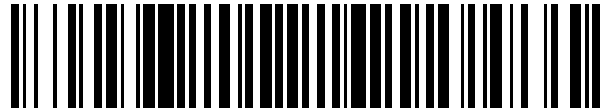


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 026**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2007 E 07859335 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2086932**

54 Título: **Compuestos arilindólicos sustituidos y sus metabolitos de tipo kinurenina/kinuramina como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

03.10.2006 US 848642 P

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

20.11.2014

73 Titular/es:

**NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED
(100.0%)
8 HANECHOSHET STREET
TEL AVIV 69710, IL**

72 Inventor/es:

**PELEG-SHULMAN, TAL;
LAUDON, MOSHE y
DAILY, DVORAH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 026 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

Compuestos arilindólicos sustituidos y sus metabolitos de tipo kinurenina/kinuramina como agentes terapéuticos

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una familia novedosa de compuestos de tipo arilo sustituidos, formulaciones farmacéuticas que los contienen, uso de los compuestos en la producción de medicamentos para tratar diversas enfermedades y los compuestos para utilizar en el tratamiento de estas enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos novedosos para inhibir la glucógeno-sintasa-cinasa-3 (GSK3 β , por sus siglas en inglés) y/o moduladores de las actividades del canal de NMDA y su uso para regular afecciones biológicas mediadas por la actividad de la GSK3 β y/o la actividad del canal de NMDA y, más concretamente, al uso de tales compuestos en el tratamiento de afecciones biológicas tales como enfermedades neurodegenerativas, diabetes de tipo II, cáncer y trastornos afectivos. La presente invención se refiere además a métodos para tratar trastornos neurodegenerativos utilizando inhibidores de GSK3 β y moduladores de NMDA.

15 Los sinónimos de GSK3 β incluyen la proteína tau-cinasa I (TPK I, por sus siglas en inglés), cinasa de FA (factor A), cinasa de FA y la ATP-citrato-liasa-cinasa (ACLK, por sus siglas en inglés). GSK3 existe en dos isoformas, es decir, GSK3 β y GSK3 α , y es una serina/treonina-cinasa dirigida por prolina identificada originalmente como una enzima que fosforila la glucógeno-sintasa. Sin embargo, se ha demostrado que GSK3 β fosforila numerosas proteínas *in vitro* tales como la glucógeno-sintasa, el inhibidor de fosfatasa 1-2, la subunidad de tipo II de la proteína-cinasa dependiente de cAMP, la subunidad G de la fosfatasa-1, la ATP-citrato-liasa, la acetil-coenzima A-carboxilasa, la proteína básica de la mielina, una proteína asociada a microtúbulos, una proteína neurofilamentosa, una molécula de adhesión celular N-CAM, receptor del factor de crecimiento nervioso, factor de transcripción c-Jun, factor de transcripción JunD, factor de transcripción c-Myb, factor de transcripción c-Myc, factor de transcripción L-Myc, proteína supresora de tumores poliposis adenomatosa coli, la proteína tau y la β -catenina.

20 Los inhibidores de GSK3 β pueden actuar para incrementar la supervivencia de las neuronas sujetas a niveles aberrantemente elevados de excitación inducidas por el neurotransmisor glutamato (Nonaka, S., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 95 (3):2642-7, 1998). También se cree que la excitotoxicidad neuronal inducida por glutamato es la causa principal de neurodegeneración asociada con el daño agudo tal como en la isquemia cerebral, lesión cerebral traumática e infección bacteriana. Además, se cree que la señalización excesiva de glutamato es un factor en el daño neuronal crónico apreciado en enfermedades tales como la de Alzheimer, de Huntington, de Parkinson, demencia asociada al SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple (EM) (Thomas, R.J., *J. Am. Geriatr Soc.*, 43:1279-89, 1995).

25 Los receptores de N-metil-D-aspartato son cruciales para la plasticidad y supervivencia neuronal, mientras que su activación excesiva produce excitotoxicidad y puede acelerar la neurodegeneración. La estimulación *in vitro* de los NMDAR (neuronas corticales o de hipocampo cultivadas de ratas) y en el cerebro de ratón adulto *in vivo* neutralizan la inhibición de GSK3 β mediante la desfosforilación de GSK3 β en el residuo 9 de serina mediada por la proteína-fosfatasa 1 (PP1, por sus siglas en inglés) (Szatmari, E., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 280(11): 37526-35, 2005). La activación de GSK3 β desencadenada por NMDA estuvo mediada por el NMDAR que contenía la subunidad NR2B. Estos datos sugieren la existencia de un bucle de autorregulación entre GSK3 β y PP1 que da como resultado la amplificación de la activación de PP1 por GSK3 β . La activación excesiva del circuito NR2B-PP1-GSK3 β -PP1 puede contribuir a la neurodegeneración inducida por un NMDA excesivo. Los inhibidores de GSK3 β pueden simular la acción de ciertas hormonas y factores de crecimiento tales como la insulina, que utiliza la ruta de la GSK3 β .

30 Se considera que GSK3 β es una pieza importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se identificó GSK-3 como una de las cinasas que fosforilaban tau, una proteína asociada a microtúbulos, que es responsable de la formación de filamentos helicoidales emparejados (PHF, por sus siglas en inglés), una característica temprana de la enfermedad de Alzheimer. Aparentemente, la hiperfosforilación anormal de tau es la causa de la desestabilización de los microtúbulos y la formación de PHF. En consecuencia, se cree que los inhibidores de GSK-3 son potencialmente útiles para el tratamiento de estos y otros trastornos neurodegenerativos. Ciertamente, la desregulación de la actividad de GSK-3 se ha implicado recientemente en varios trastornos del SNC y enfermedades neurodegenerativas, incluidas la esquizofrenia (Beasley, C., *et al.*, *Neurosci Lett.*, 302(20):117-20, 2001; Kozlovsky, N., *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 12:13-25, 2002), accidentes cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer (EA) (Bhat, R.V. y Budd, S.L., *Neurosignals*, 11:251-61, 2002; Hernandez, F., *et al.*, *J. Neurochem.*, 83:1529-33, 2002; Lucas, J.J., *et al.*, *EMBO J.*, 20(15):27-39, 2001; Mandelkow, E.M., *et al.*, *FEBS Lett.*, 314(21):315-21, 1992).

35 Por lo tanto, sería deseable proporcionar una clase de inhibidores de GSK3 β que fueran útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas a través de la actividad de GSK3 β tales como el trastorno bipolar (en particular la depresión maniaca), diabetes, enfermedad de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (siglas en inglés de demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia

5 multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick de tipo C, demencia pugilística, demencia solo con ovillos neurofibrilares, demencia con ovillos neurofibrilares y calcificación, síndrome de Down, distrofia miotónica, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el complejo parkinsonismo-demencia de
 10 Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo posencefálico, enfermedades priónicas con ovillos neurofibrilares, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD, por sus siglas en inglés), enfermedad argirofílica granulosa, panencefalitis esclerotizante subaguda (SSPE, por sus siglas en inglés) (complicación tardía de infecciones víricas en el sistema nervioso central), enfermedades inflamatorias, cáncer, trastornos dermatológicos tales como la calvicie, daño neuronal, esquizofrenia, dolor, en particular el dolor neuropático. Los inhibidores de GSK3 β también se pueden utilizar para inhibir la movilidad espermática y, por lo tanto, se pueden utilizar como anticonceptivos masculinos.

