

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 389**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02745204 .4**
96 Fecha de presentación: **02.04.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1377578**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **DERIVADOS DE BETA-CARBOLINA Y USO FARMACÉUTICO CONTRA LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD.**

30 Prioridad:
03.04.2001 GB 0108337

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**TROXLER, Thomas, J.;
HURTH, Konstanze y
HOYER, Daniel**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 368 389 T3

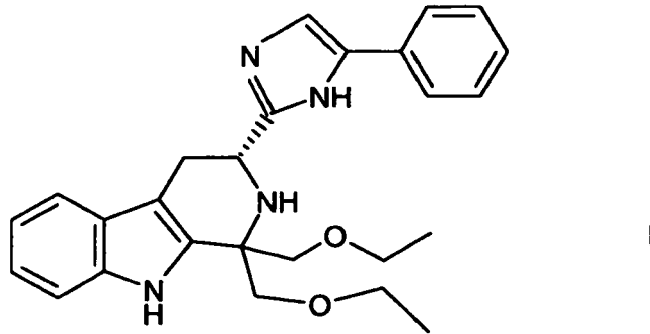
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de beta-carbolina y su uso farmacéutico contra la depresión y la ansiedad

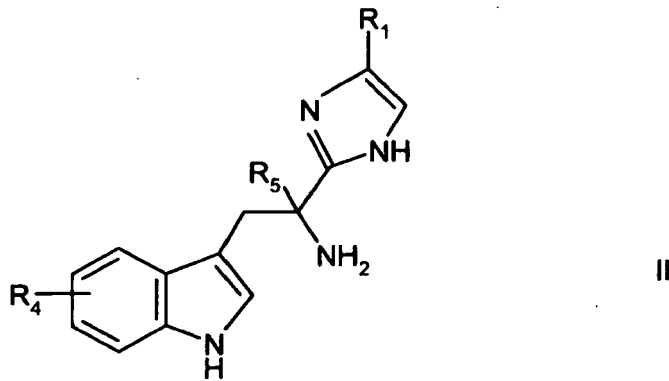
La presente invención se refiere a derivados de β -carbolina novedosos, a su preparación, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Más particularmente la invención proporciona un compuesto de fórmula I



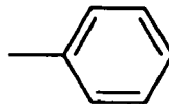
en forma de sal de adición de ácido o base libre (agente de la invención).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales, mediante lo cual un compuesto de fórmula II



10

en la que R₁ es un grupo de fórmula



R₄ y R₅ son hidrógeno,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



15

en la que R₂ y R₃ son (C₁)alcoxi(C₂)alquilo, y los compuestos de fórmula I así obtenidos se recuperan en forma de sal de adición de ácido o base libre.

La reacción puede efectuarse según métodos conocidos, por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 1.

5 El tratamiento final de las mezclas de reacción según el procedimiento anterior y la purificación de los compuestos así obtenidos pueden llevarse a cabo según procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las bases libres de manera conocida y viceversa.

Los compuestos de fórmula II y III se conocen o pueden prepararse según procedimientos conocidos, por ejemplo según el documento WO 99/64420 para los compuestos de fórmula II.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, a continuación en el presente documento denominados agentes de la invención, presentan propiedades farmacológicas valiosas cuando se someten a prueba *in vitro* usando cultivos celulares que expresan receptores de somatostatina (factor inhibidor de la liberación de somatotropina, SRIF) y en animales, y son por tanto útiles como productos farmacéuticos.

15 En particular los agentes de la invención muestran alta afinidad por receptores de somatostatina. Más particularmente son antagonistas selectivos en receptores sst₃ de somatostatina, denominados anteriormente receptores SSTR-3 (véase Hoyer *et al.*, *TIPS*, 1995, 16; 86-88), tal como se determina en estudios de segundo mensajero y unión a radioligando [véanse por ejemplo K. Kaupmann *et al.*, *FEBS Letts.* 1993, 331: 53-59. S. Siehler *et al.* *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1999, 360: 488-499] en los que presentan afinidad selectiva por receptores sst₃ con valores de pK_d de entre aproximadamente 7,5 y 9,0, y actúan como antagonistas con valores de pK_i de aproximadamente 7,5 a 9,0 (S. Siehler & D. Hoyer, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1999: 360: 510-521).

