -CH); 1,60 (m, 1H, -CH); 1,82 (m, 4H, 2 - CH₂); 2,34 (m, 6H, 3 -CH₂); 2,42 (m, 3H, -CH₂, -CH); 2,75 (m, 3H, -CH₂, -CH); 3,04 (m, 3H, -CH₂, -CH); 3,42 (m, 2H, -CH₂); 3,60 (m, 2H, -CH₂); 4,19 (m, sistema AB, 2H, -COCH₂, J = 13,5 Hz); 5,78 (m, 1H, CHOH); 7,12 (m, 2H, H aromático); 7,44 (d, 1H, H aromático); 7,55 (d, 1H, H aromático)

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto (Id): (±) (3R, 16R) 14,15-dihidro-14-benciloxi-20,21-dinoreburnamenina

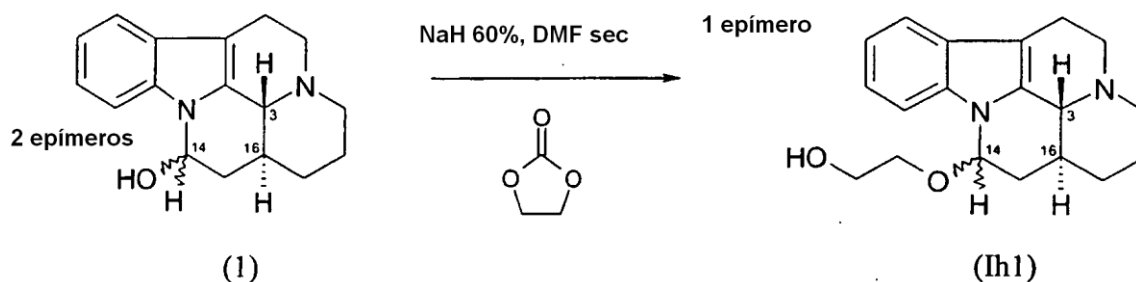
5 Se utiliza el mismo método que el utilizado para la síntesis del compuesto (1a) (ejemplo 1) utilizando bromuro de bencilo en lugar de bromoacetato de etilo. Rendimiento: 52% (Id) (no se separaron los dos epímeros). Punto de fusión: 112°C - 115°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) □ (ppm) 1,15-1,35 (m, 2H); 1,78-2,02 (m, 4H); 2,18-2,40 (m, 2H); 2,54-2,89 (m, 3H); 2,94-3,21 (m, 3H); 4,48-4,73 (m, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,18-7,38 (m, 5H); 7,45 (m, 1H); 7,54 (m, 1H).

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto (Ig): (±) (3R, 16R) 14,15-dihidro-14-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-20,21-dinoreburnamenina

10 Se sintetizó el éster metílico de partida con el mismo método que el utilizado para la síntesis del compuesto (1a) utilizando bromoacetato de metilo en lugar de bromoacetato de etilo. Se disuelven 209 mg (2,82 mmoles) de oxima de acetamida y 113 mg (2,82 mmol) de NaH al 60% en 10 ml de dioxano anhidro. Se añade una espátula de tamiz molecular y se lleva la mezcla de reacción a 65°C durante una hora. Se añaden, a esta temperatura, 320 mg (0,94 mmoles) de éster metílico disuelto en 10 ml de dioxano anhidro y se lleva la mezcla de reacción a 75°C durante una noche. Se concentra la mezcla de reacción, se recupera el residuo con una disolución no saturada de NaHCO₃, se tritura, se filtra. Se purifica el sólido amarillo obtenido sobre columna de sílice eluida con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (99:1). Se separan los dos epímeros. Se obtienen 79 mg del epímero mayoritario (Ig1) en forma de polvo blanco. Rendimiento: 23% para el epímero mayoritario, el epímero minoritario no se aisló. Punto de fusión: 124°C - 125°C

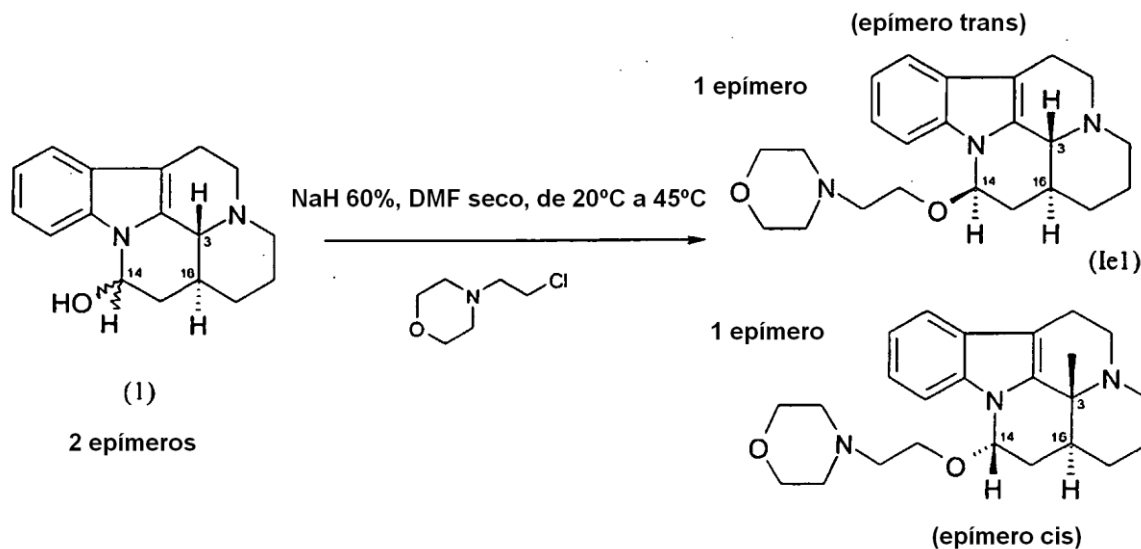
20 RMN ¹H(300 MHz, CDCl₃) □ (ppm) 1,21-1,38 (m, 1H); 1,60-1,73 (m, 1H); 1,75-2,03 (m, 4H); 2,29-2,55 (m, 5H); 2,65-2,96 (m, 3H); 2,98-3,23 (m, 3H); 4,68 (d, 1H, J = 14.1 Hz); 4,80 (d, 1H, J = 14.1 Hz); 5,83 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,46 (m, 1H); 7,59 (m, 1H).