15 Los iones tales como el glutamato tienen una función crucial en procesos relacionados con el dolor crónico y la neurotoxicidad, principalmente mediante la actuación a través de los receptores de *N*-metil-D-aspartato. Por lo tanto, la inhibición de esta acción, empleando antagonistas o moduladores negativos de los canales iónicos, puede ser beneficiosa para el tratamiento y control de las enfermedades del SNC. La actividad del receptor de NMDA produce plasticidad sináptica en el sistema nervioso central que afecta a los procesos de aprendizaje y memoria, incluida la potenciación a largo plazo y la depresión a largo plazo (Dingledine R., *Crit. Rev. Neurobiol.*, 4(1):1 96, 1988). Sin embargo, la activación prolongada del receptor de NMDA en condiciones patológicas (tales como la isquemia cerebral y la lesión traumática) provoca la muerte celular neuronal (Rothman S. M. y Olney J. W., *Trends Neurosci.*, 18(2):57 8, 1995). La excitotoxicidad mediada por el receptor de NMDA puede contribuir a la etiología o evolución de varias enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Desde que se mostró, a finales de la década de los ochenta, que los bloqueadores de canal abierto de los receptores de NMDA tenían posibilidades de emplearse en la terapia del accidente cerebrovascular isquémico, el receptor se ha considerado una diana terapéutica atractiva para el desarrollo de agentes neuroprotectores. Desafortunadamente, el desarrollo de estos compuestos como neuroprotectores está limitado a menudo por sus efectos secundarios psiquiátricos asociados con sus propiedades farmacodinámicas no deseadas tales como una disociación lenta del receptor (Muir K. W. y Lees K. R., *Stroke*, 26(3):503 13, 1995).

20 Los antagonistas de NMDA conocidos incluyen la ketamina, dextromofano y ácido 3-(2-carboxipiperazin-4-il)propil-1-fosfónico ("CPP"). Aunque se ha señalado (J. D. Kristensen, *et al.*, *Pain*, 51:249 253 (1992); P. K. Eide, *et al.*, *Pain*, 61:221 228 (1995); D. J. Knox, *et al.*, *Anaesth. Intensive Care* 23:620 622 (1995); y M. B. Max, *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.* 18:360 368 (1995)) que estos compuestos producen un alivio sintomático en varias neuropatías, que incluyen la neuralgia posherpética, dolor central procedente de una lesión en la médula espinal y el dolor del miembro fantasma, se descarta el uso extendido de estos compuestos por sus efectos secundarios no deseados. Tales efectos secundarios con dosis analgésicas incluyen los efectos psicotomiméticos tales como el mareo, cefalea, alucinaciones, disforia y alteraciones de la función cognitiva y motora. Además, se producen ataxia, sedación y alucinaciones más severas, con dosis que son solo ligeramente superiores a las dosis analgésicas. Por lo tanto, sería deseable proporcionar moduladores de NMDA novedosos que carezcan de efectos secundarios no deseables o que produzcan efectos secundarios más leves y/o en menor número.

35 Los receptores de NMDA son ensamblajes heteroméricos de subunidades, de las cuales se han clonado las dos familias de subunidades principales NR1 y NR2. Sin querer ceñirse a ninguna teoría, generalmente se cree que los diversos receptores de NMDA funcionales del sistema nervioso central de mamíferos ("SNC") están formados únicamente por combinaciones de subunidades NR1 y NR2, que expresan respectivamente sitios de reconocimiento de glicina y glutamato. La familia de subunidades NR2 se divide a su vez en cuatro tipos de subunidades individuales: NR2A, NR2B, NR2C y NR2D. Ishii, T., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268:2836-2843 (1993) y Laurie, D.J., *et al.*, *Mol. Brain Res.*, 51:23-32 (1997) describen como varias combinaciones resultantes producen varios receptores de NMDA que difieren en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas tales como las propiedades de activación de canales, sensibilidad al magnesio, perfil farmacológico, así como distribución anatómica.

El documento WO 00/59504 se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico asociado con una función dopaminérgica alterada que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o (II) como se divulga en ella a un paciente que lo necesite.

50 El documento Kulagowski *Exp. Opin. Ther. Patents* 1995, 5, 1061-1075 se refiere a antagonistas de NMDA y el documento Alosnso *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 755-763 así como Meijer *Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 471-480 divulgan inhibidores de GSK3.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre

- 55 (a) *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina,
 (b) *N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 (c) *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,

- 5 (d) *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 (e) *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)triptamina,
 (f) *N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 (g) *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 (h) *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 (i) *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina,
 (j) *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina,
 (k) *N*-(3,4-dicianofenil)triptamina,
 (l) *N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina.

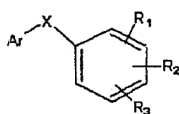
10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que contiene como una sustancia activa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 asociado con uno o más diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, dicha formulación farmacéutica está caracterizada por al menos una de las siguientes características:

- 15 (i) está adaptada para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar, intranasal, tópica o transdérmica;
 (ii) está en una forma farmacéutica unitaria, comprendiendo cada dosificación unitaria una cantidad de dicho miembro o miembros que está comprendida en el intervalo de 0.001-100 mg/kg de peso corporal;
 20 (iii) está en una formulación de liberación controlada, donde dicho miembro o miembros se liberan con una velocidad controlada predeterminada.

En una realización preferida dicha formulación farmacéutica es adecuada para la administración oral y cada dosificación unitaria comprende entre 0.5 mg y 50 mg. En otra realización preferida dicha formulación farmacéutica es adecuada para la administración parenteral o transdérmica y cada dosificación unitaria comprende entre 0.1 mg y 50 mg.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una formulación de la invención tal como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada a partir del grupo constituido por un traumatismo o trastorno del SNC, enfermedad neurodegenerativa, ansiedad, enfermedad psiquiátrica, dolor, enfermedades neoplásicas, migraña, diabetes, leucopenia, síndrome de Down,
 30 distrofia miotónica, enfermedad inflamatoria y accidentes cerebrovasculares. Preferentemente, dicho compuesto, sal o formulación se utiliza combinado con un neuroléptico, timoléptico, ansiolítico, tranquilizante, analgésico, estabilizante del estado de ánimo, fármaco contra el Parkinson, fármaco contra el Alzheimer o fármaco contra la diabetes conocido.

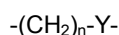
En la presente se divulgan compuestos y sus sales que tienen la fórmula (I):



35 donde

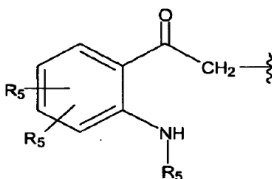
40 cada R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, carboxi, nitro, (alquil C₁-C₄)sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁-C₄) aminosulfonilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, NR'R'', arilo, aril-(alquilo C₁₋₄) o aril-(alcoxi C₁₋₄), y cada uno de los elementos R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁₋₄, o R' = R'' = ClCH₂CH₂ o NR'R'' constituye un anillo heterocíclico saturado que contiene 3-8 miembros anulares;

X es:

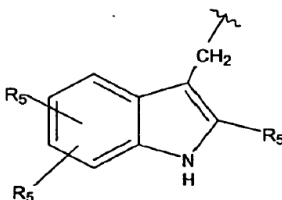


45 donde Y es: >NH, >C=O, >C=S o ninguno; n es 0-4; cualquier carbono de $-(\text{CH}_2)_n-$ puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxi, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁₋₄, OH, NH₂ o acilo,

Ar es un 3-indol:



o un metabolito de tipo kinurenina/kinuramina de este:



5 donde cada R₅ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OH, NR'R'' tal como se han definido anteriormente, nitro, arilo, aril-(alquilo C₁₋₄) o aril-(alcoxi C₁₋₄);

siempre que:

si X es -(CH₂)₂-NH-, Ar es 3-indol, R₁ es 4-metilsulfonilo y R₃ y cada R₅ es hidrógeno, entonces R₂ no puede ser 2-nitro;

10 si X es -(CH₂)₂-NH- no sustituido, Ar es 3-indol, R₁ es 4-nitro y R₃ y cada R₅ es hidrógeno, entonces R₂ no puede ser 2-bromo;

si X es -(CH₂)₂-NH- sustituido o no sustituido y Ar es 3-indol o 2-aminobenzoilo, entonces R₁ y R₂ no pueden ser 2,4-dinitro;

y si X es -(CH₂)₂-NH- no sustituido, Ar es 3-indol y R₅ es 5-metoxi, entonces R₁ y R₂ no pueden ser 2,4-dinitro.

