

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 741**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2021** **PCT/US2021/018534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2021** **WO21168082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2021** **E 21711684 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 4084791**

54 Título: **Triptaminas específicas para la utilización en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo**

30 Prioridad:

18.02.2020 US 202062978075 P

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

24.04.2025

73 Titular/es:

GILGAMESH PHARMACEUTICALS, INC.
(100.00%)
113 University Place Suite 1019
New York, NY 10003, US

72 Inventor/es:

KRUEGEL, ANDREW CARRY y
SPORN, JONATHAN

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 3 014 741 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

Triptaminas específicas para la utilización en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica los derechos y la prioridad de la solicitud provisional de patente US nº 62/978.075, presentada el 18 de febrero de 2020.

10 Antecedentes

La depresión es un problema psicológico habitual y se refiere a un estado mental de bajo estado de ánimo y aversión a la actividad. Entre los diversos síntomas asociados a la depresión se incluyen los sentimientos de ansiedad o tristeza persistentes, los sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo y/o inutilidad, baja energía, inquietud, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en actividades placenteras o pasatiempos, sueño excesivo, comer en exceso, pérdida de apetito, insomnio, pensamientos de suicidio e intentos de suicidio. La presencia, gravedad, frecuencia y duración de los síntomas anteriormente mencionados varía según el caso.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) no consiguen la remisión de sus síntomas, ni siquiera tras múltiples rondas de tratamiento con varias clases conocidas de antidepresivos, incluyendo los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina (SSRI) (Rush et al., 2006). Esta elevada prevalencia de la depresión resistente al tratamiento (TRD) subraya la necesidad de nuevas y más eficaces farmacoterapias para la depresión con diana en nuevos mecanismos y/o poblaciones de pacientes.

Las triptaminas son alcaloides monoamina que contienen un anillo indol y son estructuralmente similares al aminoácido triptófano, del que deriva su nombre.

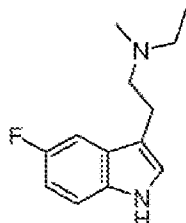
Existe un número significativo de compuestos de triptamina que incluyen compuestos y derivados químicos naturales de estructura similar que pueden presentar o no presentar sustituciones en el anillo. Muchas triptaminas son agonistas del receptor 5HT_{2A} y/o moduladoras de otros receptores de la serotonina, y es conocido que son psicoactivas y que, en muchos casos, provocan alucinaciones prolongadas. Las triptaminas mejor conocidas son los compuestos psicodélicos, incluyendo compuestos derivados de hongos enteogénicos (psilocibina y psilocina), N,N-dimetiltriptamina (DMT), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), bufotenina e ibogaína. Es conocido que estos compuestos presentan efectos significativos sobre el pensamiento, la percepción y el comportamiento. Sin embargo, dichos compuestos se clasifican actualmente como fármacos de Schedule I bajo la Controlled Substances Act debido a su elevado potencial de abuso, ausencia de uso médico aceptado y falta de seguridad establecida. Además, las triptaminas son metabolizadas por varias rutas, que en algunos casos incluyen la monoamina oxidasa, limitando la biodisponibilidad oral de algunos compuestos y resultando en duraciones de acción muy cortas. A la inversa, otras triptaminas presentan duraciones de acción muy largas, lo que hace que su utilización resulte problemática en un contexto de terapia guiada, en la que las sesiones supervisadas de muchas horas de duración resultan costosas para los pacientes e inconvenientes para los profesionales sanitarios.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, sigue existiendo una necesidad de compuestos de triptamina seguros y eficaces que puedan utilizarse fiablemente para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.

El documento WO 2018064465 describe un método de utilización de análogos no alucinógenos de compuestos psicodélicos para incrementar la plasticidad neural de la célula neuronal, y un método de utilización de los mismos para el tratamiento de un trastorno cerebral, en el que el análogo no alucinógeno de un psicodélico es el compuesto 6-metoxi-N,N-dimetiltriptamina y la 6-fluoro-N,N-dimetiltriptamina. El documento US2018021326 describe la N,N-dimetiltriptamina como un candidato para la neurogénesis. Brandt Simon D. et al., "Analytical chemistry of synthetic routes to psychoactive tryptamines: Part II. Characterisation of the Speeter and Anthony synthetic route to N,N-dialkylated tryptamines using GC-EI-ITMS, ESI-TQ-MS-MS and NMR", Analyst, Reino Unido (20050101), vol. 130, nº 3, página 330, describe la N-metil-N-etil-triptamina como una triptamina psicoactiva. Adamowicz Piotr et al., "Simple and rapid screening procedure for 143 new psychoactive substances by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Simple and rapid screening procedure for 143 new psychoactive substances", Drug Testing and Analysis, Reino Unido (20160701), vol. 8, nº 7, páginas 652 a 667, describe la N-metil-N-etiltriptamina como una sustancia psicoactiva.

Sumario

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona el compuesto 2:

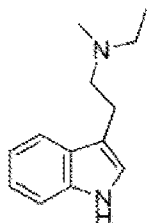


Compuesto 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas del compuesto 2 y métodos de utilización de las mismas.

La presente divulgación incluye métodos de tratamiento de trastornos del estado de ánimo en un paciente con necesidad de los mismos, que comprende administrar una cantidad eficaz de compuesto 2 o compuesto 4:



Compuesto 4.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por ejemplo, en la presente memoria son divulgados métodos y composiciones destinadas a tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración al paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de compuesto 2 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos, trastornos bipolares y relacionados, trastornos relacionados con sustancias y/o trastornos de ansiedad.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen el trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen trastornos relacionados con traumatismos y estresores. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen trastornos de la alimentación e ingestión de alimentos. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen trastornos neurocognitivos. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen trastornos del desarrollo neurológico. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen trastornos de personalidad. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen disfunciones sexuales. En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden tratar trastornos del estado de ánimo entre los que se incluyen la disforia de género.

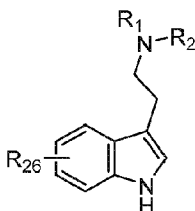
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa el tiempo de inmovilidad en el ensayo de natación forzada (FST). Un ANOVA unidireccional reveló un efecto principal significativo del tratamiento ($F(9.99)=12.42$, $P<0.0001$) sobre el tiempo total de inmovilidad en la FST. Se utilizó la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett para someter a ensayo cada grupo para averiguar si era significativamente diferente del vehículo. Todos los tratamientos excepto el del compuesto 2 a una dosis de 0.1 mg/kg fueron significativamente diferentes del vehículo. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ vs. vehículo.

La figura 2 representa el tiempo de natación en la FST. Un ANOVA unidireccional reveló un efecto principal significativo del tratamiento ($F(9.99)=2.653$, $P=0.0090$) del tiempo total dedicado a nadar en la FST. Se utilizó la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett para someter a ensayo cada grupo para averiguar si era significativamente diferente del vehículo. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ vs. vehículo.

Descripción detallada

La presente divulgación incluye un compuesto según la fórmula I:



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R_1 es un grupo alifático C_1 - C_4 sustituido opcionalmente,

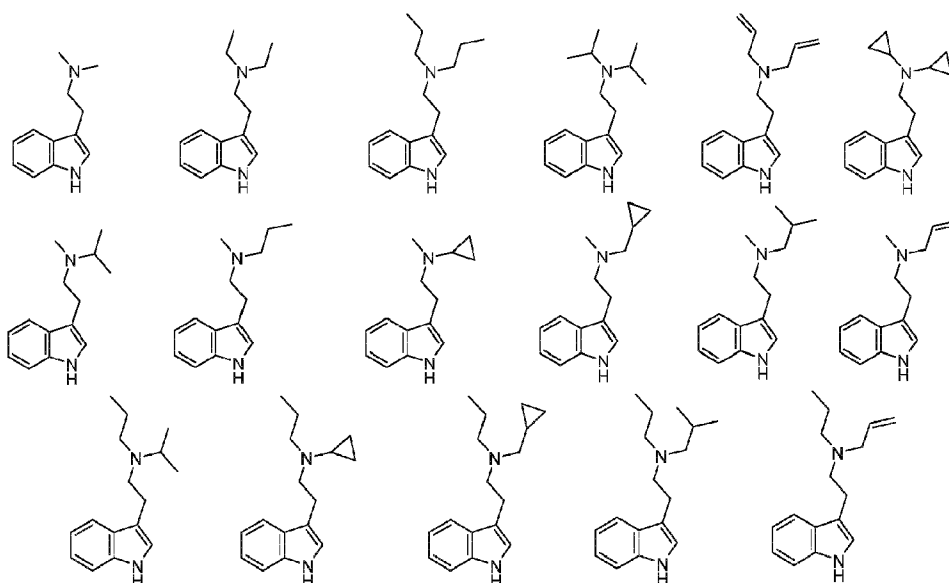
R_2 es un grupo alifático C_1 - C_4 sustituido opcionalmente,

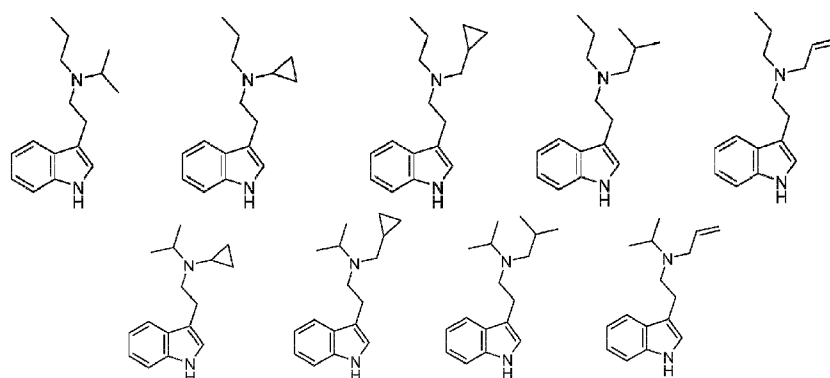
R_{26} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, alcoxi C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 , OAc, -OPO(OH) $_2$ y NH_2 .

En algunos casos, R_1 se selecciona de entre el grupo que consiste en Me, Et, nPr, iPr, ciclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo. En algunos casos, R_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en Me, Et, nPr, iPr, ciclopropilo, alilo, isobutilo y ciclopropilmetilo.

En algunos casos, R_{26} se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, Br, I, CF_3 , Me, CN, OMe, OH, OAc y NH_2 . En algunos casos, R_{26} se selecciona de entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CF_3 , Me, CN, OMe, OH, OAc y NH_2 . En algunos casos, R_{26} es halógeno. En algunos casos, R_{26} es flúor. En algunos casos, R_{26} es cloro. En algunos casos, R_{26} es bromo. En algunos casos, R_{26} es yodo.