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto (Ih): (±) (3□, 16□) 14,15-dihidro-14-(2-hidroxi-etoxi)-20,21-dinoreburnamenina

Se ponen en suspensión 300 mg (1,12 mmoles) del compuesto (1) en 10 ml de DMF anhidra, después se añaden 54 mg (1,2 eq.) de NaH al 60%. Se añaden 492 mg (5,0 eq.) de carbonato de etileno y se lleva la mezcla de reacción una hora a 110°C, después cuatro horas a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción, se recupera el residuo con CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con una disolución saturada de NaHCO₃. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite marrón obtenido en una columna de sílice eluida con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (99:1), después CH₂Cl₂/MeOH (98:2), después CH₂Cl₂/MeOH (96:4).

Se obtiene el compuesto en forma de 2 epímeros: 111 mg (Ih1) de sólido beis y 100 mg de sólido beis (Ih₂). Rendimiento: 61% (el 32% de (Ih1) y el 29% del otro epímero).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) □(ppm) 1,22-1,38 (m, 1H); 1,78-2,18 (m, 6H); 2,21-2,41 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 2,71-2,85 (m, 2H); 2,97-3,20 (m, 3H); 3,56-3,82 (m, 4H); 5,61 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,52 (m, 1H). Punto de fusión: 129°C - 132°C

Ejemplo 7: síntesis del compuesto (Ie)**15 a) Síntesis 4-(2-cloroetil)-morfolina**

Se disuelven 5,0 g (26,9 mmoles) de clorhidrato de 4-(2-cloroetilmorfolina) en 16 ml de agua destilada. Se añaden en porciones 15 g de carbonato de potasio (K₂CO₃). Se extrae la disolución acuosa cinco veces con acetato de etilo (AcOEt). Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra la fase orgánica. Se obtienen 3,37 g de 4-(2-cloroetilmorfolina) en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento: 84%

20 b) Síntesis de los compuestos (Ie): (±) (3□, 14□, 16□) 14,15-dihidro-14-(2-morfolin-4-il-etoxi)-20,21-dinoreburnamenina y (±) (3□, 14□, 16□) 14,15-dihidro-14-(2-morfolin-4-il-etoxi)-20,21-dinoreburnamenina

Se ponen en suspensión 500 mg (1,86 mmoles) del compuesto (1) en 20 ml de DMF anhidra. Se añaden 90 mg (1,2 eq.) de NaH al 60% y se deja agitar 45 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 558 mg (2,0 eq.) de 4-(2-cloroetil)morfolina disueltos en 10 ml de DMF anhidra, después 140 mg (0,5 eq.) de yoduro de sodio. Se agita 8 horas a 45°C después se añaden a esta misma temperatura 90 mg (1,2 eq.) de NaH al 60%, 558 mg (2,0 eq.) de 4-

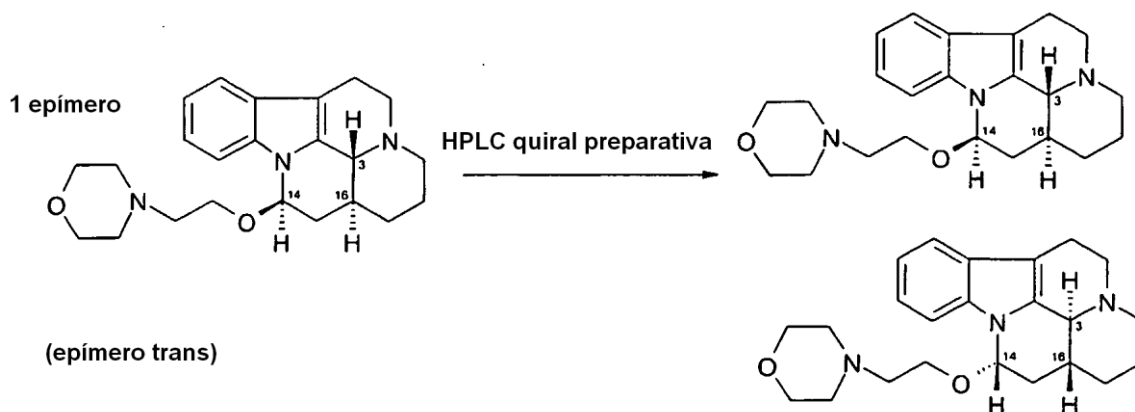
- 5 (2-cloroetil)morfolina disueltos en 2 ml de DMF anhidra y 280 mg (1,0 eq.) de yoduro de sodio. Se mantiene el calentamiento durante 18 horas, después se añaden de nuevo 90 mg (1,2 eq.) de NaH al 60%, 558 mg (2,0 eq.) de 4-(2-cloroetil)morfolina disueltos en 2 ml de DMF anhidra y 280 mg (1,0 eq.) de yoduro de sodio. Se continúa la agitación 24 h a 45°C. Se concentra la mezcla de reacción, se recupera el residuo con CH₂Cl₂. Se lava tres veces la fase orgánica con agua. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Se recupera el residuo obtenido con Et₂O, se filtra la parte insoluble, se concentra el filtrado. Se purifica el aceite marrón obtenido sobre columna de sílice eluida con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/NH₂OH (99:0.5:0.5). Se obtienen los dos epímeros: 340 mg de sólido pegajoso amarillo (le1) y 29 mg (le2) de sólido amarillo. Rendimiento: 52% (el 48% de (le1) y el 4% de (le2)).