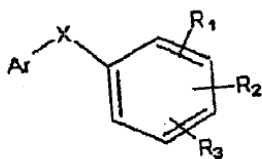
15 En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende al menos un diluyente, conservante, solubilizante, emulsionante, adyuvante y/o portador farmacéuticamente aceptables y al menos un miembro del grupo constituido por los compuestos de la invención tal como se han definido anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20 También se divulga en la presente la administración de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención tal como se han definido anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables de estos, para la prevención o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección biológica que esté mediado por la actividad de GSK3β o actividad del canal de NMDA o asociado con un exceso de actividad de GSK3β o NMDA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

25 Los compuestos de la presente invención se basan en el indol y sus metabolitos. El aminoácido triptófano y otros derivados de indol tales como la melatonina se convierten biológicamente mediante "la ruta de la kinurenina" (Beadle, G.W., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 33:155-8, 1947, remitase a Heidelberger, C., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 179:143, 1949). Más de un 95% de todo el triptófano de la dieta se metaboliza en kinureninas (Wolf, H., *J. Clin. Lab. Invest.*, 136(Supl):1-86, 1974). En los tejidos periféricos, particularmente el hígado, el anillo indólico del triptófano o de la melatonina es modificado bien por la triptófano-dioxigenasa o la indolamina 2,3-dioxigenasa, lo que da como resultado la formación de formilkinurenina o N1-acetil-N2-formil-5-metoxikinuramina (AFMK, por sus siglas en inglés) respectivamente. A continuación, la formilasa convierte rápidamente la formilkinurenina en L-kinurenina que es el compuesto clave en la ruta de la kinurenina (Mehler y Knox, 1950) y la AFMK en N1-acetil-5-metoxikinuramina (AMK, por sus siglas en inglés).

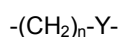
En la presente se divulgan los compuestos que tienen la fórmula (I) y sus sales:



donde

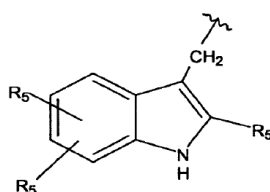
cada uno de los componentes R_1 , R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, carboxi, nitro, (alquil C_{1-4})sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C_{1-4})aminosulfonilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , NR'R'', arilo, aril-(alquilo C_{1-4}) o aril-(alcoxi C_{1-4}) y cada uno de los componentes R' y R'' es independientemente H o alquilo C_{1-4} , o R' = R'' = ClCH₂CH₂, o NR'R'' constituye un anillo heterocíclico saturado que contiene 3-8 miembros anulares;

X es:

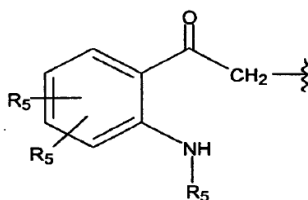


donde Y es: >NH, >C=O, >C=S o ninguno; n es 0-4; cualquier carbono de $-(CH_2)_n-$ puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, NH₂ o acilo,

Ar es un 3-indol:



o un metabolito de tipo kinurenina/kinuramina de este:



donde cada R_5 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OH, NR'R'' tal como se han definido anteriormente, nitro, arilo, aril-(alquilo C_{1-4}) o aril-(alcoxi C_{1-4});

siempre que:

si X es $-(CH_2)_2-NH-$, Ar es 3-indol, R_1 es 4-metilsulfonilo y R_3 y cada R_5 es hidrógeno, entonces R_2 no puede ser 2-nitro;

si X es $-(CH_2)_2-NH-$ no sustituido, Ar es 3-indol, R_1 es 4-nitro y R_3 y cada R_5 es hidrógeno, entonces R_2 no puede ser 2-bromo; y

si X es $-(CH_2)_2-NH-$ sustituido o no sustituido y Ar es 3-indol o 2-aminobenzoílo, entonces R_1 y R_2 no pueden ser 2,4-dinitro;

y si X es $-(CH_2)_2-NH-$ no sustituido, Ar es 3-indol y R_5 es 5-metoxi, entonces R_1 y R_2 no pueden ser 2,4-dinitro.

Los compuestos preferidos comprendidos en la clase genérica de compuestos expuestos anteriormente incluyen *N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)triptamina; *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina; *N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina; *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina, *N*-(3,4-dicianofenil)triptamina y *N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina.

Los compuestos particularmente preferidos incluyen *N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina; y *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina.

En otro aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende al menos un diluyente, conservante, solubilizante, emulsionante, adyuvante y/o portador farmacéuticamente aceptables, y al menos un miembro del grupo constituido por los compuestos de la invención tal como se han definido anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención está caracterizada preferentemente por al menos una de

las siguientes características:

- (i) está adaptada para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, tópica, intrapulmonar (p. ej., por inhalación), intranasal o transdérmica;
- (ii) está en una forma farmacéutica unitaria, comprendiendo cada dosificación unitaria una cantidad de al menos un compuesto de la invención que está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.001 - aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal;
- (iii) está en una formulación de liberación controlada, donde al menos un compuesto de la invención se libera con una velocidad controlada predeterminada.

La cantidad de un compuesto de la invención útil para tratar una enfermedad o trastorno puede variar según la naturaleza y la gravedad de la afección que se vaya a tratar, el método concreto de administración seleccionado, la frecuencia de administración, la edad, sexo, peso y condición general del paciente y otros factores evidentes para los expertos en la técnica. Generalmente, si la dosificación unitaria se va a administrar por vía oral, una dosis comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg – aproximadamente 50 mg/kg diariamente, preferentemente comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg – aproximadamente 10 mg/kg, es eficaz. Una dosificación más preferida para la administración oral está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.5 – aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Si el compuesto se va a administrar por vía parenteral o transdérmica, generalmente es deseable una dosificación unitaria comprendida en el intervalo de aproximadamente 0.005 – aproximadamente 15 mg/kg.

Para la administración oral, las formulaciones farmacéuticas se pueden utilizar como, p. ej., comprimidos, comprimidos que se desintegran oralmente, cápsulas, emulsiones, soluciones, jarabes o suspensiones. Para la administración parenteral, las formulaciones pueden utilizarse como ampollas, o de otro modo como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos. La necesidad de agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión tendrá en cuenta, por supuesto, las propiedades de solubilidad de los compuestos activos, en los vehículos que se utilizan en las realizaciones concretas. Las formulaciones además pueden contener conservantes y antioxidantes fisiológicamente compatibles. En las formulaciones para aplicación tópica, p. ej., cremas, lociones o pastas, el principio activo se puede mezclar con excipientes oleaginosos o emulsionantes convencionales.

Las formulaciones farmacéuticas también se pueden utilizar como supositorios con las bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Como alternativa, las formulaciones pueden estar disponibles en una forma de liberación mantenida, que liberará la composición activa en el cuerpo lentamente a lo largo de un periodo temporal preseleccionado.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar utilizando sistemas de suministro transbucal, intranasal, intrapulmonar o transdérmico convencionales.

Los compuestos de la invención o sus sales se pueden administrar combinados con otros agentes terapéuticos, especialmente compuestos que actúan como ansiolíticos, tranquilizantes, analgésicos, estabilizantes del estado de ánimo, agentes contra el Parkinson (fármacos dopaminérgicos y no dopaminérgicos), fármacos contra el Alzheimer o agentes antidiabéticos.

El término “combinado” tal como se emplea en la presente se pretende que se refiera tanto a que los compuestos de la invención se combinan físicamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales como a que se administran en formas físicas separadas pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para que ambos actúen en el cuerpo dentro de un periodo temporal dado. Los ejemplos de ansiolíticos adecuados que se pueden administrar combinados con los compuestos de la invención incluyen flunitrazepam, diazepam y alprazolam; los tranquilizantes adecuados incluyen clonazepam, zolpidem, trazodone y melatonina; los analgésicos adecuados incluyen aspirina, ibuprofeno y diclofenaco; los estabilizantes del estado de ánimo adecuados incluyen litio, valproato de sodio y carbamazepina; los agentes contra el Parkinson adecuados incluyen levodopa/carbidopa, cabergolina, pergolida, pramipexol, ropinirol, entacapona (inhibidor de la COMT), selegilina y rasagilina (inhibidores de la MAO-B); y los agentes antidiabéticos adecuados incluyen la metformina, acarbose y glipizida. Estos agentes terapéuticos conocidos se pueden combinar físicamente con los compuestos de la presente invención o administrar combinados con los compuestos de presente invención pero en una forma física separada.