20 Los agentes de la invención son por tanto útiles para el tratamiento en ansiedad, depresión, fobia social, trastornos de pánico, GAD (trastornos de ansiedad generalizada), OCD (trastornos obsesivos compulsivos), trastornos de estrés postraumático, trastornos somatoformes, trastornos de personalidad, ADHD (trastornos de déficit de atención e hiperactividad), trastornos bipolares, esquizofrenia, incluyendo síntomas negativos, enfermedades neurodegenerativas tales como trastornos de memoria/aprendizaje, demencia, deterioro de la memoria asociado con la edad, demencia senil del tipo Alzheimer (SDAT), para el tratamiento de tumores y para trastornos vasculares y enfermedades inmunitarias, tal como se confirma en una gama de pruebas convencionales tal como se indica a continuación:

25 En la prueba de exploración social a dosis de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg v.o., los agentes de la invención aumentan el tiempo de contacto social de ratas de manera similar a ansiolíticos clásicos tales como benzodiazepinas, por ejemplo clordiazepóxido o antagonistas de NK1 (Vassout A, Veenstra S, Hauser K, Ofner S, Brugger F, Schilling W, Gentsch C, *Regulatory Peptides*. 2000; 96, 7-16).

30 Además, en la prueba de ratón intruso [Triangle, 1982, 21: 95-105; *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55:9 (supl. B) 4-7], los agentes de la invención aumentan la investigación social y reducen la ambivalencia defensiva en el ratón intruso tratado a dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg s.c., lo que sugiere un perfil antimaniaco similar a carbamazepina y litio, un perfil neuroléptico similar a clozapina y un perfil ansiolítico similar a diazepam.

35 En la hipertermia inducida por estrés y el paradigma de laberinto en cruz elevado en ratones [Lecci *et al.*, *Psychopharmacology* 101:255-261 (1990) y Rodgers R.J. *Behav. Pharmacol.* 8: 477-496 (1998), respectivamente] los agentes de la invención redujeron el aumento de la temperatura corporal y aumentaron el tiempo transcurrido en los brazos abiertos, respectivamente. Están, por tanto, indicados para el tratamiento de trastornos de ansiedad y trastornos de pánico.

40 Sin embargo, a diferencia de las benzodiazepinas, los compuestos de la invención no deterioran la memoria tal como se mide en la prueba de evitación pasiva, un paradigma en el que se ha detectado deterioro de la formación de memoria por ejemplo mediante benzodiazepinas, antagonistas del receptor NMDA de glutamato o antagonistas muscarínicos (Venable N; Kelly PH, *Psychopharmacology*; 1990: 100, 215-21).

45 A dosis de aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg v.o., los agentes de la invención aumentan el comportamiento de exploración de los ratones en la mitad abierta de la plataforma con una mitad cerrada, un modelo que predice la actividad ansiolítica (*Psychopharmacology*, 1986, 89:31-37). En el mismo modelo de plataforma con una mitad cerrada, los agentes de la invención, a las dosis indicadas anteriormente, también aumentan la vigilancia de los ratones.

Los compuestos están por tanto indicados para el tratamiento de depresión, esquizofrenia y demencia, en particular de demencia senil del tipo Alzheimer (SDAT).

5 Los agentes de la invención a 0,03-3 mg/kg v.o. potencian el aprendizaje/memoria en ratones tal como se mide en la prueba de reconocimiento social similar a oxiracetam o bloqueadores GABA_B (Thor D.H. y Holloway W.R.J. *Comp. Physiol. Psychol.* 1982; 96: 1000-1006. Mondadori C. *et al.*, *Behavioural Brain Research* 1996, 77: 227-229). Además, los agentes a 0,03-0,3 mg/kg v.o. aumentaron significativamente los índices tanto de reconocimiento como de discriminación en ratas en una situación no social usando la prueba de reconocimiento de objetos (ORT, Ennaceur A y Delacour J. *Behav Brain Res* 1988; 31: 47-59), similar a rivastigmina (Exelon®).

10 Los compuestos están por tanto indicados para el tratamiento de alteraciones cognitivas y trastornos de memoria/aprendizaje.