(le1):

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) □ (ppm) 0,86 (m, 1H); 1,18-1,40 (m, 1H); 1,78-1,92 (m, 4H); 2,21-2,41 (m, 2H); 2,48-2,92 (m, 9H); 2,98-3,15 (m, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,70-3,92 (m, 5H); 5,62 (m, 1H); 7,08-7,21 (m, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,63 (m, 1H). Punto de fusión 116°C - 118°C

(le2):

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) □ (ppm) 1,12-1,32 (m, 1H); 1,79-2,82 (m, 16H); 2,95-3,21 (m, 3H); 3,43-3,80 (m, 6H); 5,69 (bs, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,34-7,52 (m, 2H). Punto de fusión: 91°C - 93°C

c) Separación de los dos enantiómeros (le1a) y (le1b) mediante HPLC quiral preparativa

Se separa cada enantiómero del compuesto (le1) mediante cromatografía preparativa utilizando una columna CHIRACEL® OD-H en las condiciones siguientes:

Método de cromatografía líquida preparativa:

Columna: 250 x 20 mm CHIRACEL® OD-H 5 μm

Fase móvil: Acetonitrilo

Caudal: 20 ml/min

Detección: UV 300 nm

- 25 Temperatura: 25°C

Método de cromatografía líquida analítica:

Columna: 250 x 4,6 mm CHIRACEL® OD-H 5 μm

Fase móvil: Acetonitrilo

Caudal: 1,0 ml/min

- 30 Detección: UV 230 nm

Temperatura: 25°C

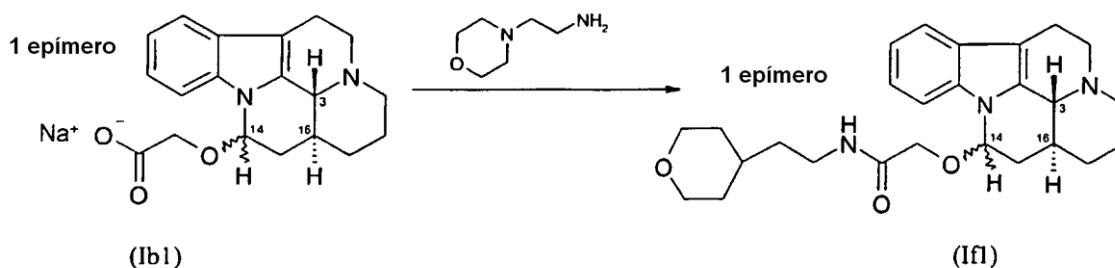
Resultados:

A partir de 582 mg de producto de partida, se obtienen los dos enantiómeros siguientes (le1a) y (le1b) (tabla 1).

Tabla 1: características de los dos enantiómeros separados mediante HPLC quiral preparativa

Primer enantiómero eluido (le1a)		Segundo enantiómero eluido (le1b)	
Tiempo de retención (min)	5,87	Tiempo de retención (min)	6,80
Cantidad (mg)	265	Cantidad (mg)	264
Pureza química (% de superficie a 230 nm)	99,3	Pureza química (% de superficie a 230 nm)	99,8
Exceso enantiomérico (%)	>99,5	Exceso enantiomérico (%)	>99,5

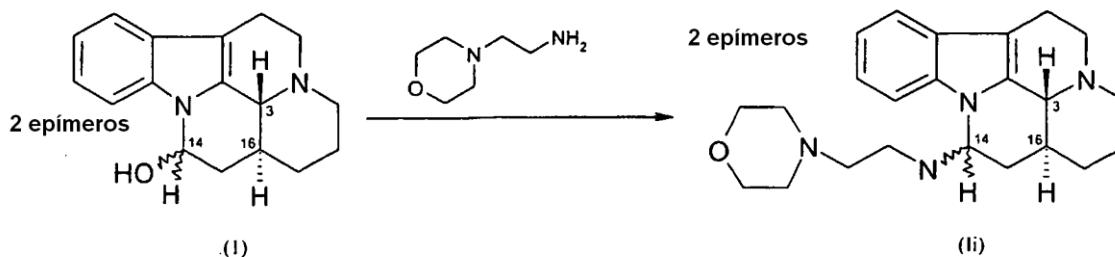
5 **Ejemplo 8: Síntesis del compuesto (If1): (\pm) (3□, 16□) 14,15-dihidro-14-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metoxil]-20,21-dinoreburnamenina**



Se utiliza la misma síntesis que para el compuesto (Ic) utilizando 4-(2-aminoetil) morfolina en lugar de N-metilpiperazina. Se obtienen 56 mg de polvo amarillo (If1). Rendimiento: 56% Punto de fusión: 181°C - 184°C

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) □ (ppm) 1,18-1,35 (m, 1H); 1,50-1,71 (m, 1H); 1,75-1,93 (m, 4H); 2,32-2,83 (m, 11H); 2,91-3,17 (m, 3H); 3,38 (m, 2H); 3,55-3,72 (m, 4H); 3,99 (d, 1H, J = 14.57 Hz); 4,12 (d, 1H, J = 14.57 Hz); 5,69 (m, 1H); 7,13 (m, 3H); 7,35-7,52 (m, 2H).