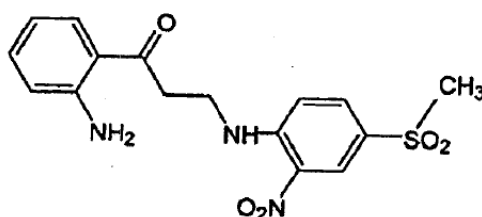
Los compuestos de la invención y sus sales se administran para inhibir la actividad de GSK3 β o la actividad del canal de NMDA en animales o seres humanos. Más concretamente, los compuestos se pueden administrar para prevenir o tratar enfermedades, trastornos o afecciones que están mediados por la actividad de GSK3 β o la actividad del canal de NMDA o asociados con un exceso de actividad de GSK3 β o de actividad del canal de NMDA. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los trastornos del sistema nervioso central (SNC) y los traumatismos y enfermedades neurodegenerativas, tales como el trastorno bipolar (concretamente el trastorno maniaco-depresivo), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, FTDP-17 (demencia frontotemporal asociada con la enfermedad de Parkinson), degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann Pick de tipo C, demencia pugilística, demencia solo con ovillos

neurofibrilares, demencia con ovillos neurofibrilares y calcificación, el complejo parkinsonismo-demencia de Guam, demencia relacionada con el SIDA, parkinsonismo posencefálico, enfermedades priónicas con ovillos neurofibrilares, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración del lóbulo frontal (FLD), enfermedad argirofílica granulosa, panencefalitis esclerotizante subaguda (SSPE) (complicación tardía de infecciones víricas en el sistema nervioso central), daño neuronal y esquizofrenia; diabetes; leucopenia; síndrome de Down; distrofia miotónica; enfermedades inflamatorias; cáncer y otros trastornos proliferativos; trastornos dermatológicos tales como la calvicie; cáncer; dolor, incluido el dolor neuropático y dolor crónico; migrañas, enfermedades psiquiátricas, tales como la depresión; ansiedad; y accidentes cerebrovasculares.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos (incluidos los ejemplos de referencia) que se proporcionan únicamente a efectos ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Ejemplo 1

2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-metilsulfonilfeniletilamina



Procedimiento general para la síntesis de 2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-metilsulfonilfeniletilamina

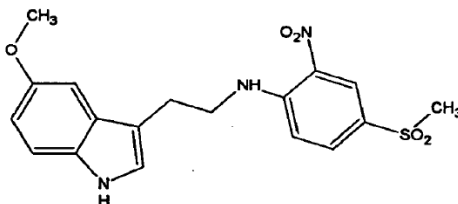
En un matraz de fondo redondo con tres bocas de 100 mL mantenido en una atmósfera de argón se disolvieron 250 mg (1.14 mmol, 1 eq) de metil-4-fluoro-3-nitrobenzenosulfona en 20 mL de etanol. A continuación se añadieron con agitación magnética 371 mg (1 eq) de dibromhidrato de kinuramina en una porción. Tras 15 minutos se añadieron 326 mg (3 eq) de Na_2CO_3 a la reacción

Se siguió la evolución de la reacción por HPLC-MS que, tras 6 horas, mostró una conversión completa. A continuación se recogió el precipitado amarillo por filtración, se lavó con agua y EtOH frío y a continuación se secó al vacío a 40 °C.

Se recuperó el producto deseado como un sólido amarillo (300 mg). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 3.20 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.38 (t a, $J = 6.8$ Hz, 2H, NHCH_2CH_2), 3.77-3.81 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 6.51-6.55 (m, 1H, H aromático), 6.76 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H, H aromático), 7.22-7.27 (m, 3H, 1 H aromático + NH_2), 7.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H aromático), 7.76 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H, H aromático), 7.92 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H, H aromático), 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H aromático), 8.72 (t a, $J = 5.9$ Hz, 1H, NHCH_2CH_2).

Ejemplo 2

N-(4-metilsulfonil-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina



Procedimiento general para la síntesis de N-(4-metilsulfonil-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina

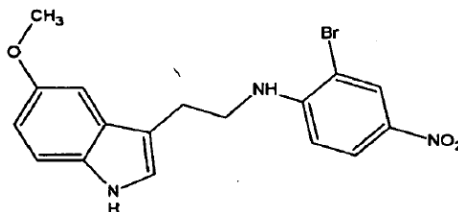
En un matraz de fondo redondo con tres bocas de 100 mL mantenido en atmósfera de argón se disolvieron 483 mg (2.20 mmol, 1 eq) de metil-4-fluoro-3-nitrobenzenosulfona en 40 mL de etanol. A continuación se añadieron con agitación magnética 500 mg (1 eq) de clorhidrato de 5-metoxitriptamina en una porción. Tras 15 minutos se añadieron 466 mg (2 eq) de Na_2CO_3 a la reacción. La reacción se calentó a 50 °C utilizando un baño de aceite. Se siguió la evolución de la reacción por HPLC-MS que, tras 3 horas, mostró una conversión completa. Se recogió el precipitado naranja por filtración, se lavó con agua y EtOH frío y a continuación se secó al vacío a 40 °C. Se

recuperó el producto deseado como un sólido naranja (350 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, NHCH₂CH₂), 3.20 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.71-3.75 (m, 5H, OCH₃ + NHCH₂CH₂), 6.71 (dd, *J*₁ = 2.6 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H aromático), 7.22-7.24 (m, 2H, H aromático), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H aromático), 7.89 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H, H aromático), 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H aromático), 8.64 (t a, *J* = 5.7 Hz, 1H, NHCH₂CH₂), 10.73 (s a, 1H, NH).

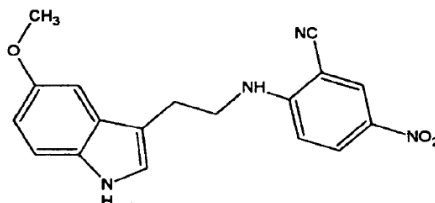
Ejemplo 3

N-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina



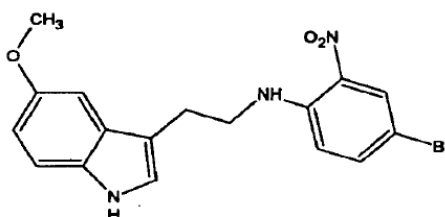
Ejemplo 4

10 *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina



Ejemplo 5

N-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina



15 Procedimiento general para la síntesis de *N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina y *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina

Se hizo reaccionar 1 equivalente de 1-fluoro-2R₁-4R₂-benceno en etanol, a temperatura ambiente, con 1 equivalente de 5-metoxitriptamina, para proporcionar el producto deseado, tal como sigue:

20 (*N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina): R₁=Br, R₂=NO₂; tiempo de reacción 3 h; rendimiento referido al producto cromatografiado: 70%

(*N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina): R₁=NO₂, R₂=Br; tiempo de reacción 3 h; rendimiento referido al producto aislado (recogido por filtración): 50%

(*N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina): R₁=CN, R₂=NO₂; tiempo de reacción 3 h; rendimiento referido al producto aislado (recogido por filtración): 50%

25 Espectros de RMN de los compuestos *N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-

metoxitriptamina y *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina***N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina**

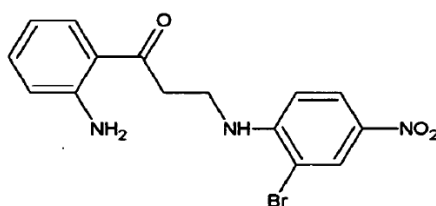
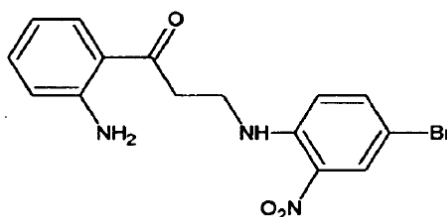
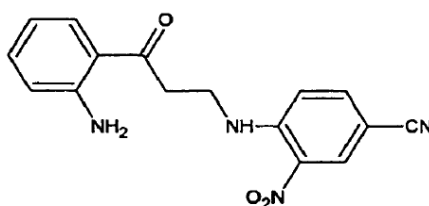
5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 3.54-3.59 (m, 2H, CH₂-NH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.62 (t a, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH₂-NH), 6.70 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H, H aromático), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H aromático), 7.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H aromático), 7.18-7.22 (m, 2H, H aromático), 8.04 (dd, *J*₁ = 2.2 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H, H aromático), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H aromático), 10.69 (s a, 1H, NH).