En determinados casos, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

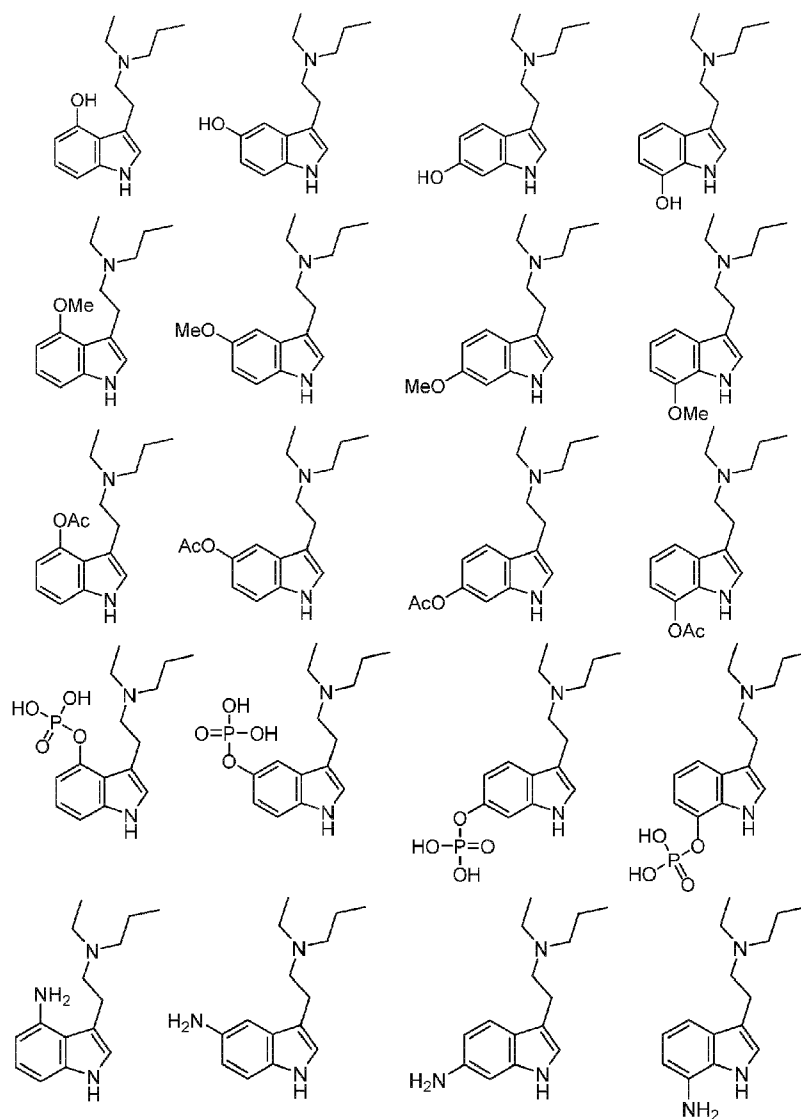




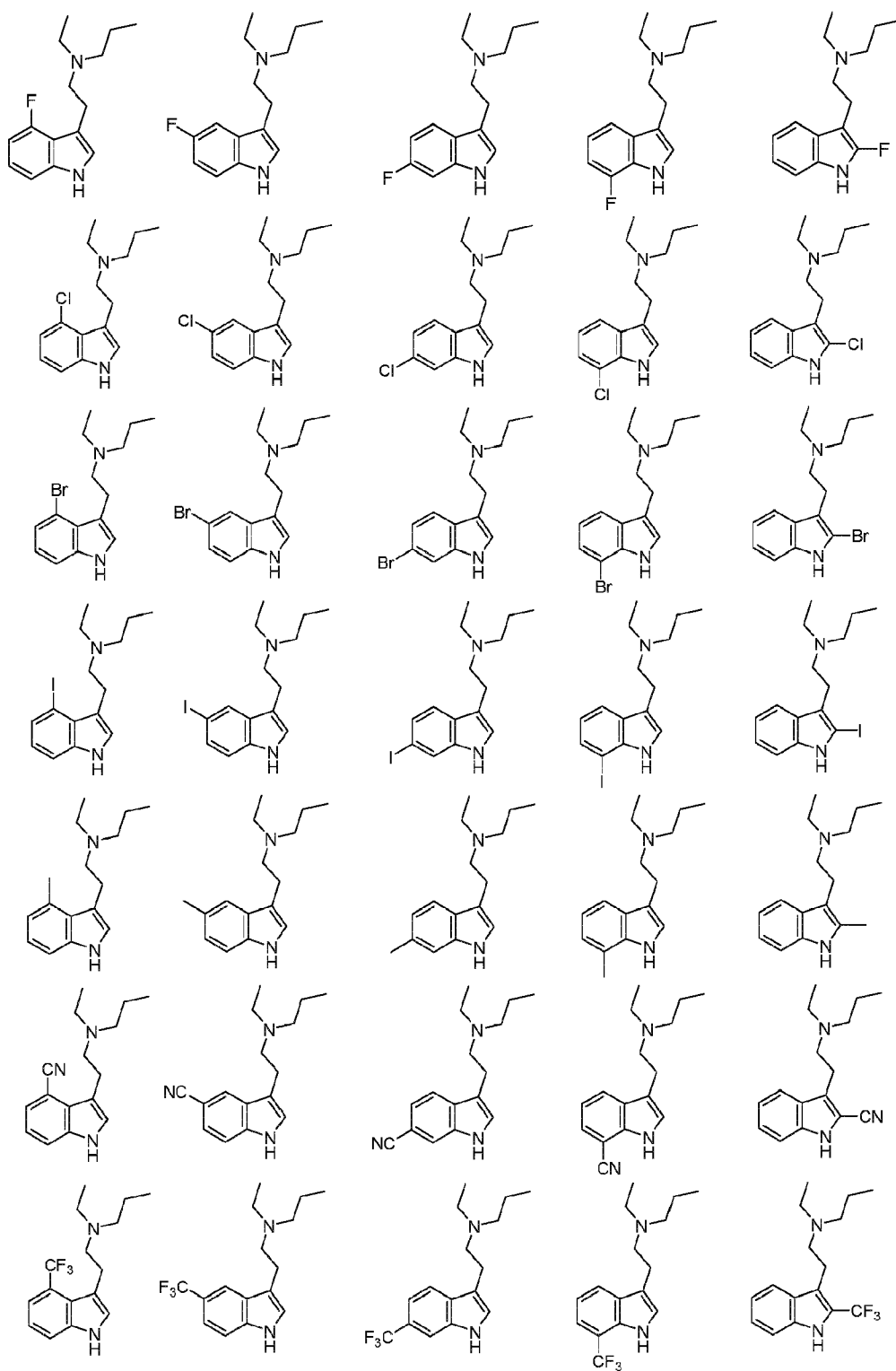
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En determinados casos, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:



10

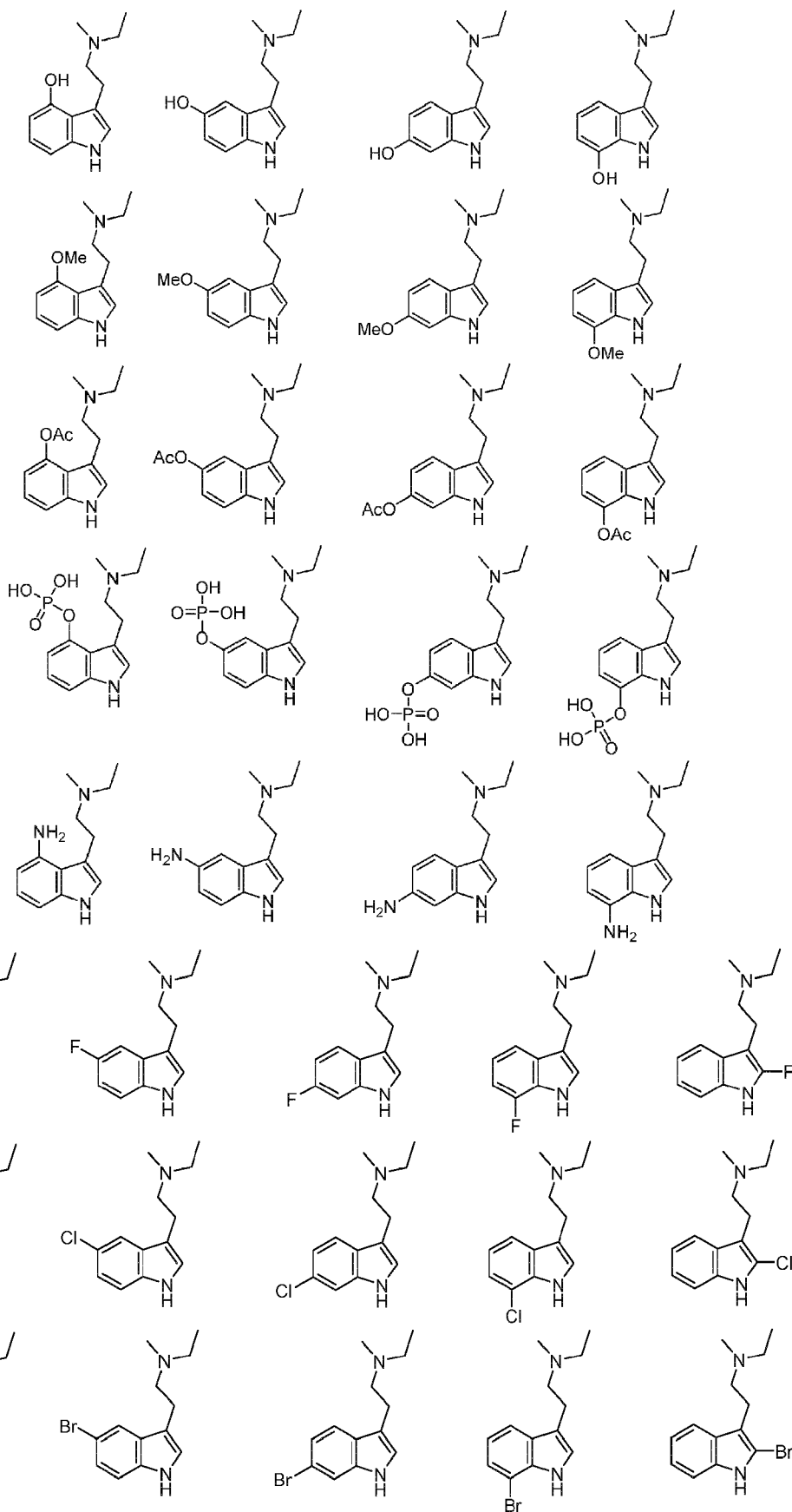


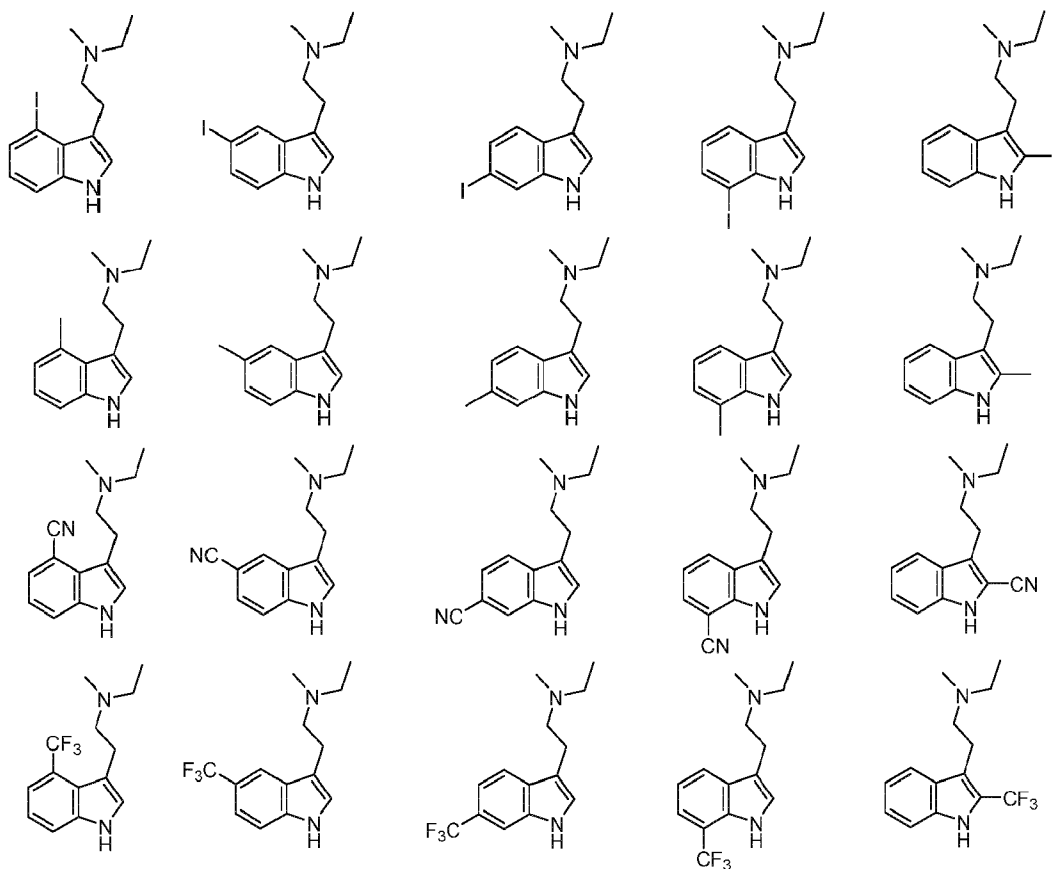
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En determinados casos, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:





5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En la presente memoria se describen métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un paciente que lo necesita de un compuesto divulgado en la presente memoria. Se proporcionan, además, composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto divulgado en la presente memoria.

15

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos, por ejemplo, el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, la depresión postparto, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno afectivo estacional, la depresión psicótica, el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo inducido por sustancias/medicación y el trastorno depresivo debido a otra afección médica.

20

En algunos casos, entre las afecciones de depresión se incluyen el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico. En algunos casos, las afecciones de depresión se desarrollan bajo circunstancias únicas, incluyendo, aunque sin limitación, depresión psicótica, depresión postparto, trastorno afectivo estacional (TAE), trastorno del estado de ánimo, depresiones causadas por afecciones médicas crónicas, tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico, trastornos de estrés postraumático, y trastorno bipolar (o trastorno maniaco-depresivo). En algunos casos, entre las afecciones de depresión que se espera que se traten según este aspecto de la presente divulgación se incluyen, aunque sin limitación, el trastorno depresivo mayor, el trastorno distímico, la depresión psicótica, la depresión postparto, el síndrome premenstrual, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno afectivo estacional (TAE), ansiedad, trastorno del estado de ánimo, depresiones causadas por afecciones médicas crónicas, tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico, trastornos de estrés postraumático y trastorno bipolar (o trastorno maniaco-depresivo).

30

35

En la presente memoria son divulgados, además, métodos de tratamiento de la depresión resistente al tratamiento ("refractory depression"), por ejemplo, pacientes que sufren de un trastorno depresivo que no responde, y/o que no ha respondido, a cursos adecuados de por lo menos un, o por lo menos dos, otros compuestos o terapéuticos antidepresivos. Por ejemplo, en la presente memoria se proporciona un método de tratamiento de la depresión en un paciente resistente al tratamiento, que comprende: a) opcionalmente identificar al paciente como resistente al tratamiento, y b) administrar una dosis eficaz de un compuesto divulgado. Tal como se utiliza en la presente memoria, "trastorno depresivo" comprende la depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, la depresión resistente al tratamiento ocurre en pacientes que sufren de depresión que son resistentes a los tratamientos

farmacológicos convencionales, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, MAOI, SSRI e inhibidores de doble y triple captación, y/o fármacos ansiolíticos, así como tratamientos no farmacológicos, tales como la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva, la estimulación del nervio vago y/o la estimulación magnética transcraneal. En algunos casos, puede identificarse un paciente resistente al tratamiento como uno que no llega a experimentar alivio de uno o más síntomas de la depresión (por ejemplo, sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperanza y pesimismo) a pesar de encontrarse bajo uno o más tratamientos farmacológicos o no farmacológicos estándares. En determinados casos, un paciente resistente al tratamiento es un paciente que no llega a experimentar alivio de uno o más síntomas de la depresión a pesar de encontrarse bajo tratamiento con dos fármacos antidepresivos diferentes. En otros casos, un paciente resistente al tratamiento es un paciente que no llega a experimentar alivio de uno o más síntomas de la depresión a pesar de encontrarse bajo tratamiento con cuatro fármacos antidepresivos diferentes. En algunos casos, un paciente resistente al tratamiento asimismo puede identificarse como un paciente que no está dispuesto o no es capaz de tolerar los efectos secundarios de uno o más tratamientos farmacológicos o no farmacológicos estándares.

En algunos casos, entre los síntomas asociados a la depresión se incluyen, aunque sin limitación, sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo y/o inutilidad, baja energía, inquietud, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en actividades placenteras o pasatiempos, sueño excesivo, comer en exceso, pérdida de apetito, insomnio, pensamientos de suicidio e intentos de suicidio. En algún caso, entre los diversos síntomas asociados a la ansiedad se incluyen miedo, pánico, palpitaciones cardíacas, dificultad respiratoria, fatiga, náuseas y dolores de cabeza, entre otros. Además, los pacientes que sufren de cualquier forma de depresión con frecuencia experimentan ansiedad. Se espera que los métodos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la ansiedad o cualquiera de los síntomas de la misma. En algunas formas de realización, la presencia, la gravedad, la frecuencia y la duración de los síntomas de la depresión varían según el caso.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo entre los que se incluyen los trastornos bipolares y relacionados, por ejemplo, el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar inducido por sustancias/medicación y trastornos relacionados, y el trastorno bipolar y relacionado debido a otra afección médica.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos relacionados con sustancias, por ejemplo, la prevención del deseo ("craving") de consumo de sustancias, la reducción del deseo de uso de sustancias y/o la facilitación del cese o retirada del uso de sustancias. Los trastornos por uso de sustancias involucran el abuso de compuestos psicoactivos, tales como alcohol, cafeína, cannabis, inhalantes, opioides, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, estimulantes, nicotina y tabaco. Tal como se utiliza en la presente memoria, "sustancia" o "sustancias" son compuestos psicoactivos que pueden ser adictivos, tales como alcohol, cafeína, cannabis, alucinógenos, inhalantes, opioides, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, estimulantes, nicotina y tabaco. Por ejemplo, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para facilitar el cese del tabaquismo o el cese del uso de opioides.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos de ansiedad, por ejemplo, el trastorno de ansiedad por separación, el mutismo selectivo, la fobia específica, el trastorno de ansiedad social (fobia social), el trastorno de pánico, el ataque de pánico, la agorafobia, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad inducida por sustancias/medicación y el trastorno de ansiedad debido a otra afección médica.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, por ejemplo, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno dismórfico corporal, trastorno de acumulación, tricotilomanía (trastorno de arrancarse el cabello), trastorno de excoriación (rascado compulsivo de la piel), trastorno obsesivo-compulsivo inducido por sustancias/medicación y trastornos relacionados, y trastorno obsesivo-compulsivo y relacionados debidos a otra afección médica.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos relacionados con traumas y estresores, por ejemplo, el trastorno de apego reactivo, trastorno de relación social desinhibida, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo y trastornos de adaptación.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo los trastornos de alimentación e ingesta, por ejemplo, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracón, la pica, el trastorno por rumiación y el trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos neurocognitivos, por ejemplo, delirio, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo leve, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a enfermedad de Alzheimer, trastorno

neurocognitivo frontotemporal mayor o leve, trastorno neurocognitivo mayor o leve con cuerpos de Lewy, trastorno neurocognitivo vascular mayor o leve, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a lesión cerebral traumática, trastorno neurocognitivo mayor o leve inducido por sustancias/medicación, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a infección por VIH, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a enfermedad por priones, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a enfermedad de Parkinson, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a enfermedad de Huntington, trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a otra afección médica, y trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a múltiples etiologías.

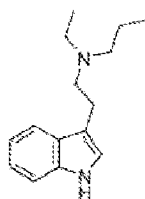
En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, fobia, trastorno de estrés postraumático, demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, espasticidad, mioclonías, espasmos musculares, trastorno bipolar, un trastorno de abuso de sustancias, incontinencia urinaria y esquizofrenia.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo trastornos de la personalidad, por ejemplo, trastorno límite de la personalidad.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo disfunciones sexuales, por ejemplo, eyaculación retardada, trastorno eréctil, trastorno orgásmico femenino, trastorno del interés/excitación sexual femenina, trastorno de dolor genitopélvico/penetración, trastorno de deseo sexual hipoactivo masculino, eyaculación prematura (precoz) y disfunción sexual inducida por sustancias/medicación.

En determinados casos, los métodos y las composiciones pueden utilizarse para tratar un trastorno del estado de ánimo, incluyendo la disforia de género.