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto (Ii): (\pm) (3□, 16□) 14,15-dihidro14-(2-morfolin-4-il-etilamino)-20,21-dinoreburnamenina



15 Se disuelven 200 mg (0,75 mmol) del compuesto (1) en 4 ml de 4-(2-aminoetil)morfolina y se lleva la mezcla de reacción a 110°C durante 4 días. Se vuelve a temperatura ambiente, se recupera el residuo con CH_2Cl_2 . Se lava diez veces la fase orgánica con agua. Se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. Se recupera el aceite marrón obtenido con éter etílico, se filtra, se concentra el filtrado. Se purifica el sólido marrón obtenido en una columna de sílice eluida con una mezcla d $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2), después $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96:4). Se obtienen 44 mg de aceite amarillo pegajoso que contiene los dos epímeros. Rendimiento: 15%

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) □ (ppm) 1,18-1,38 (m, 3H); 1,78-2,81 (m, 17H); 2,93-3,21 (m, 3H); 3,40-3,57 (m, 1H); 3,61-3,78 (m, 3H); 5,18-5,40 (m, 1H); 7,03-7,21 (m, 2H); 7,31-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 10: Protocolo farmacológico

Se seleccionaron las moléculas con respecto a su capacidad para:

1) activar la expresión de la proteína en el locus coeruleus (LC) en los ratones Balb/c;

2) su capacidad para revelar una población significativa de células en la que se restaura el fenotipo de la tirosina hidroxilasa (TH) mediante el tratamiento.

Se mide el contenido en proteína TH tras la transferencia directa de secciones coronales de cerebro congelado sobre filtros de nitrocelulosa. Por tanto se realizó una toma de muestras precisa de la distribución de proteína, revelada mediante inmunoquímica cuantitativa, cada 80 μm (definiendo así cada intervalo anatómico). La cuantificación se realizó mediante utilización de una gama de homogeneizados de cerebro que contenían una cantidad creciente de proteína TH.

El número de células inmunosupresoras para la TH se determina a partir de secciones coronales de cerebro fijado mediante inmunohistoquímica según la misma toma de muestras anatómica.

Estos análisis se realizan con animales tratados con vehículo y con ratones tratados con una única inyección intraperitoneal (20 mg/kg en 100 ml) de molécula que va a someterse a prueba. Se sacrifican los animales tres días tras la inyección.

En la figura 1 adjunta se presenta un resultado típico. Muestra claramente que se produce el aumento de la inducción del gen de la TH en un nivel específico del núcleo. Se determinó el contenido en proteína TH 3 días tras la inyección única de ratones tratados o de ratones control. Se determinó la cantidad de proteína TH en cada intervalo anatómico a lo largo de todo el eje caudo-rostral. Cada barra representa el valor medio \pm eem del grupo control (barras blancas) y del grupo tratado (barras grises). En la figura, el asterisco "*" significa que el resultado es significativo ($p < 0,05$); el asterisco "****" significa que el resultado es muy significativo ($p < 0,0005$). Se ha encontrado un aumento del $13 \pm 3\%$ del contenido en TH total en el LC ($p < 0,0001$, según la prueba ANOVA II).

Actividad biológica

Se sintetizaron todas las moléculas de fórmulas generales (ejemplo) y se seleccionaron *ex vivo* sobre su capacidad para inducir un aumento de la expresión de la tirosina hidroxilasa (TH) en el locus coeruleus (LC) de ratones de la cepa consanguínea Balb/c. Este modelo genético se validó anteriormente como modelo revelador de la capacidad de una molécula administrada por vía periférica para hacer que aparezcan células noradrenérgicas "donantes" (ref. 1 y 2). A continuación se proporcionan ejemplos de los resultados de selección en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

Moléculas	Cantidad de TH medida en el LC
Compuesto de fórmula (1)	120 ± 4 **
Compuesto de fórmula (Ia1)	151 ± 5 **
Compuesto de fórmula (Id)	129 ± 5 **
Compuesto de fórmula (Ie1)	138 ± 4 ****
Compuesto de fórmula (If1)	113 ± 4 **
Compuesto de fórmula (Igl)	118 ± 3 **
Compuesto de fórmula (Ij1)	123 ± 2 **

Para cada uno de los ejemplos presentados en este caso, los animales de los grupos control y los animales tratados recibieron respectivamente por vía intraperitoneal (i.p.) 100 μl del vehículo o una dosis única de 20 mg/kg de producto. Tres días tras la inyección se sacrifican los animales, se extrae su cerebro, se congela y se toman muestras en secciones frontales de 20 μm . En la región que contiene el LC se realiza una toma de muestras por intervalos de 80 μm y se transfieren las secciones directamente sobre filtros de nitrocelulosa (ref. 3). Se determina la TH por inmunoquímica. Los resultados representan la media \pm eem obtenida en la totalidad de la estructura en cada uno de los grupos tratados. Se expresan en porcentaje del valor medio encontrado en el grupo control correspondiente. ** $p < 0,02$; *** $p < 0,002$; **** $p < 0,0002$.

Entre los ejemplos mencionados se obtuvieron resultados complementarios con el compuesto de fórmula (Ie1) para la que la administración en una única dosis o secuencial hace aparecer un aumento significativo de la población de células noradrenérgicas del locus coeruleus tal como se ilustra en la figura siguiente:

5 Los resultados de la figura 2 representan la distribución postero-anterior del número de células que contienen TH en el LC determinada mediante inmunohistoquímica obtenida en un grupo control de ratones Balb/c y en un grupo de ratones tratados con la molécula de fórmula (Ie1). Cada barra representa la media obtenida en cada intervalo anatómico de 80 μ m en cada grupo experimental \pm 6 eem. **** indica $p < 0,0001$ determinado mediante una prueba ANOVA II (factor de tratamiento). Se observa el aumento muy significativo del número de células que expresan TH. En la totalidad de la estructura los valores medios encontrados son respectivamente de 996 ± 1 y 1250 ± 58 en los grupos control y tratado (dosis administrada: 20 mg/kg i.p. tratamiento secuencial en D0, D3, D6, D9 y D12, sacrificio de los animales en el D16)

10 Este fenómeno puede estabilizarse mediante un tratamiento secuencial apropiado (por ejemplo: 1 inyección i.p. de 20 mg/kg i.p. cada 3 días durante 15 días, véase la figura 2). En esas condiciones, el aumento del número de células positivas para TH supernumerarias aparecidas en el LC aún se mantiene 24 días tras la detención del tratamiento.