***N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina**

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.01 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂), 3.59-3.64 (m, 2H, CH₂-NH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (dd, *J*₁ = 2.8 Hz, *J*₂ = 8.7 Hz, 1H, H aromático), 7.03-7.07 (m, 2H, H aromático), 7.19-7.22 (m, 2H, H aromático), 7.60 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H, H aromático), 8.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H aromático), 8.20 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂-NH), 10.71 (s a, 1H, NH).

***N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina**

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 2.97 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 3.58-3.63 (m, 2H, CH₂-NH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.71 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H aromático), 7.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H aromático), 7.17-7.23 (m, 2H, H aromático), 7.59 (t a, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂-NH), 8.15 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H, H aromático), 8.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H aromático), 10.70 (s a, 1H, NH).

Ejemplo 6**2-(2-aminobenzoil)-*N*-2-bromo-4-nitrofeniletilamina****Ejemplo 7****2-(2-aminobenzoil)-*N*-2-nitro-4-bromofeniletilamina****Ejemplo 8****2-(2-aminobenzoil)-*N*-2-nitro-4-cianofeniletilamina**

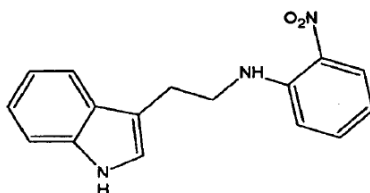
25

Procedimiento general para la síntesis de 2-(2-aminobenzoil)-*N*-2-bromo-4-nitrofeniletilamina, 2-(2-

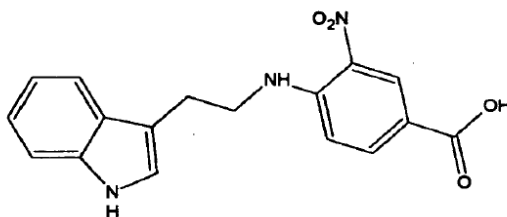
aminobenzoil)-N-2-nitro-4-bromofeniletilamina y 2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-cianofeniletilamina

Se disolvieron 3 x 125 mg (3 x 1 eq) de dibromhidrato de kinuramina en una atmósfera de argón en 3 x 1 mL de etanol absoluto en tres matraces diferentes en un sintetizador en paralelo Carousel. También se añadió trietilamina (3 x 0.1 mL, 3 x 2 eq) en cada matraz. A continuación se añadieron 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (85 mg, 1 eq), 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (85 mg, 1 eq) y 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (65 mg, 1 eq) respectivamente en uno de los tres matraces en paralelo (A, B y C) y se permitió que las mezclas obtenidas reaccionaran a temperatura ambiente con agitación magnética. Se siguió la evolución de las reacciones por TLC (diclorometano como eluyente). Tras 16 horas todas las reacciones A, B y C finalizaron. A continuación se concentraron las tres mezclas de reacción a presión reducida y los residuos resultantes se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (aprox. 10 gramos) utilizando diclorometano como eluyente.

Se obtuvo 2-(2-aminobenzoil)-N-2-bromo-4-nitrofeniletilamina como un sólido amarillo con un 30% de rendimiento, se recogió 2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-bromofeniletilamina como un sólido naranja con un 40% de rendimiento y se aisló 2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-cianofeniletilamina como un sólido amarillo con un 40% de rendimiento.

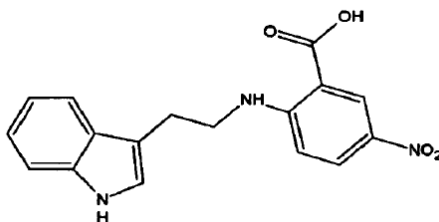
Ejemplo 9**15 N-(2-nitrofenil)triptamina:****Procedimiento:**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocaron DMF (1 eq), triptamina (1 eq) y 2-nitrofluorobenceno (1 eq) y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (1.1 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 horas. Se monitorizó por TLC. Se vertió la mezcla de reacción en agua/hielo y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en metanol. El rendimiento fue de un 60%. **RMN:** (CDCl₃) δ 3.2 (t, 2H, CH₂), 3.6 (t, 2H, CH₂NH), 6.6 (t, 1H, 4'-H), 6.8 (d, 1H, 7-H), 7.1-7.3 (m, 3H, 2-H, 5-H, 6-H), 7.4 (m, 2H, 4-H, 6'-H), 7.6 (d, 1H, 5' -H) 8.1 (m, 3H, 3' -H, 2XNH).

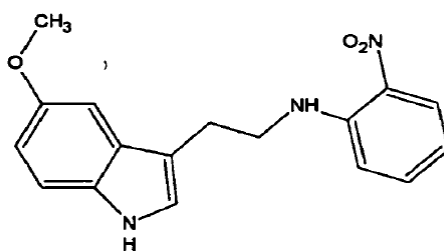
25 Ejemplo 10**N-(4-carboxi-2-nitrofenil)triptamina****Procedimiento:**

Se añadieron DMF (10 eq), triptamina (1 eq) y 4-carboxi-2-nitrofluorobenceno (1 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (2.5 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h. Se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo, se neutralizó con ácido acético hasta pH=5 y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en tolueno. El rendimiento fue de un 50%.

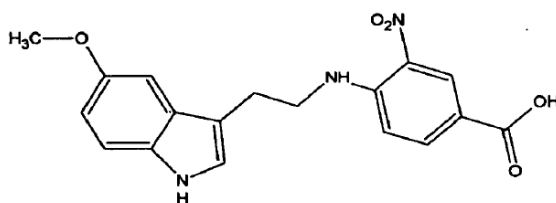
RMN: (CDCl₃) δ 3.3 (t, 2H, CH₂), 3.5 (t, 2H, CH₂NH), 6.8 (d, 1H, 6'-H), 7.2 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.4 (d, 1H, 7-H), 7.6 (d, 1H, 4-H), 8.0 (d, 1H, 5'-H), 8.4 (s a, 1H, NH), 8.6 (s, 1H, NH), 8.8 (s, 1H, 3'-H).

Ejemplo 11*N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina**Procedimiento:**

- 5 Se añadieron DMF (10 eq), triptamina (1 eq) y 2-carboxi-4-nitrofluorobenceno (1 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (2.5 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h. Se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo, se neutralizó con ácido acético hasta pH=5 y se agitó durante 15 minutos. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en tolueno. El rendimiento fue de un 50%.
- 10 **RMN:** (CDCl₃) δ 3.1 (t, 2H, CH₂), 3.6 (t, 2H, CH₂NH), 6.7-7.0 (d, 1H, 5'-H), 7.0 (m, 3H, 2-H, 5-H, 6-H), 7.4 (d, 1H, 7-H), 7.5 (d, 1H, 4-H), 8.1 (d, 1H, 4'-H), 8.8 (d, 1H, 3'-H), 8.9 (s, 1H, NH), 10.4 (s, 1H, NH).