Los efectos positivos sobre la retención/adquisición de memoria combinados con los componentes sociotrópicos que presentan los agentes de la invención sugieren que estos demostrarán ser útiles en el tratamiento de ADHD y diversos tipos de demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

15 Además, a dichas dosis agudas los agentes de la invención aumentan el comportamiento agresivo (ataques, persecuciones, mordeduras) en la prueba de situación de parejas apareadas en ratones [Dixon *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55: (9) [Supl. B] 4-7]. Puesto que tal como se mencionó anteriormente atenúan adicionalmente los comportamientos defensivos en la prueba de ratón intruso, los agentes de la invención presentan un perfil etofarmacológico que es muy similar al de clozapina y en cierta medida al de agentes antimaniacos (litio, carbamazepina, valproato). Por tanto, están indicados para el tratamiento de trastornos afectivos incluyendo
20 trastornos bipolares por ejemplo psicosis maniaco-depresivas, estados psicóticos extremos, por ejemplo manía, esquizofrenia y cambios de humor excesivos en los que se desea estabilización del comportamiento. Además, los compuestos están indicados en estados de ansiedad, ansiedad generalizada así como estrés social y agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por retraimiento social, por ejemplo síntomas negativos [Dixon A.K. *Brit. J. Med. Psychol.* 71: 417-445; Dixon A.K., Fisch H.U. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews.* 1990: 23; 345-358] y trastornos de estrés postraumático.

25 Los agentes de la invención muestran efectos de tipo antidepresivo en ratas, similares a desipramina o fluoxetina cuando se administran de manera subcrónica (10-30 mg/kg, v.o.) en la prueba de natación forzada. (Porsolt, R.D. *et al. Nature.* 1977: 266, 730-732) y también producen efectos de tipo antidepresivo en el ratón, similar a fluoxetina (Porsolt, R.D. *et al. Nature* 1977: 266, 730-732). Finalmente, estos agentes, cuando se administran una vez al día durante 14 días, (0,3-30 mg/kg v.o.), revierten tanto la hiperactividad característica de ratas bulbectomizadas cuando se colocaron por primera vez en un ambiente estresante y novedoso como la actividad total, similar a imipramina y desipramina. (Song C y Leonard BE. *Hum. Psychopharmacol* 1994; 9: 135-146).

35 Conjuntamente, este conjunto de datos sugiere un fuerte potencial antidepresivo para los agentes de la invención. Combinados con los efectos mencionados anteriormente, los agentes de la invención están indicados para trastornos depresivos uni y bipolares, trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de estrés postraumático, fobia social y ansiedad, ataques de pánico, agresión, disforia premenstrual y autismo, ADHD (trastornos de déficit de atención e hiperactividad), esquizofrenia, incluyendo síntomas negativos, enfermedades neurodegenerativas tales como trastornos de memoria/aprendizaje, demencias asociadas con diversos trastornos neurológicos, deterioro de la memoria asociado con la edad y SDAT.

40 Los agentes de la invención son eficaces también en el tratamiento de diversos tipos de tumores, particularmente de tumores que portan receptores sst₃, tal como se indica en pruebas de proliferación con diversas líneas celulares de cáncer diferentes y en experimentos de crecimiento de tumores en ratones desnudos con tumores hormonodependientes [véase por ejemplo: G. Weckbecker *et al.*, *Cancer Research* 1994, 54: 6334-6337]. Por tanto, los compuestos están indicados en el tratamiento de, por ejemplo, cánceres de mama, de próstata, de colon, de
45 páncreas, de cerebro y de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas) y para la obtención de imágenes *in vivo* de tumores que portan receptores sst₃.

50 Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, la dosificación apropiada variará por supuesto dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad del estado que está tratándose. Sin embargo, en general, se indica que van a obtenerse resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del animal. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del compuesto convenientemente administrado en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma de liberación sostenida.

55 Los agentes de la invención pueden administrarse en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Tales sales pueden prepararse de manera convencional y presentan el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

5 Por consiguiente, en un aspecto adicional la presente invención proporciona los agentes de la invención para su uso como productos farmacéuticos, más específicamente para el tratamiento en los estados anteriormente mencionados, por ejemplo esquizofrenia, depresión, ansiedad y trastornos bipolares.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden formularse de manera convencional. Las formas farmacéuticas unitarias contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 50 mg de un agente según la invención.

10 Los agentes de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, por ejemplo por vía parenteral, por ejemplo en forma de suspensiones o disoluciones inyectables, o por vía enteral, preferiblemente por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas.

Los agentes de la invención pueden administrarse alternativamente por ejemplo por vía tópica en forma de una crema, gel o similar, o mediante inhalación, por ejemplo en forma de polvo seco.