15 En paralelo a la reaparición de las células en el LC puede observarse en los animales tratados con el compuesto (Ie1), un aumento muy significativo de la densidad de las fibras noradrenérgicas en la corteza prefrontal (figura 3).

20 Los resultados de la figura 3 representan la distribución de las fibras positivas para TH en una muestra de corteza prefrontal de ratones Balb/c. A la izquierda: en un ratón control, se observa a nivel de la capa molecular de la corteza prefrontal, la orientación típica (paralela a la superficie de la corteza) de las fibras noradrenérgicas identificadas con ayuda de una reacción inmunocitoquímica que revela la presencia de la proteína TH. A la derecha, tras un tratamiento secuencial (5 inyecciones i.p. cada 3 días de la molécula (Ie1); 20 mg/kg) la figura ilustra el aumento de la densidad de las fibras positivas para TH identificadas en la misma región cerebral. Los animales se sacrificaron 3 días tras la última inyección. Las líneas discontinuas marcan el límite de la capa molecular de la corteza prefrontal.

Por otro lado se mostró:

25 - que la molécula (Ie1) es activa por vía oral

- que esta actividad depende de la dosis por vía intraperitoneal (i.p.) y por vía oral (p.o.). Las dosis eficaces al 50% (DE50) son respectivamente de 0,5 y 1,5 mg/kg. La molécula del ejemplo preferido es por tanto 30 veces más activa que su precursor de síntesis directo de fórmula (1) (véase la ref. 4, 5 y 6).

30 En el transcurso de la síntesis de la molécula (Ie) se separan dos pares de enantiómeros. El par de enantiómeros de fórmula (Ie1) se separó en dos productos puros (Ie1a y Ie1b). El compuesto (Ie1b) es más de dos veces más activo que la forma (Ie1a) y por tanto es la forma preferida.

35 Se ha demostrado asimismo que los compuestos de fórmula (I), pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, concretamente el compuesto (Ie1), presentan otra actividad original: la activación de la expresión de las hipocretinas en una población específica de células del hipotálamo lateral que expresan poco o nada esos péptidos en el ratón balb/c en las condiciones fisiológicas normales. Esta propiedad la comparte con su precursor de síntesis directo el compuesto de fórmula (1). La tabla 3 siguiente presenta este tipo de resultado para las dos entidades químicas:

Vehículo			Compuesto (1)			ANOVA (p) (4 intervalos post.)
Intervalos	Número de células	eem	Número de células	eem	t de la prueba	
1	42,49	8,18	60,357	8,326	0,051	< 0,05
2	85,47	11,61	116,369	6,673	0,020	
3	149,20	11,34	117,209	11,705	0,034	
4	275,75	23,01	317,237	24,075	0,118	
5	367,94	17,26	367,454	16,960	0,984	
6	398,84	18,47	377,594	14,783	0,387	
7	356,35	13,23	365,523	6,777	0,549	
8	275,71	15,35	236,600	20,493	0,153	
9	124,58	11,74	136,166	11,203	0,489	
10	58,43	10,42	60,840	13,779	0,891	

11	27,52	4,86	23,177	3,570	0,485	
Suma	2162,23	60,21	2238,526	59,074	0,384	

Vehículo			Compuesto (1)			ANOVA (p) (4 intervalos post.)
Intervalos	Número de células	eem	Número de células	eem	t de la prueba	
1	15,77	2,57	31,9	7,3	0,038	< 0,005
2	60,84	5,79	63,7	13,2	0,427	
3	94,08	6,01	125,1	13,0	0,033	
4	174,07	11,27	210,5	16,9	0,056	
5	309,83	7,23	331,7	9,9	0,056	
6	376,84	9,98	369,9	8,3	0,299	
7	362,79	22,16	388,7	7,7	0,132	
8	343,63	24,34	322,5	14,0	0,226	
9	252,37	23,00	216,3	21,1	0,136	
10	127,88	14,77	104,8	14,1	0,141	
11	64,78	10,30	56,0	11,1	0,290	
Suma	2182,92	88,30	2221,1	57,9	0,358	

Tabla 3

5 En este caso se estudia la distribución de las células que expresan las hipocretinas en el hipotálamo lateral según una toma de muestras postero-anterior por intervalos consecutivos de 80 μ m de espesor. Las células se identifican mediante inmunocitoquímica con ayuda de anticuerpos específicos. Las dos moléculas estudiadas se administraron por vía i.p. a la dosis única de 20 mg/kg. Se sacrifican los animales 3 días tras la inyección. Así se identifica una población de una centena de células supernumeradas a nivel del tercio posterior del núcleo cerebral.

10 También se realizó la prueba de actividad del comportamiento, la "Tail Suspension Test (TST)", validada por los antidepresivos (ref. 7) en la cepa Balb/c, para la molécula del ejemplo preferido (le1b) a la dosis de 1 mg/kg i.p. El experimento, proporcionado a título de ejemplo, se realizó 3 días tras una inyección única y se comparó el efecto con el de la imipramina (30 mg/kg i.p 30 minutos antes de la prueba) (véase la tabla 4 a continuación).

Tabla 4

	n	Dosis administrada	Tiempo de inmovilización (s) medio	eem	P (prueba de student)
Vehículo	8	0	180		
Compuesto (le1b)	7	1 mg/kg i.p.	130	15,8	0,009
Imipramina	5	30 mg/kg i.p.	70	15,5	0,0001

15 El tiempo de inmovilización medido a lo largo de un periodo de 6 min. se reduce significativamente 3 días tras una inyección única del compuesto (le1b), isómero activo de la mezcla racémica (le1). Los resultados son la media de n animales.