Ejemplo 12*N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina:**Procedimiento:**

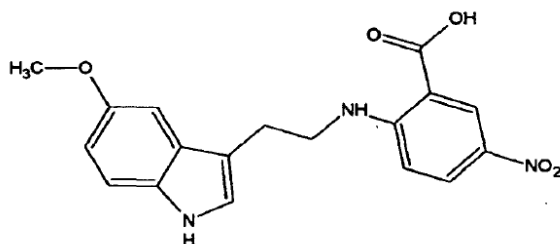
- 15 Se añadieron DMF (10 eq), 5-metoxitriptamina (1 eq) y 2-nitrofluorobenceno (1 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (1.1 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h. Se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en metanol. El rendimiento fue de un 60%.
- 20 **RMN:** (CDCl₃) δ 3.2 (t, 2H, CH₂), 3.6 (t, 2H, CH₂NH), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 6.6 (t, 1H, 4'-H), 6.8 (d, 2H, 6-H, 7-H), 7.0 (d, 1H, 4-H), 7.1 (s, 1H, 2-H), 7.3 (d, 1H, 6'-H), 7.9 (s, 1H, NH), 8.2 (m, 2H, 3'-H, NH).

Ejemplo 1325 *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina

Procedimiento:

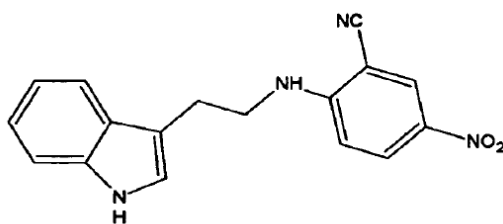
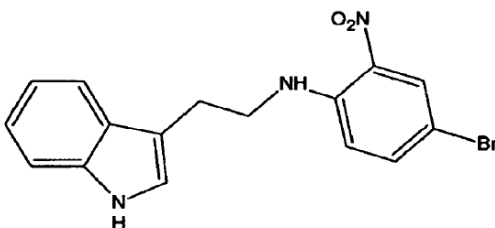
Se añadieron DMF (10 eq), 5-metoxitriptamina (1 eq) y 4-carboxi-2-nitrofluorobenceno (1 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (2.5 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h. Se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo, se neutralizó con ácido acético hasta pH=5 y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en tolueno. El rendimiento fue de un 40%.

RMN: (CDCl₃) δ 3.5 (m, 4H, 2xCH₂), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 6.7 7 (d, 1H, 6'-H), 6.9 (s a, 1H, 7-H), 6.95 (s, 1H, 2H), 7.1 (s, 1H, 4-H), 7.3 (d, 1H, 5'-H), 8.0 (s a, 1H, 6-H), 8.4 (s a, 1H, 3'-H), 8.8 (s, 1H, NH), 10.4 (s, 1H, NH).

Ejemplo 1410 **N-(2-carboxi-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina****Procedimiento:**

Se añadieron DMF (10 eq), 5-metoxitriptamina (1 eq) y 2-carboxi-4-nitrofluorobenceno (1 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se agitaron durante 10 min. A continuación se añadió carbonato de potasio (2.5 eq) a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 h. Se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se vertió sobre agua/hielo, se neutralizó con ácido acético hasta pH=5 y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua. Se cristalizó el material crudo en tolueno. El rendimiento fue de un 40%.

RMN: (CDCl₃) δ 3.1 (t, 2H, CH₂), 3.6 (t, 2H, NH), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 6.6 (m, 2H, 4-H, 5'-H), 6.7 (m, 5H, Ar-H), 8.1 (d, 1H, 5-H), 8.7 (d, 1H, 3'-H), 8.9 (s a, 1H, NH), 10.5 (s, 1H, NH).

Ejemplo 1520 **N-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina****Ejemplo 16**25 **N-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina**

Procedimiento general para la síntesis de *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina y *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina

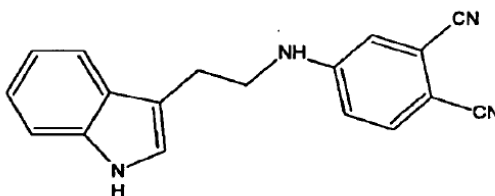
Se disolvieron 2 x 500 mg (2 x 1 eq) de triptamina en una atmósfera de argón en 2 x 2 mL de etanol absoluto en tres matraces diferentes de un sintetizador en paralelo Carousel. Se añadieron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (690 mg, 1 eq) y 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (520 mg, 1 eq), respectivamente, en uno de los dos matraces en paralelo (A y B) y se permitió que las mezclas obtenidas reaccionaran a temperatura ambiente con agitación magnética. Se siguió la evolución de las reacciones por TLC (diclorometano como eluyente). Las reacciones A y B finalizaron tras 8 y 2 horas, respectivamente. A continuación se diluyeron las dos mezclas con aprox. 15 mL de éter dietílico, se recogieron los precipitados resultantes por filtración y se lavaron con más Et₂O. Los análisis por TLC mostraron en todos los precipitados trazas residuales de los materiales de partida, por lo tanto cada mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (aprox. 20 gramos). Se utilizó una mezcla de éter de petróleo/diclorometano (8:2) hasta que se eluyeron los derivados nitroaromáticos de partida; posteriormente, se eluyeron los productos objetivo utilizando diclorometano. Se recogió *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina como un sólido rojo con un 55% de rendimiento y finalmente se obtuvo *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina como un sólido amarillo con un 40% de rendimiento.

Espectros de RMN de los compuestos *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina y *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina***N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina**

¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.07 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, CH₂), 3.62-3.68 (m, 2H, CH₂-NH), 6.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H aromático), 7.06-7.10 (m, 2H, H aromático), 7.26 (s a, 1H, H aromático), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H aromático), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H aromático), 7.62 (dd, *J*₁ = 2.2 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 8.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H aromático), 8.20 (t a, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH₂-NH), 10.87 (s a, 1H, NH).

***N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina**

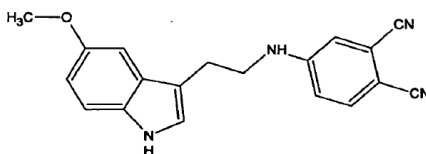
¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.01 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 3.59-3.64 (m, 2H, CH₂-NH), 6.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H aromático), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H aromático), 7.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H aromático), 7.21 (s a, 1H, H aromático), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H aromático), 7.55-7.60 (m, 2H, H aromático + CH₂-NH), 8.15 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, 1H, H aromático), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H aromático), 10.85 (s a, 1H, NH).

Ejemplo 17***N*-(3,4-dicianofenil)triptamina****Procedimiento general para la síntesis de *N*-(3,4-dicianofenil)triptamina**

En atmósfera de argón, se cargó un matraz de fondo redondo con tres bocas de 100 mL con triptamina (1.10 g, 1 eq) disuelta en EtOH (12 mL). A continuación se añadió 4-fluoroftalonalonitrilo (1.00 g, 1 eq) a la solución en una porción. Se permitió que la mezcla resultante reaccionara con agitación magnética durante 25 h a temperatura ambiente. Se siguió la evolución de la reacción por TLC y HPLC-MS. A continuación se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria y el producto crudo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se recuperó el producto como un sólido blancuzco (880 mg, rendimiento de un 35%).

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 3.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.51-3.56 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 4.54 (t a, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 6.69 (dd, *J*₁ = 2.3 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H, H aromático), 6.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H aromático), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H aromático), 7.14-7.18 (m, 1H, H aromático), 7.23-7.27 (m, 1H, H aromático), 7.41 (d a, *J* = 8.1 Hz, 1H, H aromático), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.57 (d a, *J* = 8.1 Hz, 1H, H aromático), 8.08 (s a, 1H, NH).

Ejemplo 18***N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina**



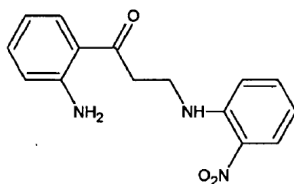
Procedimiento general para la síntesis de *N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina

En atmósfera de argón, se cargó un matraz de fondo redondo con tres bocas de 100 mL con 5-metoxitriptamina (1.33 g, 1 eq) disuelta en EtOH caliente (20 mL). A continuación se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se añadió 4-fluoroftalalónitrilo (1.00 g, 1 eq) en una porción. Se permitió que la mezcla resultante reaccionara con agitación magnética durante 20 h a temperatura ambiente. Se siguió la evolución de la reacción por TLC y HPLC-MS. A continuación se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria y el producto crudo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se recuperó el producto como un sólido blanco (490 mg, rendimiento de un 22%).