En determinados casos, son divulgados métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de etilpropiltriptamina (EPT, compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



EPT

(Compuesto 1)

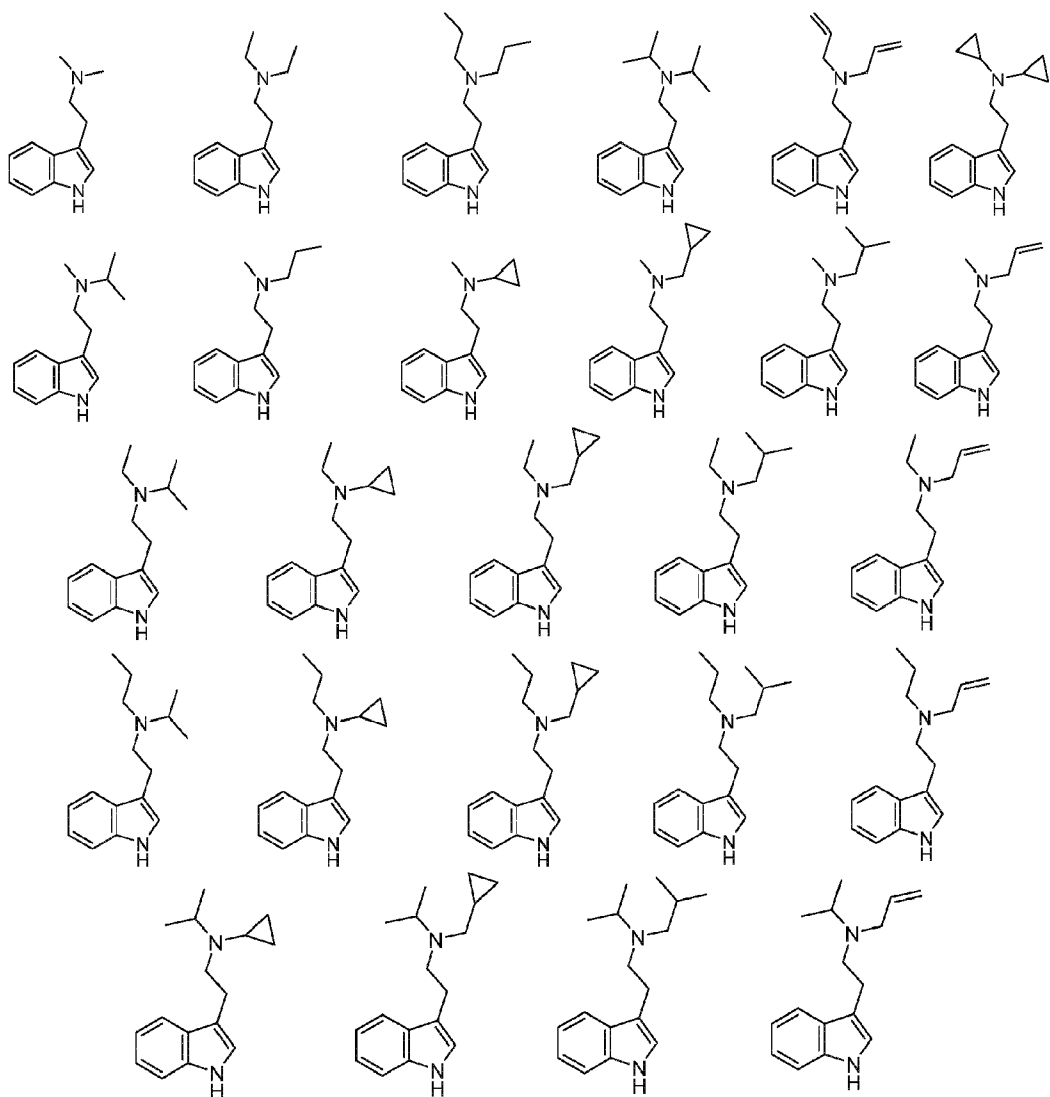
En otros casos son divulgados métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de metiletiltriptamina (MET, compuesto 2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



MET

(Compuesto 2)

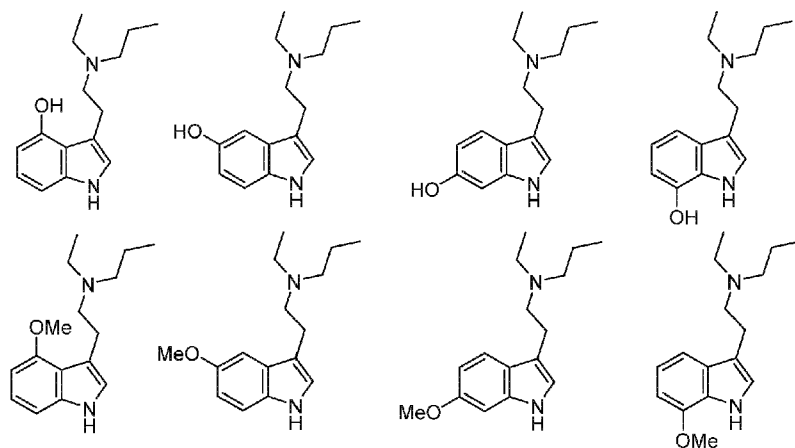
En otros casos son divulgados métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente memoria seleccionado de entre las estructuras siguientes:

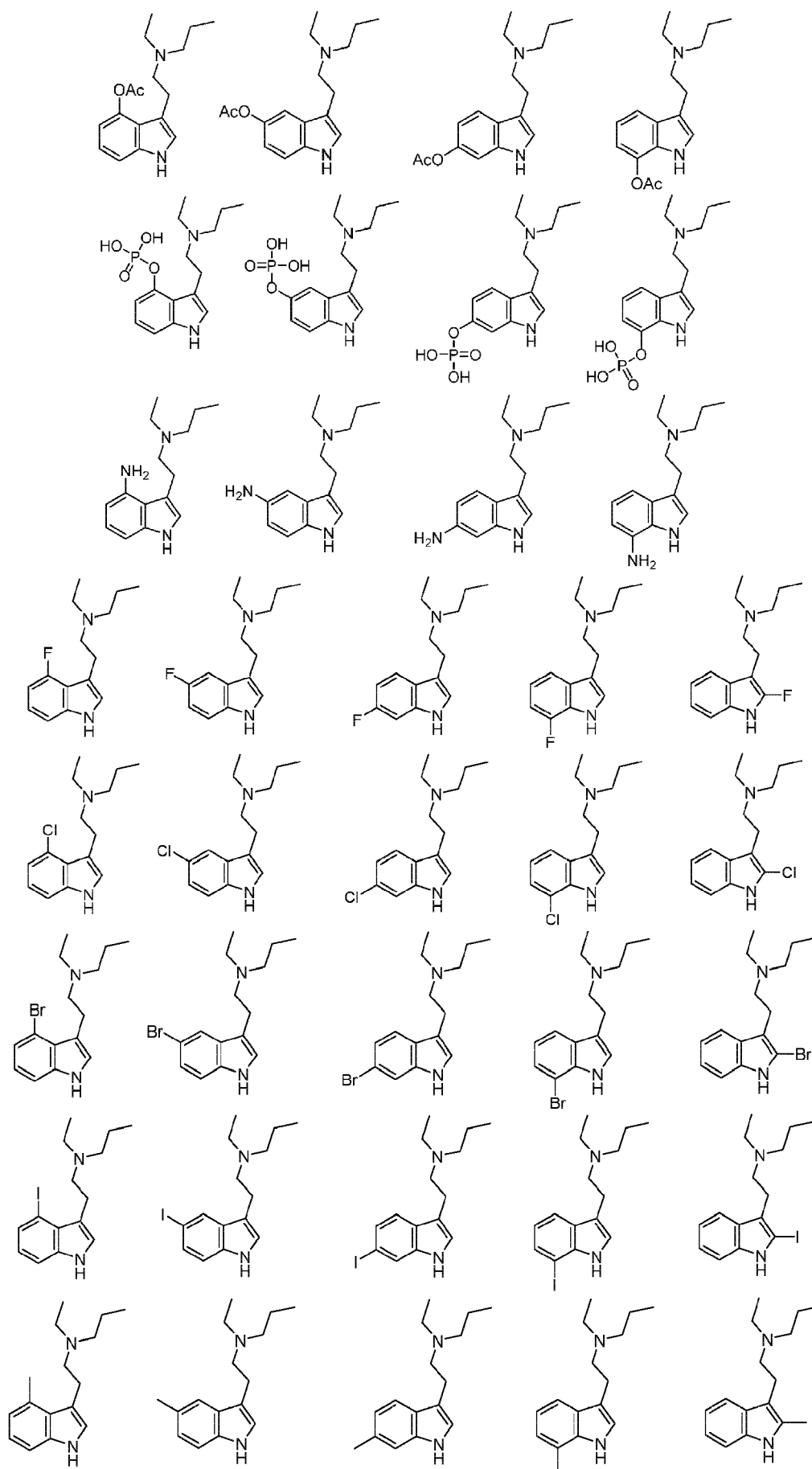


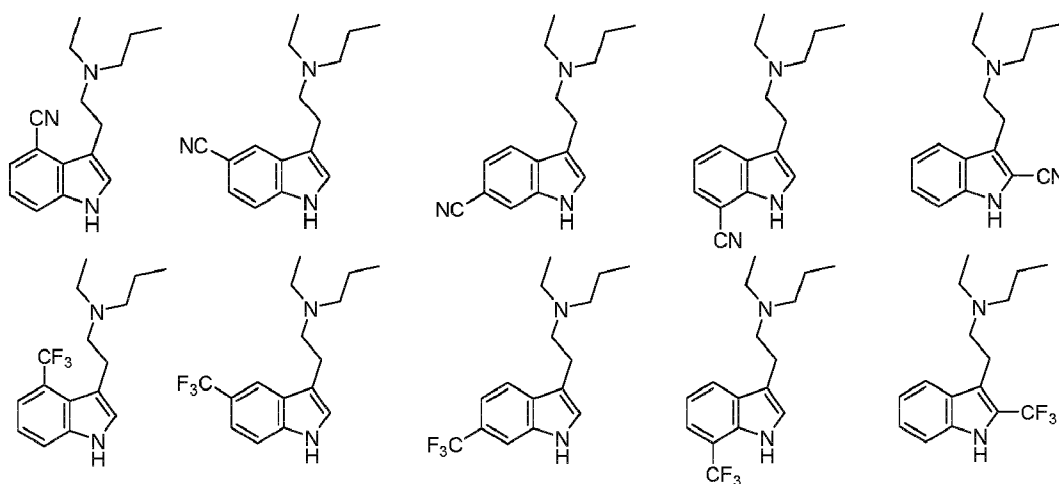
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otros casos son divulgados métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente memoria seleccionado de las estructuras siguientes:





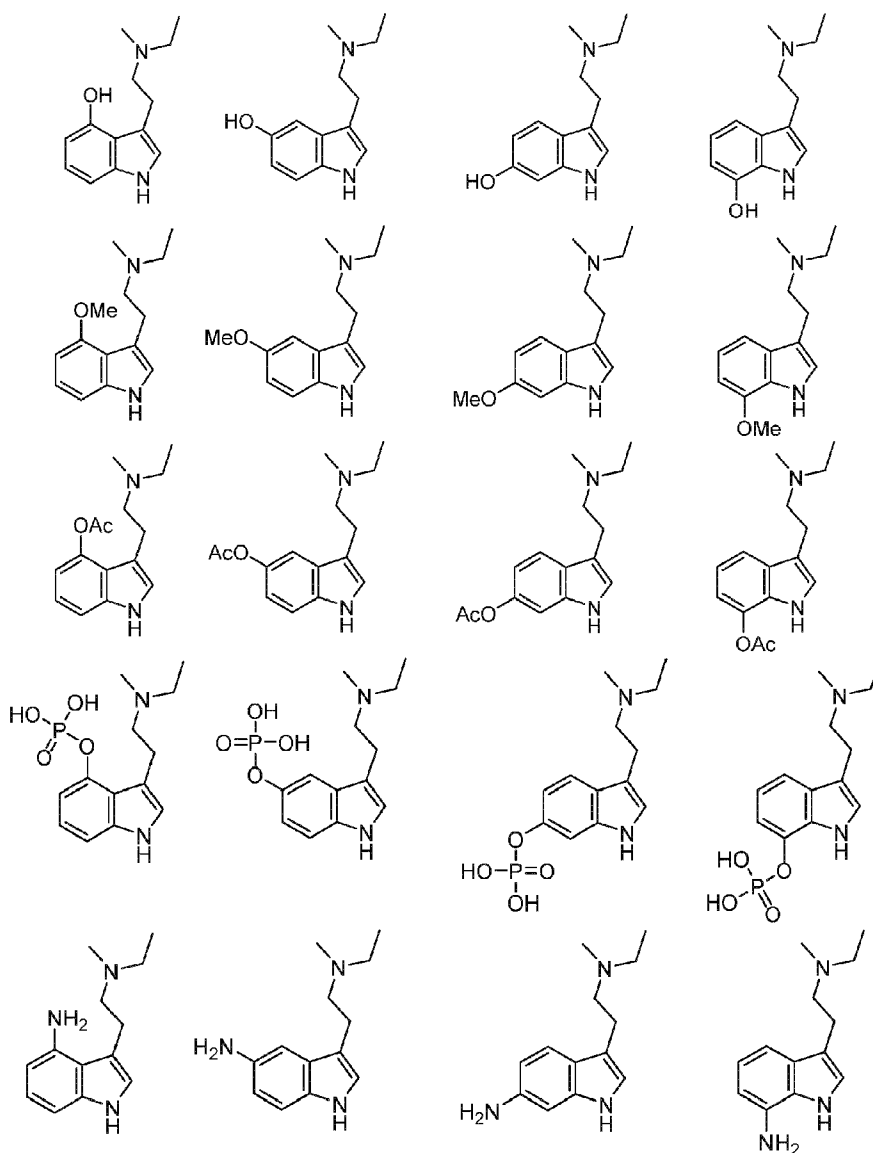


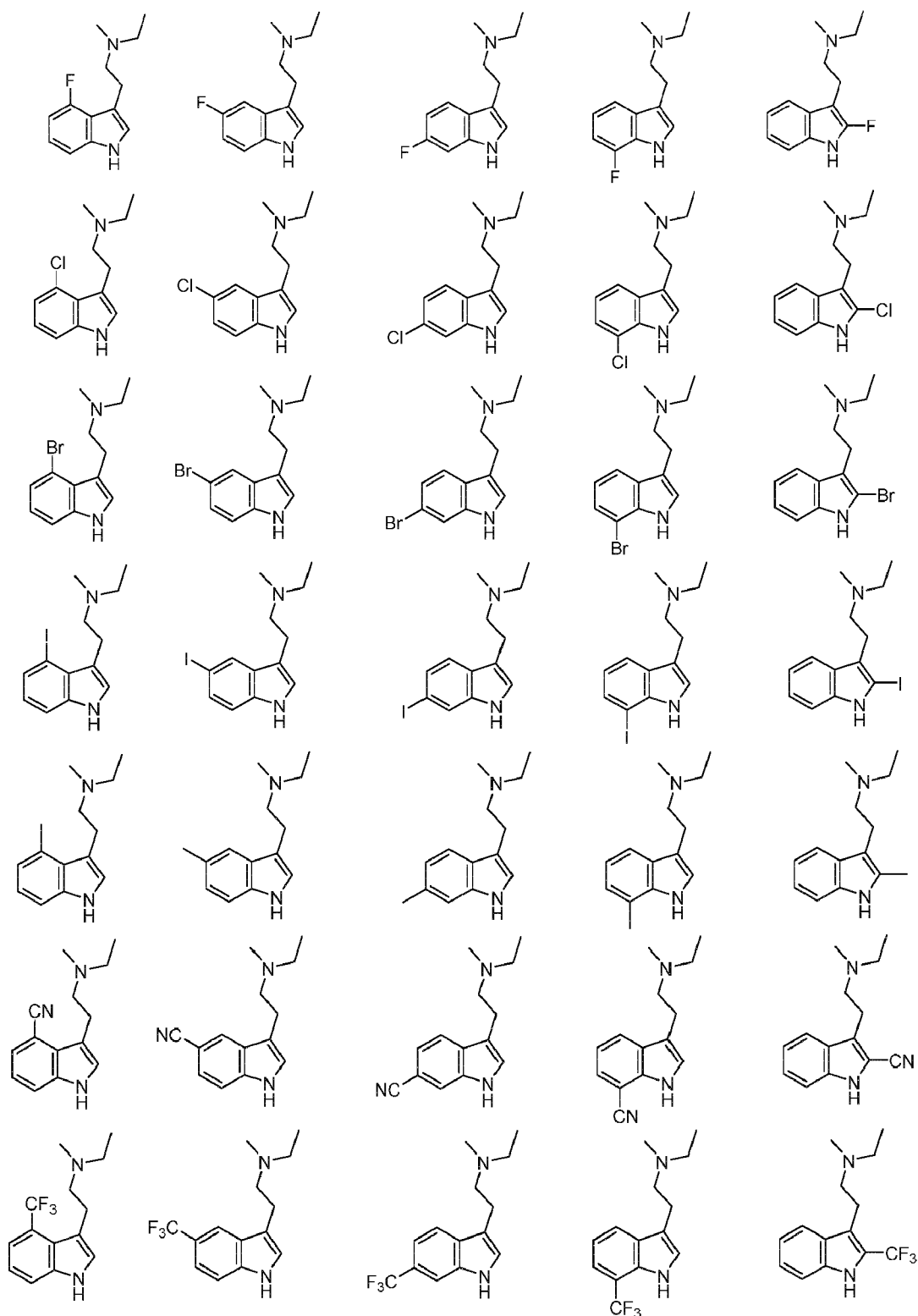
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En otros casos son divulgados métodos y composiciones para tratar un trastorno del estado de ánimo mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente memoria seleccionado de entre las estructuras siguientes:

10





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otros casos son divulgados en la presente memoria métodos y composiciones para tratar la migraña o cefalea en racimos, mediante la administración a un paciente que lo necesita de un compuesto de la presente divulgación.

En otros casos son divulgados en la presente memoria métodos y composiciones para tratar la inflamación mediante la administración a un paciente que lo necesita de un compuesto de la presente divulgación.

En determinados casos, entre los métodos se incluyen tratar un trastorno del estado de ánimo, por ejemplo, un trastorno depresivo, mediante la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica

que incluye entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 400 mg de un compuesto divulgado en la presente memoria. En casos, las dosis pueden estar comprendidas, por ejemplo, en el intervalo de entre aproximadamente 0.01 y 400 mg, entre 0.01 y 300 mg, entre 0.01 y 250 mg, entre 0.01 y 200 mg, entre 0.01 y 150 mg, entre 0.01 y 100 mg, entre 0.01 y 75 mg, entre 0.01 y 50 mg, entre 0.01 y 25 mg, entre 0.01 y 20 mg, entre 0.01 y 15 mg, entre 0.01 y 10 mg, entre 0.01 y 5 mg, entre 0.01 y 1 mg, entre 0.01 y 0.5 mg, entre 0.01 y 0.1 mg, entre 0.1 y 300 mg, entre 0.1 y 250 mg, entre 0.1 y 200 mg, entre 0.1 y 150 mg, entre 0.1 y 100 mg, entre 0.1 y 75 mg, entre 0.1 y 50 mg, entre 0.1 y 25 mg, entre 0.1 y 20 mg, entre 0.1 y 15 mg, entre 0.1 y 10 mg, entre 0.1 y 5 mg, entre 0.1 y 1 mg, entre 10 y 300 mg, entre 10 y 250 mg, entre 10 y 200 mg, entre 10 y 150 mg, entre 10 y 100 mg, entre 10 y 50 mg, entre 10 y 25 mg, entre 10 y 15 mg, entre 20 y 300 mg, entre 20 y 250 mg, entre 20 y 200 mg, entre 20 y 150 mg, entre 20 y 100 mg, entre 20 y 50 mg, entre 50 y 300 mg, entre 50 y 250 mg, entre 50 y 200 mg, entre 50 y 150 mg, entre 50 y 100 mg, entre 100 y 300 mg, entre 100 y 250 mg, entre 100 y 200 mg, en donde son ejemplos dosis de, por ejemplo, aproximadamente 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.25 mg, 1.5 mg, 1.75 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg y 400 mg.

En casos específicos, las dosis pueden incluir cantidades de un compuesto divulgado en la presente memoria comprendidas en el intervalo de entre aproximadamente, por ejemplo, 1 mg y 200 mg, entre 1 mg y 100 mg, entre 1 mg y 50 mg, entre 1 mg y 40 mg, entre 1 mg y 30 mg, entre 1 mg y 20 mg, entre 1 mg y 15 mg, entre 0.01 mg y 10 mg, entre 0.1 mg y 15 mg, entre 0.15 mg y 12.5 mg, o entre 0.2 mg y 10 mg, en donde son ejemplos específicos de dosis, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 1.75 mg, 2 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3 mg, 3.5 mg, 3.75 mg, 4 mg, 4.5 mg, 4.75 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg y 200 mg.

Normalmente, las dosis de un compuesto divulgado en la presente memoria se administran una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día, en días alternos, cada tres días, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, o 3 o 4 veces al año a un paciente que lo necesita. En casos, la dosis es de entre aproximadamente, por ejemplo, 1 y 400 mg/día, o entre 1 y 300 mg/día o entre 1 y 250 mg/día, o entre 1 y 200 mg/día, por ejemplo 300 mg/día, 250 mg/día, 200 mg/día, 150 mg/día, 100 mg/día, 75 mg/día, 50 mg/día, 40 mg/día, 30 mg/día, 25 mg/día, 20 mg/día, 15 mg/día, 10 mg/día, 5 mg/día, o 1 mg/día.

En determinados casos, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral o la inhalación, por ejemplo, una pulverización o niebla, de un compuesto divulgado en la presente memoria incluyen una concentración de entre aproximadamente 0.005 mg/ml y aproximadamente 500 mg/ml. En casos, las composiciones incluyen un compuesto divulgado en la presente memoria a una concentración de, por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, entre aproximadamente 0.005 mg/ml y aproximadamente 500 mg/ml, entre aproximadamente 0.1 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, entre aproximadamente 0.1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 25 mg/ml, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, o entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml.

En determinados casos, la composición incluye un compuesto divulgado en la presente memoria a una concentración de, por ejemplo, entre aproximadamente 0.05 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, entre aproximadamente 0.5 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 0.25 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, entre aproximadamente 0.5 mg/ml y aproximadamente 7 mg/ml, entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y 25 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y 50 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y 100 mg/ml. En las formas de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como un volumen total de aproximadamente, por ejemplo, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml o 500 ml.