15 Los ejemplos para las composiciones que comprenden un agente de la invención incluyen por ejemplo una dispersión sólida, una disolución acuosa, que contiene por ejemplo un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de un agente de la invención. La composición puede tamponarse a un pH en el intervalo de por ejemplo desde 3,5 hasta 9,5, mediante un tampón adecuado.

20 Los agentes de la invención pueden administrarse o bien solos o bien en combinación con otros agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de los estados anteriormente mencionados.

25 Por tanto, los agentes de la invención pueden usarse para el tratamiento de síntomas depresivos en combinación con: inhibidores tricíclicos, de MAO, SSRI, SNRI, antagonistas de receptores de NK, antagonistas de receptores de CRF, antagonistas de receptores 5HT₇, agonistas/antagonistas/moduladores de receptores mGlu, agonistas/antagonistas o moduladores de receptores de GABA_A o GABA_{A/B}, antagonistas de receptores de vasopresina, choque electroconvulsivo, privación de sueño o hierbas medicinales tales como hierba de San Juan.

30 Los agentes de la invención pueden usarse también para el tratamiento de síntomas de ansiedad en combinación con: benzodiazepinas incluyendo ligandos de benzodiazepina mitocondriales, agonistas de receptores 5-HT_{1A}, SSRI, SNRI, antagonistas de receptores de NK, antagonistas de receptores de CRF, antagonistas de receptores de vasopresina, agonistas/antagonistas/moduladores de receptores mGlu, agonistas/antagonistas o moduladores de receptores de GABA_A o GABA_{A/B}.

Los agentes de la invención pueden usarse adicionalmente para el tratamiento de cualquier forma de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (SDAT) en combinación con: inhibidores de la acetilcolina esterasa, tales como rivastigmina y donepezil, inhibidores de la acetilcolina/butirilcolina esterasa mixtos y agonistas de receptores nicotínicos alfa₇.

35 Además los agentes de la invención pueden usarse para el tratamiento de síntomas psicóticos, incluyendo síntomas positivos y negativos en esquizofrenia y síndromes de tipo esquizoide en combinación con: cualquier antipsicótico típico o atípico, tal como clozapina o haloperidol, y agonistas de receptores nicotínicos alfa₇.

Además, los agentes de la invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos bipolares en combinación con: cualquier agente antimaniaco (por ejemplo litio, carbamazepina, valproato) o cualquier antipsicótico atípico o típico.

40 Las composiciones farmacéuticas para administración separada de las parejas de combinación y para la administración en una combinación fija, es decir una composición galénica única que comprende al menos dos parejas de combinación según la invención, pueden prepararse de una manera conocida *per se* y son por tanto adecuadas para su administración enteral, tal como oral rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una pareja de combinación farmacológicamente activa sola o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral.

45

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada una de las parejas de combinación puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse por separado o como una combinación fija.

Por consiguiente, la invención también proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de la invención y una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica por ejemplo para uso en cualquiera de las indicaciones particulares expuestas anteriormente en el presente documento.

- 5 Las indicaciones preferidas son esquizofrenia (especialmente síntomas negativos y deterioro cognitivo), depresión, ansiedad y trastornos afectivos, incluyendo trastornos bipolares, por ejemplo manía.

El agente de la invención ((R)-1,1-bis-etoximetil-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina, en forma de sal de adición de ácido o base libre) muestra fuerte afinidad por receptores sst₃ (receptor humano: pKd = 8,69; receptor de ratón: pKd = 8,30) con una selectividad de más de 400 veces por encima de otros receptores de somatostatina. En el ensayo de contacto social (rata), se aumenta de manera dependiente de la dosis la duración de los contactos sociales del "intruso" hacia el "residente" a 0,01-10 mg/kg v.o. (amplitud máxima a 0,3-3 mg/kg v.o.), de manera similar a una dosis única de clordiazepóxido de 5 mg/kg v.o. En la prueba de evitación pasiva a 0,1, 1 ó 10 mg/kg v.o., a diferencia de clordiazepóxido a 20 mg/kg v.o., no se observa deterioro de la formación de memoria. En la prueba de reconocimiento social (ratones), en dosis de entre 0,03 y 3 mg/kg v.o., el compuesto produce un aumento significativo de reconocimiento social de una pareja familiar, lo que es indicativo de la potenciación del aprendizaje/memoria. En la prueba de natación forzada (Porsolt), el tiempo de inmovilización se acorta en un 30-45% con la administración subcrónica de 12,5-25 mg/kg v.o.