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.50-3.54 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.55 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 6.69 (dd, *J*₁ = 2.3 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 6.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H aromático), 6.90 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 6.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H aromático), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H aromático), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H aromático), 7.97 (s, 1H, NH).

Ejemplo 19

2-(2-aminobenzoil)-*N*-2-nitrofeniletilamina



Se hicieron reaccionar 2 mL de 2-nitrofluorobenceno en 20 mL de DMF, a temperatura ambiente, con 5 g de kinuramina y 3 g de carbonato de potasio, para proporcionar el producto deseado; el tiempo de reacción fue de 2 h. La mezcla de reacción se colocó en 250 mL de agua y se agitó. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL), la fase de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (50 mL), se secó con sulfato de sodio y se eliminó el disolvente por destilación. Se purificó el material crudo mediante cromatografía en columna, que se llevó a cabo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:9).

El rendimiento referido fue de 500 mg.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500MHz) δ 3.35 (t, 2H, NHCH₂CH₂, *J*=6.6Hz), 3.69 (c, 2H, NHCH₂CH₂, *J*=6.4Hz), 6.52 (t, 1H, aromático, *J*=7.6Hz), 6.68 (t, 1H, aromático, *J*=7.8Hz), 6.75 (d, 1H, aromático, *J*=8.3Hz), 7.13 (d, 1H, aromático, *J*=8.7Hz), 7.23 (m, 3H, 1 H aromático + NH₂), 7.55 (t, 1H, aromático, *J*=7.8Hz), 7.77 (d, 1H, aromático, *J*=8.1Hz), 8.06 (d, 1H, aromático, *J*=8.7Hz), 8.23 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J*=5.6Hz).

ESTUDIO BIOLÓGICO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Experimento 1:

Evaluación de la actividad de GSK3β:

Se evaluaron los compuestos para determinar la inhibición frente a GSK3β purificada. Se expresó GSK3β en células Sf9 de insectos y se purificó a partir de ellas. Se sometieron a ensayo los compuestos (10 μM); siguiendo una dilución 1/100 de la enzima en BSA 1 mg/mL, DTT 10 mM, con 5 μL del péptido GS-2, 40 μM, como sustrato, en un tampón en presencia de [γ-³²P]ATP 15 μM (3000 Ci/mmol; 1 mCi/mL) en un volumen final de 30 μL. Tras una incubación de 30 min a 30 °C, se colocaron alícuotas de 25 μL del sobrenadante sobre porciones de 2.5 x 3 cm de papel de fosfo celulosa Whatman P81 y, 20 s más tarde, se lavaron los filtros cinco veces (durante al menos 5 min cada vez) en una solución de 10 mL de ácido fosfórico/litro de agua. Los filtros húmedos se recontaron en presencia de 1 mL de fluido de centelleo. La Tabla 1 presenta la inhibición de la actividad de GSK3β por parte de los compuestos de la presente solicitud de patente.

Tabla 1

Sustancia estudiada	Inhibición de la actividad de GSK3 β CI ₅₀
N-(2-nitrofenil)triptamina	9.9 μ M
N-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina	12.7 μ M
N-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	14.1 μ M
N-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina	14.2 μ M
N-(3,4-dicianofenil)triptamina	14.8 μ M
N-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina	16.8 μ M
2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitrofeniletilamina	18.5 μ M
N-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	21.7 μ M
2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-cianofeniletilamina	29.3 μ M

5 Este experimento reveló que N-(2-nitrofenil)triptamina, N-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina, N-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, N-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina, N-(3,4-dicianofenil)triptamina, N-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina, N-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina y 2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-cianofeniletilamina tienen una actividad inhibitoria significativa sobre la actividad de GSK3 β .

Experimento 2:

Evaluación de la actividad antiparkinsoniana utilizando ratones tratados con MPTP con/sin una dosis subumbral de L-dopa

10 *Animales:* se utilizaron ratones machos de seis meses de edad C57 BL/6, que pesaban 22-25 g. Tras su llegada al laboratorio, se permitió que los ratones se aclimataran durante 2 semanas en una habitación con una temperatura controlada (21 ± 1 °C) y un programa constante luz-oscuridad (12 h encendidas/12 h apagadas, luces encendidas entre las 06:00 y las 18:00 h). En todo momento se mantuvo un libre acceso al alimento y agua. Se distribuyeron en grupos de 12 animales y se estudiaron únicamente durante las horas de luz (08:00 – 15:00 h). Todos los estudios se llevaron a cabo en una habitación iluminada normalmente. Cada cámara de estudio (es decir, la jaula de estudio de la actividad) se colocó en una caja de madera insonorizada con paredes de 12 cm de espesor y paneles frontales que tenían una iluminación atenuada.

20 *Medidas conductuales y aparatos:* Se utilizó un dispositivo automático, que consistía en jaulas de estudio para roedores macrolon (40 x 25 x 15 cm), cada una colocada dentro de dos series de rayos infrarrojos (con dos alturas diferentes, una baja y una alta, 2 y 8 cm respectivamente, sobre la superficie del serrín de madera, 1 cm de profundidad), para medir la actividad motora espontánea y/o inducida por el fármaco 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP, por sus siglas en inglés) y de los ratones de control. Se midieron los siguientes parámetros: se midió la LOCOMOCIÓN mediante el haz inferior de rayos infrarrojos. Se registró el recuento únicamente cuando el ratón en el plano horizontal deambulaba por la caja de estudio. Se registró la CAPACIDAD DE ERGUIRSE a lo largo del tiempo cuando al menos un rayo del nivel superior se vio interrumpido, es decir, el valor numérico del recuento registrado fue proporcional a la cantidad de tiempo empleada en erguirse. Se midió la ACTIVIDAD TOTAL mediante un sensor (un elemento de captación similar a una aguja de un gramófono, montado sobre un brazo con un contrapeso) con el cual la jaula de estudio estuvo en contacto constantemente. El sensor registró todo tipo de vibración recibida desde la jaula de estudio tal como aquella producida por la locomoción y la capacidad de erguirse así como la agitación, temblores, arañazos y acicalado.

35 *Medidas conductuales (locomoción, capacidad de erguirse y actividad total):* Doce días después de las inyecciones de MPTP (2 x 40 mg/kg, s.c., intervalo de 24 h), a los ratones se les administró por vía oral 3 mg/kg de los diferentes compuestos o el vehículo (0.1% de Tween-80 en metilcelulosa al 1%) e inmediatamente después se colocaron en las cámaras de estudio de la actividad y se monitorizaron su comportamientos motores durante 60 min. Después de 60 min, se inyectó a los ratones 5 mg/kg de L-dopa (s.c.) y a continuación se colocaron de nuevo en la cámara de estudio y se mantuvieron las medidas de la actividad durante 300 min. más.

La Tabla 2 presenta el recuento de la locomoción, capacidad de erguirse y actividad total de ratones tratados con MPTP y de control a los que se administraron las sustancias de estudio o el vehículo administrados con una dosis subumbral de L-dopa.

Tabla 2

TRATAMIENTO	LOCOMOCIÓN	CAPACIDAD DE ERGUIRSE	ACTIVIDAD TOTAL
Vehículo	100%	100%	100%
MPTP + vehículo	16%	25%	46%
MPTP +N-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	16%	24%	46%
MPTP +2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitrofeniletilamina	17.6%	25%	45%
MPTP +N-(2-carboxi-4-nitrofenil)-triptamina	16%	25%	45%
MPTP +N-(3,4-dicianofenil)-triptamina	18%	25%	47%
MPTP +N-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina	19%	27%	48%
MPTP +2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-cianofeniletilamina	17%	29%	46%
MPTP +N-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	22%	30%	46%
MPTP+ N-(4-metilsulfonyl-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	41%	74%	70%
MPTP +N-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	44%	90%	73%
MPTP +N-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina	52%	98%	73%
MPTP+2-(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-metilsulfonylfeniletilamina	54%	100%	72%
MPTP +N-(2-nitrofenil)triptamina	53%	100%	90%

5 2(2-aminobenzoil)-N-2-nitro-4-metilsulfonylfeniletilamina, N-(4-metilsulfonyl-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, N-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, N-(2-nitrofenil)triptamina y N-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina (3mg/kg) revirtieron significativamente los déficits motores de los ratones tratados con MPTP cuando se combinaron con una dosis subumbral (inactiva) de L-dopa.