Normalmente, las dosis pueden administrarse al sujeto una, dos, tres o cuatro veces al día, en días alternos, cada tres días, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes o 3 o 4 veces al año. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto una vez por la mañana o una vez por la noche. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto una vez por la mañana y una vez por la noche. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto tres veces al día (por ejemplo, en los momentos del desayuno, comida y cena), a una dosis, por ejemplo, de 50 mg/administración (por ejemplo, 150 mg/día).

En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 12.5 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a una dosis de 25 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 35 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 50 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto

a una dosis de 75 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 100 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 150 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 200 mg/día en una o más dosis. En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un sujeto a una dosis de 250 mg/día en una o más dosis.

En determinados casos, la dosis de un compuesto divulgado en la presente memoria es de entre 0.0005 y 5 mg/kg, de entre 0.001 y 1 mg/kg, de entre 0.01 y 1 mg/kg o de entre 0.1 y 5 mg/kg una, dos, tres o cuatro veces al día. Por ejemplo, en determinados casos, la dosis es de 0.0005 mg/kg, 0.001 mg/kg, 0.005 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 2.5 mg/kg o 5 mg/kg, una, dos, tres o cuatro veces al día. En determinados casos, se administra a un sujeto una dosis diaria total de entre 0.01 mg y 500 mg de un compuesto divulgado en la presente memoria una, dos, tres o cuatro veces al día. En determinados casos, la cantidad total administrada a un sujeto en un periodo de 24 horas es de, por ejemplo, 0.01 mg, 0.025 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg, 0.125 mg, 0.15 mg, 0.175 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg. En determinados casos, el sujeto puede empezar a una dosis baja y escalar la dosis. En las formas de realización, el sujeto puede empezar a una dosis alta y reducirse la dosis.

En determinados casos, puede administrarse un compuesto divulgado en la presente memoria, por ejemplo, mediante inhalación o por vía oral, a intervalos especificados. Por ejemplo, durante el tratamiento, puede administrarse a un paciente un compuesto divulgado en la presente memoria a intervalos de, por ejemplo, 1 año, 6 meses, 90 días, 60 días, 30 días, 14 días, 7 días, 3 días, 24 horas, 12 horas, 8 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2.5 horas, 2.25 horas, 2 horas, 1.75 horas, 1.5 horas, 1.25 horas, 1 hora, 0.75 horas, 0.5 horas o 0.25 horas.

En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente bajo la supervisión de un profesional sanitario.

En determinados casos, se administra un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente bajo la supervisión de un profesional sanitario en una clínica especializada en la administración de tratamientos psicoactivos.

En determinados casos, se administra un compuesto divulgado en la presente memoria a un paciente bajo la supervisión de un profesional sanitario a una dosis elevada destinada a inducir una experiencia psicodélica en el sujeto, por ejemplo, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg o 150 mg.

En algunos casos determinados, la administración a un paciente de una dosis elevada bajo la supervisión de un profesional sanitario ocurre periódicamente con el fin de mantener un efecto terapéutico en el paciente, por ejemplo, cada tres días, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes, tres veces al año, dos veces al año o una vez al año.

En algunos casos determinados, un paciente se administra por sí mismo un compuesto de la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en casa o, de otro modo, fuera de la supervisión de un profesional sanitario.

En algunos casos determinados, un paciente se administra por sí mismo un compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en casa o, de otro modo, fuera de la supervisión de un profesional sanitario a una dosis baja destinada a ser subperceptiva o a inducir efectos psicoactivos de umbral, por ejemplo, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7.5 mg o 10 mg.

En algunas casos determinados, la administración por un paciente de una dosis baja por sí solo ocurre periódicamente con el fin de mantener un efecto terapéutico en el paciente, por ejemplo, diariamente, en días alternos, cada tres días, dos veces a la semana, una vez a la semana, dos veces al mes o una vez al mes.

Entre las formas de dosis adecuadas para un compuesto divulgado en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina dura o blanda, polvos, gránulos y disoluciones orales, jarabes o suspensiones, trociscos, así como formas sublinguales, bucales, intratraqueales, intraoculares o intranasales, formas adaptadas para la inhalación, formas tópicas, formas transdérmicas, o formas parenterales, por ejemplo, formas adaptadas para la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intramuscular o subcutánea. En determinados casos, para dicha administración parenteral, puede encontrarse en la forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre. Las disoluciones

acuosas deben tamponarse convenientemente (preferentemente a un pH de entre 3 y 9), en caso necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se consigue fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por el experto en la materia.

Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria pueden proporcionarse con perfiles de liberación inmediata, liberación retardada, liberación extendida o liberación modificada. En las formas de realización, pueden agruparse composiciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación de fármaco para crear un perfil de liberación de dos fases o de tres fases. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse con un perfil de liberación inmediata y un perfil de liberación extendida. En las formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse con un perfil de liberación extendida y un perfil de liberación retardada. Dicha composición puede proporcionarse en forma de formulaciones pulsátiles, comprimidos multicapa o cápsulas que contienen comprimidos, perlas, gránulos, etc. Pueden prepararse composiciones que utilizan un "portador" farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces. El "portador" incluye todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica además del principio o principios activos. El término "portador" incluye, aunque sin limitación, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, rellenos y composiciones de recubrimiento.

Entre las composiciones farmacéuticas se incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) o la administración mediante un implante. Las composiciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido de la técnica farmacéutica.

Entre dichos métodos se incluyen la etapa de incorporar compuestos asociados utilizados en la divulgación o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar. Entre el agente o agentes auxiliares, asimismo denominados ingrediente o ingredientes accesorios, se incluyen aquellos convencionales de la técnica, tales como portadores, rellenos, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, antioxidantes y agentes humectantes. Dichos agentes auxiliares se seleccionan convenientemente con respecto a la forma y vía deseada de administración de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de unidades de dosis discretas, tales como píldoras, comprimidos, grageas o cápsulas, o en forma de unos polvos o gránulos, o en forma de una disolución o suspensión. El principio activo asimismo puede presentarse en forma de un bolo o pasta. Las composiciones pueden procesarse, además, en un supositorio o enema para la administración rectal.

Los comprimidos pueden contener los compuestos de principio activo y aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Las cápsulas de gelatina pueden contener los compuestos de principio activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden utilizarse diluyentes similares para preparar comprimidos de compresión. Los comprimidos de compresión pueden recubrirse con azúcar o una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido frente a la atmosfera, o recubiertos entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de unidad de dosis de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los lubricantes utilizados en dichas formas de dosis se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los desintegrantes se incluyen, aunque sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Para la administración oral en forma de dosis líquida, los componentes de fármaco orales se combinan con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Entre los ejemplos de formas de dosis líquidas adecuadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, disoluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros solventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas de dosis líquidas pueden contener, por ejemplo, solventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosis líquidas para la administración oral pueden contener colorante y saborizante para incrementar la aceptación del paciente.

Para la administración parenteral, entre las composiciones adecuadas se incluyen disoluciones estériles acuosas y no acuosas. En general, son portadores adecuados para disoluciones parenterales, agua, un aceite adecuado, disolución salina, dextrosa (glucosa) acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como

propilenglicol o polietilenglicoles. Las disoluciones para la administración parenteral preferentemente contienen una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados, y en caso necesario, sustancias de tampón. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, solo o combinado, son agentes estabilizantes adecuados. Asimismo se utiliza ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las disoluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol. Las composiciones pueden presentarse en envases unidosis o multidosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición de portador líquido estéril, por ejemplo agua, previamente a la utilización. Para la administración transdérmica, pueden contemplarse, por ejemplo, geles, parches o pulverizadores. Las composiciones o formulaciones adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, mediante inhalación nasal, incluyen polvos finos o nieblas que pueden generarse mediante aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores. Entre las formas parenterales e intravenosas asimismo pueden incluirse minerales y otros materiales para hacer que sean compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración seleccionado.

Los compuestos utilizados en el método de la presente divulgación asimismo pueden administrarse en la forma de sistemas de administración liposómica, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos pueden administrarse en forma de componentes de emulsiones con diana en un tejido.

Los compuestos utilizados en el método de la presente divulgación asimismo pueden acoplarse con polímeros solubles en forma de portadores de fármacos dirigidos o en forma de profármacos. Entre dichos polímeros se incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiilpropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o polietilén-óxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliactetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria pueden proporcionarse con perfiles de liberación inmediata, liberación retardada, liberación extendida o liberación modificada. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación de fármaco pueden combinarse para crear un perfil de liberación de dos fases o de tres fases. Por ejemplo, pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas con un perfil de liberación inmediata y un perfil de liberación extendida. En algunas formas de realización, pueden proporcionarse composiciones farmacéuticas con una liberación extendida y un perfil de liberación retardada. Dicha composición puede proporcionarse en forma de formulaciones pulsátiles, comprimidos multicapa o cápsulas que contienen comprimidos, perlas, gránulos, etc.

Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria pueden proporcionarse con características disuasorias del abuso mediante técnicas conocidas, por ejemplo, mediante la preparación de un comprimido que resulte difícil de triturar o disolver en agua.

La divulgación incluye, además, una composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, en combinación con material de envasado, incluyendo instrucciones para la utilización de la composición para un uso tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición serán necesariamente dependientes del tipo y magnitud del efecto terapéutico o nutricional que va a conseguirse y puede variar dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la fórmula, la vía de administración, o la edad y afección del sujeto individual al que va a administrarse la composición.

Los compuestos utilizados en el método de la presente divulgación pueden administrarse en diversas formas, incluyendo los detallados en la presente memoria. El tratamiento con el compuesto puede ser un componente de una terapia de combinación o una terapia complementaria, es decir, el sujeto o paciente que necesita del fármaco es tratado con otro fármaco, o se le administra otro fármaco, para la enfermedad junto con uno o más de los compuestos de la invención. Dicha terapia de combinación puede ser terapia secuencial en la que el paciente se trata en primer lugar con un fármaco y después con el otro, o se administran simultáneamente los dos fármacos. Estos pueden administrarse independientemente por la misma vía o por dos o más vías de administración diferentes dependiendo de las formas de dosis utilizadas.

En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente memoria pueden administrarse en combinación con otro u otros tratamientos antidepresivos, tales como, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), e inhibidores de la recaptación doble y triple, y/o fármacos ansiolíticos para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la depresión, ansiedad y/o otras enfermedades relacionadas, incluyendo proporcionar alivio de la depresión o ansiedad y prevenir la recurrencia de la depresión o ansiedad. En algunas formas de realización, entre

los terapéuticos que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de la presente divulgación se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, anafanil, adapin, aventyl, elavil, norpramin, pamelor, pertofrane, sinequan, surmontil, tofranil, vivactil, parnate, nardil, marplan, celexa, lexapro, luvox, paxil, prozac, zoloff, wellbutrin, effexor, remeron, cymbalta, desyrel (trazodona) y ludiomill.

Definiciones

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "agonistas de receptor 5-HT_{2a}" pretende referirse a cualquier compuesto o sustancia que activa el receptor 5-HT_{2a}. El agonista puede ser un agonista parcial o total.