20 Un perfil de receptores realizado *in vitro* en 74 receptores y canales a la concentración de 10 micromolar del compuesto (le1) indica que no existe interacción directa con los canales NA, K y Ca dependientes del voltaje y SK+Ca, ni con los sistemas de transporte de las catecolaminas, puede sospecharse un enlace de afinidad moderada para los receptores M1 y 5HT5A.

El estudio de la biodistribución de la molécula (le1) 45 minutos tras la administración i.p. y por vía oral de

las dosis elevadas (20 y 60 mg/kg respectivamente) muestra:

- que tras la administración i.p. de compuesto (Ie1) no puede detectarse la presencia de compuesto (1), (precursor de síntesis),

5 - que tras la administración p.o., al mismo tiempo, el compuesto (Ie1) representa el 89% de la concentración cerebral y el compuesto 1 solamente el 11%.

- que para el compuesto (Ie1) la razón de concentración cerebral/concentración hepática es idéntica en las dos vías de administración (0,41 y 0,49 respectivamente).

10 Estos resultados demuestran que los compuestos según la presente invención, pudiendo el radical R del compuesto (1) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, y en particular el compuesto preferido (Ie1), en particular (Ie1b), son específicamente responsables de los efectos observados descritos anteriormente y que su biodistribución cerebral es favorable.

15 En conclusión los compuestos según la presente invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, y en particular el compuesto preferido (Ie1), en particular (Ie1b), pueden inducir en el cerebro un fenómeno de plasticidad que permite que resurja una población quiescente de células noradrenérgicas del complejo cerúleo en el cerebro de los ratones de la cepa Balb/c. Este despertar fenotípico está asociado con un aumento de la inervación noradrenérgica de la corteza prefrontal en esta línea mutante genéticamente pura de ratones que presenta una baja densidad de esta innervación frontal. Se identificó un compuesto preferido. Es activo por vía oral. Es treinta veces más activo que su precursor químico directo que presenta propiedades análogas. Estos compuestos según la presente
20 invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, también pueden activar a largo plazo una población específica de neuronas que expresan las hipocretinas en el hipotálamo lateral.

25 Considerando la posible eficacia de esta familia sobre la mediación noradrenérgica central, en particular a nivel prefrontal, y sobre las neuronas hipocretinérgicas cuyas implicaciones en el ciclo de sueño-vigilia y los modelos animales de depresión se conocen (ref. 8, 9). Teniendo en cuenta los controles particulares que ejercen, en el ser humano, las neuronas noradrenérgicas en el control del estado de ánimo (ref 10, 11) y los fenómenos cognitivos (ref. 12). Considerando las evidencias directas de déficits funcionales frontales y prefrontales en varias patologías psiquiátricas y neurológicas, déficits ya observados a nivel del locus coeruleus en la depresión profunda (ref. 10, 11,12) y en los grandes síndromes degenerativos de tipo Alzheimer y Parkinson (ref. 12, 13). Ya que existe
30 un número importante de pacientes que resisten a las terapias actualmente propuestas, los compuestos según la presente invención, pudiendo el radical R del compuesto (I) representar también un átomo de hidrógeno con un doble enlace entre los carbonos 14 y 15, y en particular el compuesto preferido (Ie1), en particular (Ie1b), son útiles para la prevención o el tratamiento de los síndromes depresivos y en particular de las depresiones mayores, de las depresiones resistentes tal como se definen en el DSM4 (ref. 14, 15, 16) así como para la normalización de los
35 síntomas negativos de las depresiones bipolares (ref. 17) y de las esquizofrenias (ref. 18). Este tipo de molécula también es útil para el tratamiento de las componentes cognitivas de los trastornos sintomáticos frontales (Mild Cognitive Impairment (ref. 19); estados predemenciales y demenciales asociados con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson (ref. 20)) o de la conducta: hipovigilias, trastornos de la atención, trastornos de la personalidad (de tipo ADHD: "Attention Deficit-Hyperactivity" ref. 21) así como en los trastornos del sueño en particular en los casos de hipovigilias o de hipersomnias caracterizadas (narcolepsia).

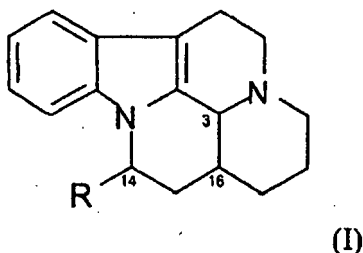
Bibliografía

1. Ginovart N, Marcel D, Bezin L, Garcia C, Gagne C, Pujol JF, Weissmann D. Tyrosine hydroxylase expression within Balb/C and C57black/6 mouse locus coeruleus. I. Topological organization and phenotypic plasticity of the enzyme-containing cell population. Brain Res. 20 de mayo de 1996; 721(1-2):11-21
- 45 2. Ginovart N, Marcel D, Bezin L, Gagne C, Pujol JF, Weissmann D. Tyrosine hydroxylase expression within Balb/C and C57black/6 mouse locus coeruleus. II. Quantitative study of the enzyme level. Brain Res. 6 de mayo de 1996;719(1-2): 45-55
3. Weissmann D, Labatut R, Richard F, Rousset C, Pujol JF. Direct transfer into nitrocellulose and quantitative radioautographic anatomical détermination of brain tyrosine hydroxylase protein concentration. J
50 Neurochem. Septiembre de 1989;53 (3): 793-9.
4. Bourde O., Schmitt P and Pujol JF. Long term effect of RU24722 on tyrosine hydroxylase protein concentration in the locus coeruleus of mice: Differential results in Balb/C, C57BL/6 and their CB6 F1 hybrid. Neurochem Int. 1991, 19, (1), 25-31
- 55 5. Labatut R, Richard F, Milne B, Quintin L, Lecestre D, Pujol JF. Long-term effects of RU24722 on tyrosine hydroxylase of the rat brain. J Neurochem. Noviembre de 1988; 51(5):1367-74.
6. Schmitt P, Reny-Palasse V, Bourde O, Garcia C, Pujol JF. Further characterization of the long-term effect of RU24722 on tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. J Neurochem. Octubre de 1993;61(4):1423-9.