Experimento 3:

Caracterización electrofisiológica de las corrientes activadas por NMDA en neuronas del hipocampo de rata recién aisladas.

10 *Aislamiento de neuronas del hipocampo:* Se decapitaron ratas Wistar (12-14 días) sin anestesia y se retiró el hipocampo. Se cortó manualmente en rebanadas (0.2 – 0.4 mm) en una solución que contenía (mM): NaCl 150; KCl 5; NaH₂PO₄ 1.25; CaCl₂ 2; MgCl₂ 2; NaHCO₃ 26; glucosa 20. Se preincubaron las rebanadas en esta solución durante 30 min. a temperatura ambiente. El tratamiento enzimático se desarrolló en la misma solución con una concentración de Ca²⁺ inferior (0.5 mM) que contenía 0.4 mg/mL de proteasa procedente de *Aspergillus oryzae*. La incubación en la solución enzimática se desarrolló a 32 °C dentro de un intervalo de 10 min. Las rebanadas se mantuvieron posteriormente en una solución exenta de enzimas que contenía una concentración de Ca²⁺ normal y se utilizó dentro de un intervalo de 6-8 h para obtener neuronas aisladas. A lo largo de la totalidad del procedimiento, las soluciones se saturaron continuamente con una mezcla gaseosa con un 95% de O₂ y un 5% de CO₂ para mantener un pH de 7.4. Para la disociación celular la rebanada se transfirió a la solución extracelular que contenía 15 20 (mM): NaCl 150; KCl 5; CaCl₂ 2; ácido *n*-2-hidroxiethylpiperazino-*n*'-2-etanosulfónico (Hepes) 10; se ajustó el pH con NaOH a 7.4. Se aislaron células únicas de las zonas CA y CA3 de las rebanadas de hipocampo por el método de la vibrodisección. Estas tuvieron un diámetro de 10-15 µm y conservaban una pequeña parte del árbol dendrítico.

Tras el aislamiento, normalmente fueron adecuadas para el registro durante 1-2 h.

Soluciones salinas y compuestos químicos: El contenido de la solución extracelular fue tal como sigue (en mM): NaCl 130, KCl 5, CaCl₂ 2, ácido *n*-2-hidroxiethylpiperazino-*n'*-2-etanosulfónico (Hepes) 20; TTX 0.1 μm, glicina 10 μm, 1-aspartato 300 mm; se ajustó el pH con NaOH a 7.4.

- 5 El contenido de la solución intracelular fue tal como sigue (en mM): CsF 110, Tris-HCl 20 (pH = 7.2). Las soluciones de L-aspartato y glicina se prepararon el día del experimento.

Las sustancias de estudio se disolvieron en DMSO.

- 10 *Registro de las corrientes y análisis de los datos:* Se aplicaron las soluciones que contenían los fármacos mediante el método del "pinzamiento de la concentración" rápido utilizando una configuración de "tabla de saltos". Se registraron las corrientes con la técnica del pinzamiento zonal en una configuración de célula entera. Se realizó el registro de las corrientes utilizando un amplificador de pinzamiento zonal EPC-7 L/M.

- 15 Corrientes activadas por NMDA: Se filtraron las corrientes a 3 kHz (filtro tripolar activo Bessel) muestreadas digitalmente con la tasa de 6000 μs por punto de corrientes activadas por NMDA. Se midieron las corrientes transmembrana inducidas por NMDA en presencia de glicina 10 μm y L-aspartato 300 μm en las soluciones de control y de estudio. Se registraron las corrientes con un potencial fijado en -70 mV.

Cálculos: Se obtuvo el promedio de la inhibición de la corriente con 1 μm de la sustancia con al menos 4 células. Se midió el efecto de la sustancia como la relación media I/I_0 donde I fue la corriente con la acción de la sustancia y I_0 fue la corriente en las condiciones de control.

En la Tabla 3 se muestra la acción de las sustancias de estudio 1 μm en corrientes activadas con NMDA.

- 20 Tabla 3

Sustancia estudiada (1 μm)	% de inhibición	
	Corriente del pico	Corriente del estado estacionario
<i>N</i> -(3,4-dicianofenil)triptamina	93.4%	66.4%
<i>N</i> -(2-nitrofenil)triptamina	90.93%	66.83%
<i>N</i> -(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina	76.7%	70.4%
<i>N</i> -(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	89.92%	74.14%
<i>N</i> -(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	78%	77.3%
<i>N</i> -(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	104.2%	78.18%
<i>N</i> -(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina	84.4%	78.4%
<i>N</i> -(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina	83.1%	82.44%
<i>N</i> -(2-nitro-4-bromofenil)triptamina	95.8%	83%
<i>N</i> -(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	91.53%	86.57%
2-(2-aminobenzoil)- <i>N</i> -2-nitro-4-cianofeniletilamina	85.95%	87.24%
<i>N</i> -(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	96.21%	88.21%
2-(2-aminobenzoil)- <i>N</i> -2-nitro-4-bromofeniletilamina	90.85%	88.77%
2-(2-aminobenzoil)- <i>N</i> -2-bromo-4-nitrofeniletilamina	86.23%	90.78%
<i>N</i> -(4-carboxi-2-nitrofenil)triptamina	101.6%	92.84%
<i>N</i> -(2-carboxi-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina	84%	93.6%

- 25 El experimento reveló que *N*-(3,4-dicianofenil)triptamina, *N*-(2-nitrofenil)triptamina, *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina, *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina, *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina y *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina tienen una actividad bloqueadora significativa sobre las corrientes activadas por NMDA.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:
 - (a) *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)triptamina,
 - (b) *N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - 5 (c) *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - (d) *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - (e) *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)triptamina,
 - (f) *N*-(2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - 10 (g) *N*-(4-carboxi-2-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - (h) *N*-(2-carboxi-4-nitrofenil)-5-metoxitriptamina,
 - (i) *N*-(2-ciano-4-nitrofenil)triptamina,
 - (j) *N*-(2-nitro-4-bromofenil)triptamina,
 - (k) *N*-(3,4-dicianofenil)triptamina,
 - (l) *N*-(3,4-dicianofenil)-5-metoxitriptamina.

- 15 2. Una formulación farmacéutica que contiene como una sustancia activa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 asociado con uno o más diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, que se **caracteriza por** al menos una de las siguientes características:
 - 20 (i) está adaptada para la administración oral, rectal, parenteral, transbucal, intrapulmonar, intranasal, tópica o transdérmica;
 - (ii) está en una forma farmacéutica unitaria, comprendiendo cada dosificación unitaria una cantidad de dicho miembro o miembros que está comprendida en el intervalo de 0.001-100 mg/kg de peso corporal;
 - 25 (iii) está en una formulación de liberación controlada, donde dicho miembro o miembros se liberan con una velocidad controlada predeterminada.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, que es adecuada para la administración oral y cada dosificación unitaria comprende entre 0.5 y 50 mg.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, que es adecuada para la administración parenteral o transdérmica y cada dosificación unitaria comprende entre 0.1 y 50 mg.

- 30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada a partir del grupo constituido por un traumatismo o trastorno del SNC, enfermedad neurodegenerativa, ansiedad, enfermedad psiquiátrica, dolor, enfermedades neoplásicas, migraña, diabetes, leucopenia, síndrome de Down, distrofia miotónica, enfermedad inflamatoria y accidentes cerebrovasculares.

- 35 7. El compuesto, sal o formulación para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho compuesto, sal o formulación se utiliza combinado con un neuroléptico, timoléptico, ansiolítico, tranquilizante, analgésico, estabilizante del estado de ánimo, fármaco contra el Parkinson, fármaco contra el Alzheimer o fármaco contra la diabetes conocido.