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", tal como se utilizan en la presente memoria, se refieren a una cadena hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o un hidrocarburo bicíclico que es completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (asimismo denominado en la presente memoria "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo") que presenta un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1 a 6 átomos de carbono alifático. En algunos casos, los grupos alifáticos contienen 1 a 5 átomos de carbono alifático. En otros casos, los grupos alifáticos contienen 1 a 4 átomos de carbono alifático. En todavía otros casos, los grupos alifáticos contienen 1 a 3 átomos de carbono alifático, y en todavía otros casos, los grupos alifáticos contienen 1 a 2 átomos de carbono alifático. En algunos casos, el término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que presenta un único punto de unión al resto de la molécula. Entre los grupos alifáticos adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos alquilo, alqueno o alquino sustituidos o no sustituidos, lineales o ramificados, e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alquilo.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado. Son grupos alquilo de ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que se sustituye con uno o más átomos de halógeno.

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que "generalmente se consideran seguras", por ejemplo, que son fisiológicamente tolerables y no producen habitualmente una reacción alérgica o una reacción adversa similar al administrarlos a un ser humano. En formas de realización, dicha expresión se refiere a entidades moleculares y composiciones aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal, tal como el listado GRAS según las secciones 204(s) y 409 de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, que están sujetas a revisión y aprobación previa a la comercialización por parte de la FDA o listados similares, la U.S. Pharmacopeia o cualquier otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Tal como se describen en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "sustituidas opcionalmente". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada son sustituidos por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido opcionalmente" puede presentar un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y en el caso de que más de una posición en cualquier estructura dada pueda sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes consideradas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que no resultan sustancialmente alterados al someterlos a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas formas de realización, su recuperación, purificación y utilización para uno o más de los objetivos divulgados en la presente memoria.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "sustituido opcionalmente" son, independientemente, halógeno; -(CH₂)₀₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O(CH₂)₀₋₄R°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, que pueden sustituirse con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph que puede sustituirse con R°; -CH=CHPh, que puede sustituirse con R°; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁piridilo, que puede sustituirse con R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°; SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°;

-P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; SiR°₃; -(alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado)O-N(R°)₂; o -(alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)O-N(R°)₂, en los que cada R° puede sustituirse tal como se define posteriormente y es, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(anillo heteroarilo de 5-6 elementos), o un anillo de 5-6 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o no obstante la definición anterior, dos casos independientes de R°, considerados junto con su átomo o átomos intermedios, forman un anillo mono- o bicíclico de 3 a 12 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden sustituirse tal como se define posteriormente.

Son sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos casos independientes de R° junto con sus átomos intermedios), independientemente, halógeno, -(CH₂)₀₋₂R°, - (haloR°), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂, -O(haloR°), — CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R°, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₂SR°, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR°, -(CH₂)₀₋₂NR°₂, -NO₂, -SiR°₃, -OSiR°₃, -C(O)SR°, -(alquileo C₁₋₄ lineal o ramificado)C(O)OR°, o -SSR°, en los que cada R° está no sustituido o en donde está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de entre C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5 a 6 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° se incluyen =O y =S.

Entre los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "sustituido opcionalmente" se incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, -O(C(R°₂))₂₋₃O-, o -S(C(R°₂))₂₋₃S-, en los que cada caso independiente de R° se selecciona de entre hidrógeno, C₁₋₆ alifático que puede sustituirse tal como se define posteriormente, o ser un anillo de 5 a 6 elementos no sustituido saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles en contigüidad de un grupo "sustituido opcionalmente" se incluyen: -O(CR°₂)₂₋₃O-, en los que cada caso independiente de R° se selecciona de entre hidrógeno, C₁₋₆ alifático que puede estar sustituido tal como se define posteriormente, o un anillo de 5 a 6 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Entre los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° se incluyen halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂, o -NO₂, en los que cada R° está no sustituido o en los que está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es, independientemente, C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5 a 6 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Entre los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "sustituido opcionalmente" se incluyen -R°, -NR°₂, -C(O)R°, -C(O)OR°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -S(O)₂R°, -S(O)₂NR°₂, -C(S)NR°₂, -C(NH)NR°₂, o -N(R°)S(O)₂R°; en los que cada R° es, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alifático, que puede sustituirse tal como se define posteriormente, -OPh no sustituido, o un anillo de 5 a 6 elementos no sustituido saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno o azufre o, no obstante la definición anterior, dos casos independientes de R°, junto con su átomo o átomos intermedios forman un anillo de 3 a 12 elementos no sustituido saturado, parcialmente insaturado o arilo, mono- o bicíclico, que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Son sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° son, independientemente, halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -O(haloR°), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂, o -NO₂, en los que cada R° está no sustituido o en los que está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos y es, independientemente, C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo de 5 a 6 elementos saturado, parcialmente insaturado o arilo que presenta 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de adición tanto de ácido como de base, en las que el compuesto se modifica mediante la preparación de sales de ácido o base del mismo. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos, tales como aminas, y sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Entre dichas sales no tóxicas convencionales se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico, y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico,

fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-actoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico y oxálico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto divulgado en la presente memoria pueden sintetizarse a partir del compuesto parental, que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales.

El término "aproximadamente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular según determine el experto ordinario en la materia, que dependerá en parte en cómo se mida o determine el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta 20 %, un intervalo de hasta 10 %, un intervalo de hasta 5 % y/o un intervalo de hasta 1 % de un valor dado. Alternativamente, en particular con respecto a sistemas o procedimientos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, por ejemplo, dentro de 5 veces, o dentro de 2 veces, de un valor. En la presente memoria se utilizan indistintamente "alrededor de" y "aproximadamente".

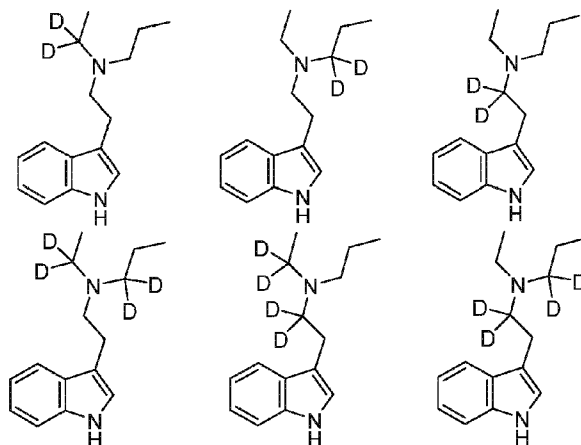
En las formas de realización, las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto, material, composición, medicamento u otro material que resulta eficaz para conseguir un efecto farmacológico y/o fisiológico particular, incluyendo, aunque sin limitación, la reducción de la frecuencia o gravedad de: tristeza o letargia, estado de ánimo deprimido, sentimientos de ansiedad o tristeza, falta de interés en todas o prácticamente todas las actividades, incremento o reducción significativa del apetito que conduce a ganancia de peso o pérdida de peso, insomnio, irritabilidad, fatiga, sentimientos de inutilidad, sentimientos de impotencia, incapacidad para concentrarse, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o para proporcionar un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado, por ejemplo, reducir, inhibir o revertir uno o más de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la disfunción neurológica, modular los niveles o señalización de dopamina, modular los niveles o señalización de serotonina, modular los niveles o señalización de norepinefrina, modular los niveles o señalización de glutamato o GABA, modular la conectividad sináptica o neurogénesis en determinadas regiones cerebrales, o una combinación de los mismos. La dosis precisa variará según una variedad de factores, tales como variables dependientes del sujeto (por ejemplo, la edad, la salud del sistema inmunitario, los síntomas clínicos, etc.), la enfermedad o trastorno bajo tratamiento, así como la vía de administración y la farmacocinética del agente que se administra.

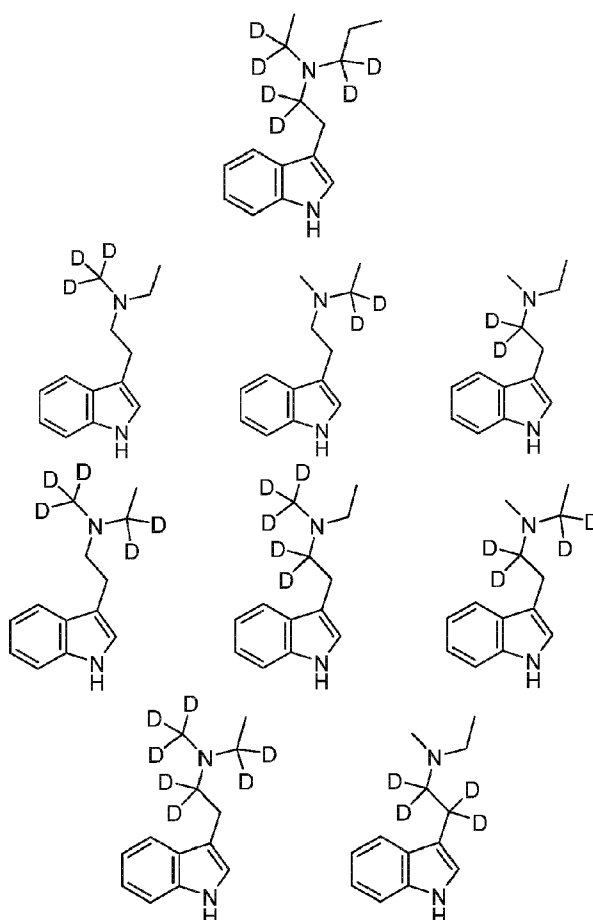
En determinados casos, los compuestos enriquecidos en deuterio divulgados en la presente memoria y la utilización de los mismos están contemplados y comprendidos dentro del alcance de los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria. Puede incorporarse deuterio en cualquier posición en lugar del hidrógeno (protio) sintéticamente, de acuerdo con procedimientos sintéticos conocidos de la técnica. Por ejemplo, puede incorporarse deuterio en diversas posiciones que presentan un protón intercambiable, tal como una amina N-H, mediante intercambio en equilibrio protón-deuterio. De esta manera, puede incorporarse deuterio selectivamente o no selectivamente mediante métodos conocidos de la técnica.

En algunos casos determinados, el nivel de deuterio en cada sitio de -H enriquecido en deuterio del compuesto es de entre 0.02 % y 100 %.

En algunos casos determinados, el nivel de deuterio en cada sitio de -H enriquecido en deuterio del compuesto es de 50 % a 100 %, 70 % a 100 %, 90 % a 100 %, 95 % a 100 %, 96 % a 100 %, 97 % a 100 %, 98 % a 100 % o 99 % a 100 %.