Según lo anterior, la presente invención también proporciona el uso de un agente de la invención como un producto farmacéutico, por ejemplo para el tratamiento de esquizofrenia, depresión, ansiedad y trastornos bipolares.

- 20 Además la presente invención proporciona el uso de un agente de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado anteriormente mencionado, por ejemplo esquizofrenia, depresión, ansiedad y trastornos afectivos.

25 Todavía en un aspecto adicional la presente invención proporciona un método para el tratamiento de cualquier estado anteriormente mencionado, por ejemplo esquizofrenia, depresión, ansiedad y trastornos bipolares, en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a tal sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas se facilitan en grados Celsius y no están corregidas.

Ejemplo 1:

(R)-1,1-Dibutil-3-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

- 30 1. Bromhidrato de 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona

Se prepara bromhidrato de 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona a partir de 1-piridin-4-il-etanona en un rendimiento del 83% según un procedimiento conocido (A. Taurins, A. Blaga, J. Heterocycl. Chem. 7, 1139 (1970)).

2. Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico

35 Se agita una disolución de Boc-D-triptófano (7,00 g, 23,0 mmoles) y Cs₂CO₃ (7,49 g, 23,0 mmoles) en DMF (85 ml) durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añade bromhidrato de 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona (6,49 g, 23,0 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente a vacío, se resuspende el residuo en AcOEt, se filtra sobre tierra de diatomeas tipo hyflo y se evapora. Se absorbe el aceite resultante en xileno (290 ml), se añade acetato de amonio (35,46 g, 460 mmoles) y se calienta la mezcla durante 2 h a 160°C usando una trampa de Dean-Stark. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añade AcOEt (100 ml) y se lava la disolución con disolución de K₂CO₃ ac. sat. y salmuera (100 ml cada uno). Vuelven a extraerse las fases acuosas con AcOEt (2 x 100 ml); se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporan. La MPLC (400 g de gel de sílice, AcOEt:MeOH de 95:5 a 90:10) produce 3,36 g (36%) de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (CCF: gel de sílice, tolueno:etanol 5:1, R_f = 0,31).

3. Diclorhidrato de (m-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etilamina

45 Se disuelve el éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (3,46 g, 8,58 mmoles) en una mezcla de ácido acético glacial (99,5%, 25 ml) y HCl ac. conc (37%, 2,5 ml) y se agita la disolución bajo argón a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra el precipitado resultante, se lava con acetona y se seca para dar 3,04 g (94%) de diclorhidrato de (R)-2-(1H-indol-3-il)-1-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-etilamina (CCF: gel de sílice, tolueno:etanol:AcOH 4:4:1, R_f = 0,18).

4. (R)-1,1-Dibutil-3-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Se somete a reflujo una mezcla del diclorhidrato de amina anterior (1,200 g, 3,19 mmoles) y 5-nonanona (0,544 g, 0,663 ml, 3,83 mmoles) en n-butanol (20 ml) a 135°C durante 4,5 h. Usando una trampa de Dean-Stark, se eliminan por destilación 2 ml del disolvente, entonces se continua la agitación a 135°C durante 2 h y a 100°C durante 15 h.

5 Tras enfriar hasta temperatura ambiente y la evaporación del disolvente, se añade AcOEt (50 ml) y se lava la disolución con disolución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml), vuelve a extraerse la fase acuosa con AcOEt (2 x 50 ml), se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. Tras la MPLC (80 g de gel de sílice, AcOEt:triethylamina 95:5) y la recristalización en metanol:agua (80:20), se obtiene (R)-1,1-dibutil-3-(4-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-β-carbolina (0,806 g, 59%) como un sólido cristalino incoloro (p.f. 200-205°, CCF: gel de sílice, tolueno:etanol 5:1, R_f = 0,42, ESI-EM: [M+H]⁺ = 428,2).

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es (R)-1,1-bis-etoximetil-3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina, en forma de sal de adición de ácido o base libre.
- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre, para su uso como producto farmacéutico.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre, para su uso en el tratamiento de depresión, ansiedad y trastornos bipolares.
4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre, en asociación con un portador o diluyente farmacéutico.
- 10 5. Combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre y una segunda sustancia farmacológica, para su administración secuencial o simultánea.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre, para su uso como producto farmacéutico para el tratamiento de depresión, ansiedad y trastornos bipolares.
- 15 7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o base libre, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad y trastornos bipolares.