7. X. Liu and H.K. Gershenfeld: Genetic Differences in the Tail-Suspension Test and Its Relationship to Imipramine Response among 11 Inbred Strains of Mice: *Biol. Psychiatry* 2001 49, 575-581
8. J.S. Allard Y. Tizabio, JP Shaffery, C.O. Truth, K. Manabe. Stereological analysis of hypothalamic hypocretin/orexin neurons in animal models of depression *Neuropeptides* 2004, 38, 311-315
- 5 9. D.Chabas,S.Taheri, C Renier, and E mignot. The genetic narcolepsie: *An Rev. Genomics Human Genet.* 2003, 4, 459-83
10. Arango V, Underwood MD, Mann J, Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996, 39 112-120
11. Mann J.J. Neurobiology of suicidal behavior , *Nature Reviews/Neuroscience* 4, 2003, 820-28
12. Marc R. Mariena*, Francis C. Colpaerta, Alan C. Rosenquist Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory: *Brain Research Reviews* 45 (2004) 38 - 78
13. M. Gesi, P. Soldani, F. S. Giorgi, A. Santinami, 1. Bonaccorsi and F. Fornai The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volumen 24, Número 6, agosto de 2000, páginas 655-668
- 15 14. The fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder.American Psychiatric Association Publisher.Washington DC
15. Fava M, Davidson KG.Definition and epidemiology of treatment-resistant depression *Psychiatry Clin North Am.* Junio de 1996;19(2): 179-20
- 20 16. Fava M, Davidson KG.Definition and epidemiology of treatment-resistant depression *Psychiatry Clin North Am.* Junio de 1996; 19(2): 179-200
17. Kettera T A and Drevets W C , *Clinical Neuroscience Research* 2 (2002) 182-192 Neuroimaging studies of bipolar depression: functional neuropathology, treatment effects, and predictors of clinical response *Clinical Neuroscience Research* 2 (2002) 182-192
- 25 18. J. D. CohenR. GanguliC. CarterJ. BrarT. NicholsM. DeLeoM. Mintun: Hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia *Biological Psychiatry*, Volumen 37, número 9, 1 de mayo de 1995, página 633
19. Ronald C. Petersen: Mild cognitive impairment: clinical trials: *Nature reviews |Drug Discovery* volumen 2| agosto de 2003 647
- 30 20. Vjera A. Holthoff, Bettina Beuthien-Baumann, Elke Kalbe, Susanne Lüdecke, Olaf Lenz, Gerhard Zündorf, Sebastian Spirling, Kristin Schierz, Peter Winiecki, Sandro Sorbi, and Karl Herholz: Regional Cerebral Metabolism in Early Alzheimer's Disease with Clinically Significant Apathy or Dépression: *BIOL PSYCHIATRY* 2005;57: 412-421
21. Eve M. Valera, Stephen V. Faraone, Joseph Biederman, Russell A. Poldrack, and Larry J. Seidman: Functional Neuroanatomy of Working Memory in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: *Biol Psychiatry* 2005;57: 439-447

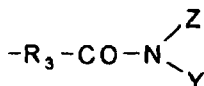
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula (1)



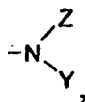
en la que R representa un radical -AR', en el que A representa un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno y oxígeno, y R' representa

- 5
- un grupo seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenos C₁-C₆, alquinilos C₁-C₆, arilalquilos, alcoxiarilalquilos, heteroarilalquilos y heterocicloalquilos, lineales o ramificados;
- 10
- los ésteres de fórmula -R₁-CO-O-R₂, en la que R₁ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilenos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆ o alquinilenos C₂-C₆, lineales o ramificados, y R₂ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆, alquinilos C₂-C₆, lineales o ramificados, cicloalquilos C₃-C₁₂;
 - las amidas de fórmula



- 15
- en la que R₃ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆ o alquinilenos C₂-C₆, lineales o ramificados, e Y representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquilenos C₂-C₆, alquilenos C₂-C₆, arilos, arilalquilos, heteroarilalquilos o heterocicloalquilos, lineales o ramificados, y Z representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por hidrógeno, los radicales alquilos C₁-C₆, alquinilos C₂-C₆, alquinilos C₂-C₆, arilos, arilalquilos, heteroarilalquilos o heterocicloalquilos, lineales o ramificados, pudiendo formar Y y Z juntos un radical cicloalquilo C₃-C₆ o un radical heterocíclico C₃-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilos C₁-C₆, arilos, heteroarilos o halógenos;
- 20

- un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilos C₂-C₆, alquilenos C₂-C₆ o alquinilos C₁-C₆, lineales o ramificados, sustituidos con por lo menos una amina de fórmula



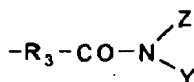
- 25
- en la que Y y Z son tal como se definieron anteriormente;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidos sus isómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

- 30
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R' representa un grupo de fórmula R₁-CO-O-R₂, en la que R₁ representa un radical alquilenos C₁-C₆, ventajosamente -CH₂-.

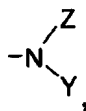
3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque -R' representa una amida de fórmula



en la que Y y Z forman juntos un radical heterocíclico C₃-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilo C₁-C₆.

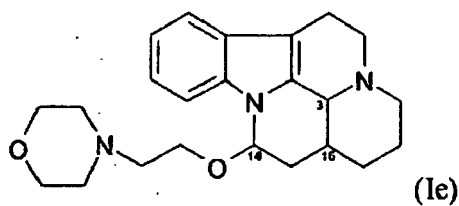
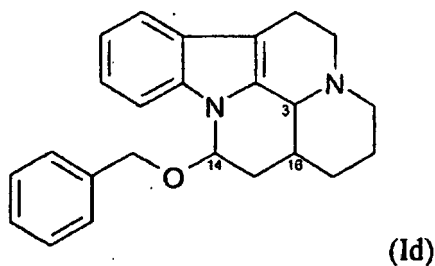
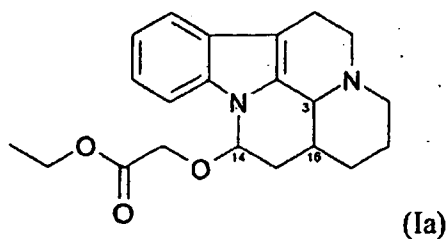
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque -R' representa un radical aminoalquilo seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales alquilo C₁-C₆ sustituidos con por lo menos una amina de fórmula



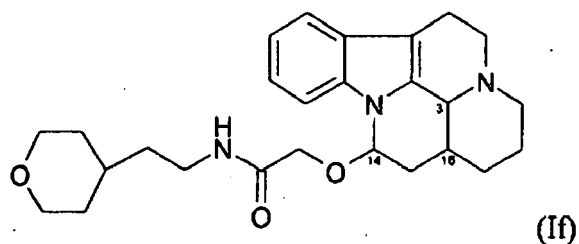
en la que Y y Z forman juntos un radical heterocíclico C₂-C₆, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alquilo C₁-C₆.

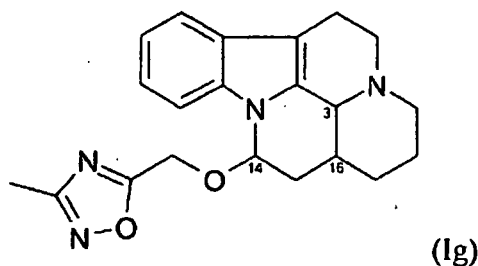
10. 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque -R' representa un radical heteroarilalquilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque presenta a una de las fórmulas siguientes:



15





8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el átomo de hidrógeno en la posición 3 y el átomo de hidrógeno en la posición 16 están en *trans*, pudiendo estar dado el caso el radical R en la posición 14 por su parte en forma □ o □.

5 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma de una mezcla racémica u ópticamente activa.

10 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I) siguientes:

a) los compuestos en la forma (3□, 14□); y

b) los compuestos en forma (16□, 14□) dextrógiros y/o levógiros,

y en el que la mezcla de los dos diastereoisómeros levógiros y dextrógiros presentes en esos compuestos a) y b) está en proporción equimolar o no.

15 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I):

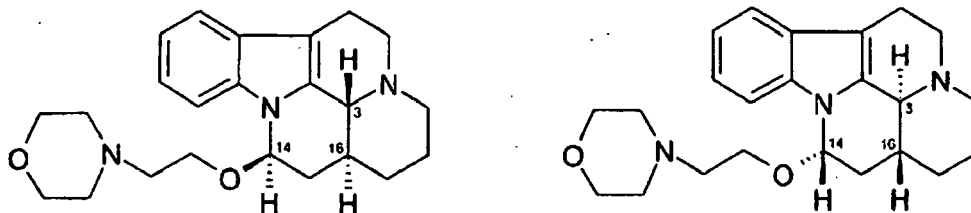
a) los compuestos en la forma (3□, 14□);

b) los compuestos en la forma (3□, 16□);

20 c) los compuestos en la forma (14□, 16□); y

d) los compuestos en la forma (14□, 16□).

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representa el epímero (Ie1) que comprende el par de enantiómeros (3□, 14□) y (16□, 14□) de las fórmulas siguientes:



25 13. Compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representa el enantiómero (Ie1b) que se eluye en segundo lugar cuando se somete la mezcla de enantiómeros (Ie1) a una cromatografía HPLC en una columna cuya fase estacionaria está constituida por partículas de gel de sílice sobre las que está injertado tris(2,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa, siendo la fase móvil utilizada el acetonitrilo.

30

14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización como medicamento.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 16. Utilización de un compuesto según la reivindicación 14 o de una composición según la reivindicación 15, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de la depresión.

17. Utilización de un compuesto según la reivindicación 14 o de una composición según la reivindicación 15, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de las depresiones mayores.
- 5 18. Utilización de un compuesto según la reivindicación 13 ó 14, o de una composición según la reivindicación 15, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de la depresión bipolar y/o de la esquizofrenia.
19. Utilización de un compuesto según la reivindicación 13 ó 14, o de una composición según la reivindicación 15, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia o los trastornos del sueño.
- 10 20. Utilización según la reivindicación 19, caracterizada porque las alteraciones del ciclo sueño-vigilia o los trastornos del sueño se seleccionan de entre hipovigilia o la hipersomnia caracterizada (narcolepsia).
21. Utilización de un compuesto según la reivindicación 13 ó 14, o de una composición según la reivindicación 15 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención para el tratamiento de los trastornos sintomáticos frontales en sus componentes cognitivos.
- 15 22. Utilización según la reivindicación 21, caracterizada porque los trastornos sintomáticos frontales en sus componentes cognitivos se seleccionan de entre los estados predemenciales y demenciales asociados con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson, con las enfermedades de la conducta.
- 20 23. Utilización según la reivindicación 22, caracterizada porque las enfermedades de la conducta son seleccionadas de entre los trastornos de la atención, trastornos de la personalidad (del tipo ADHD: "Attention Deficit-Hyperactivity" ref. 21).
24. Utilización según la reivindicación 21, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento y/o la prevención de los trastornos de la memoria, particularmente asociados con el envejecimiento o asociados con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson.
- 25 25. Utilización según una de las reivindicaciones 16 a 24, caracterizada porque dicho compuesto se administra por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o por vía intramuscular.
26. Utilización según una de las reivindicaciones 16 a 25, caracterizada porque dicho compuesto se administra a unas dosis de 20 a 60 mg al día al paciente que va a tratarse.