Entre los compuestos enriquecidos en deuterio ejemplificativos divulgados en la presente memoria se incluyen:





Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden ser isómeros racémicos y/o ópticamente activos de los mismos. A este respecto, algunos de los compuestos pueden presentar átomos de carbono asimétrico, y por lo tanto, pueden existir en forma de mezclas racémicas o en forma de isómeros ópticos individuales (enantiómeros). Entre los compuestos indicados en la presente memoria que contienen un centro quiral se incluyen todos los posibles estereoisómeros, así como composiciones que incluyen cada enantiómero individualmente, sustancialmente libres del otro enantiómero. De esta manera, por ejemplo, se encuentra contemplada en la presente memoria una composición que incluye el enantiómero S de un compuesto sustancialmente libre del enantiómero R, o el enantiómero R sustancialmente libre del enantiómero S. En el caso de que el compuesto nombrado incluya más de un centro quiral, el alcance de la presente divulgación asimismo incluye composiciones que incluyen mezclas de proporciones variables de los diastereómeros, así como composiciones que incluyen uno o más diastereómeros sustancialmente libres de uno o más de los otros diastereómeros. La expresión "sustancialmente libre" se refiere a que la composición incluye menos de 25 %, 15 %, 10 %, 8 %, 5 %, 3 % o menos de 1 % del enantiómero menor o uno o más diastereómeros. Formas de realización enumeradas.

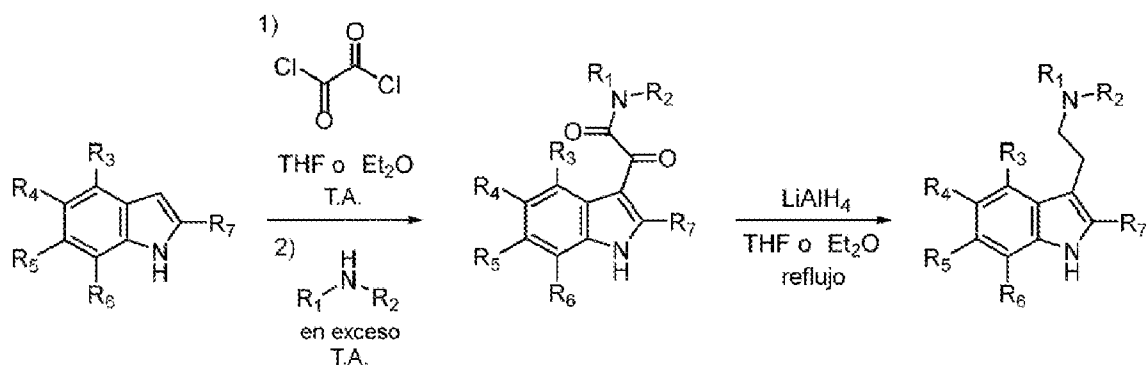
Ejemplificación

Los métodos para sintetizar, aislar, preparar y administrar diversos estereoisómeros son conocidos en la materia. La separación de diastereómeros o los isómeros cis y trans puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de una mezcla estereoisomérica del agente o una sal adecuada o derivado del mismo. Asimismo puede prepararse un enantiómero individual de un compuesto divulgado en la presente memoria a partir del compuesto intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, tal como mediante HPLC del racemato correspondiente utilizando un soporte quiral adecuado, o mediante cristalización fraccional de las sales diastereoméricas formadas mediante reacción del racemato correspondiente con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según resulte apropiado.

Los compuestos utilizados en el método de la presente divulgación pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y que resultarán evidentes para el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse mediante las transformaciones sintéticas mostradas posteriormente bajo el título de procedimientos generales y que se describen con mayor detalle en los ejemplos específicos a continuación.

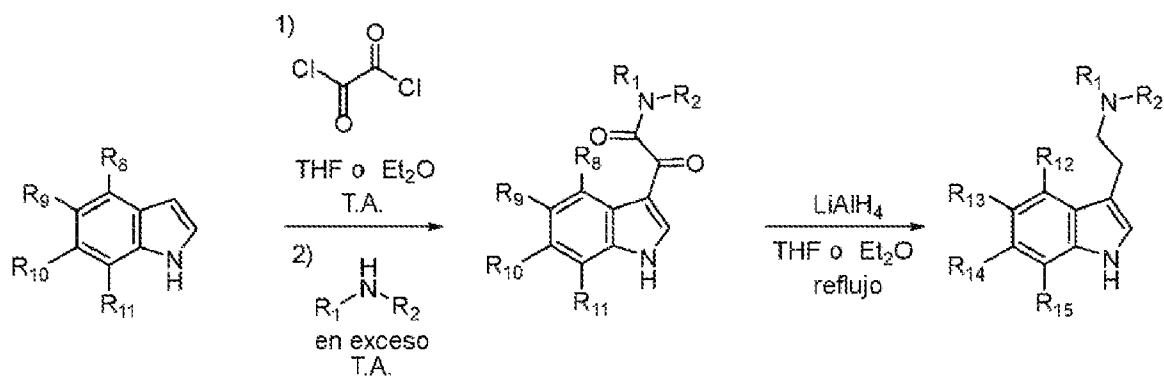
Abreviaturas

- ACN: acetonitrilo
 DCM: diclorometano
 5 DIPEA: diisopropiletilamina
 DMac: dimetilacetamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 DMT: N,N-dimetiltriptamina
 HLM: microsomas hepáticos humanos
 10 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masas
 MAO: monoamina oxidasa
 5-MeO-DMT: 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina
 MLM: microsomas hepáticos de ratón
 15 NADPH: hidruro de fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido
 NMR: resonancia magnética nuclear
 PBS: disolución salina tamponada con fosfato
 Pd/C: paladio sobre carbono
 RLM: microsomas hepáticos de rata
 20 R.T.: temperatura ambiente
 THF: tetrahidrofurano

Procedimientos generales

$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me, Et, nPr, iPr, cyclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo}$

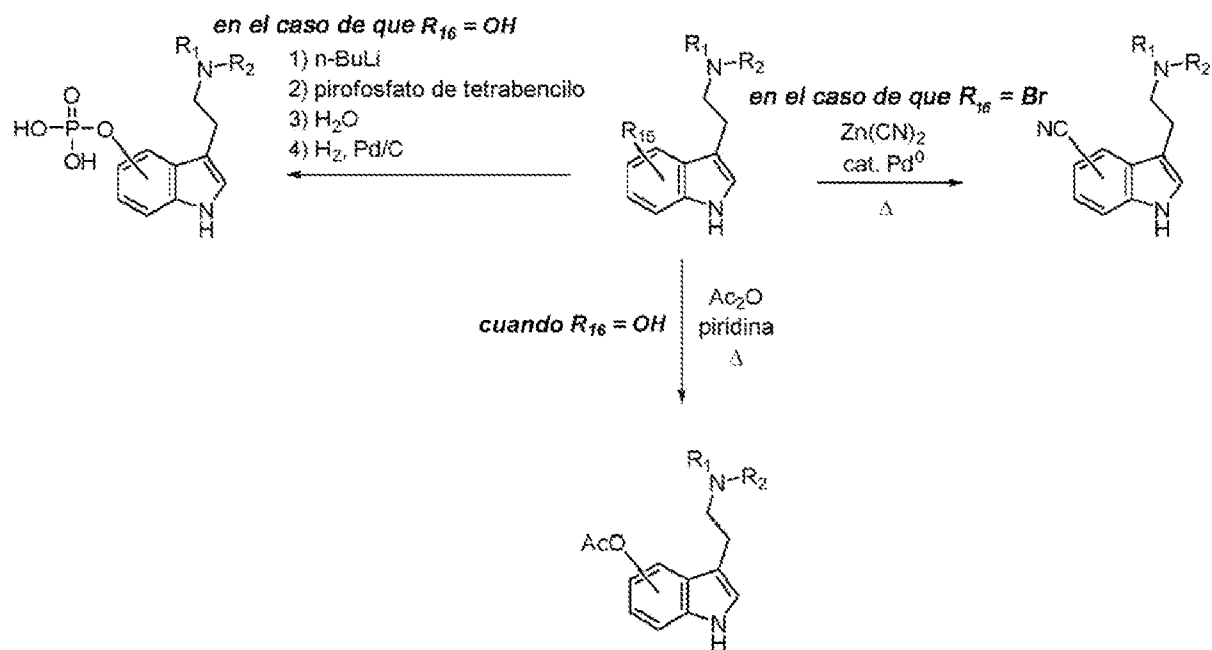
$\text{R}_3 - \text{R}_7 = \text{H, F, Cl, Br, I, CF}_3, \text{Me}$



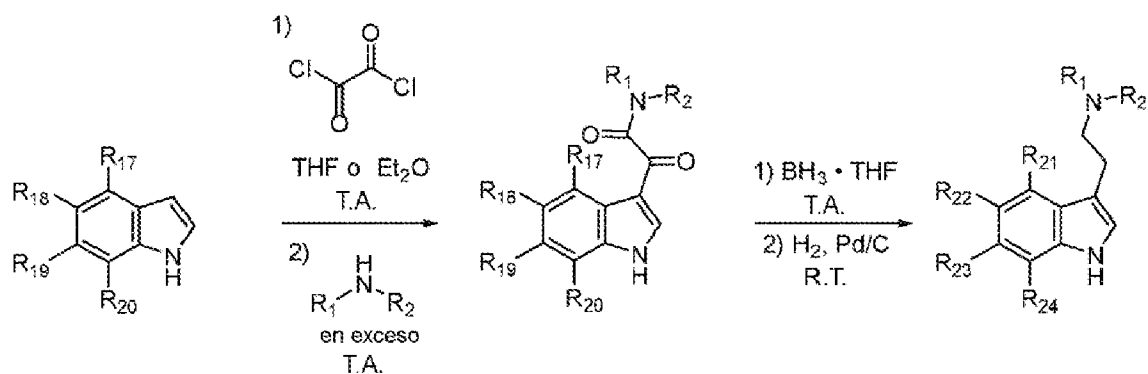
$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me, Et, nPr, iPr, cyclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo}$

$\text{R}_8 - \text{R}_{11} = \text{H, OAc, OMe}$

$\text{R}_{12} - \text{R}_{15} = \text{H, OH, OMe}$



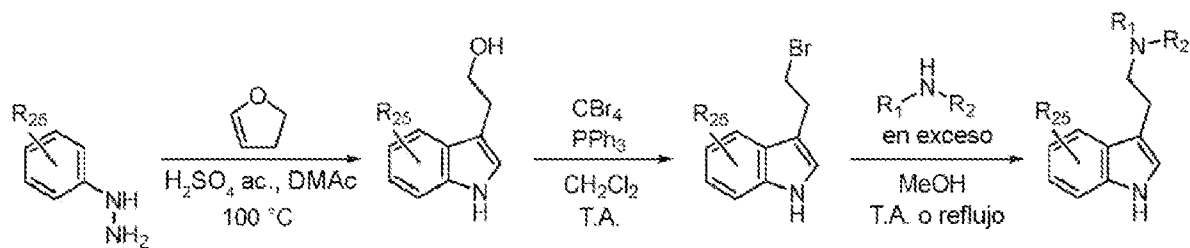
$R_1, R_2 = Me, Et, nPr, iPr, \text{ciclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo}$



$R_1, R_2 = Me, Et, nPr, iPr, \text{ciclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo}$

$R_{17} - R_{20} = NO_2$

$R_{21} - R_{24} = NH_2$



$R_1, R_2 = Me, Et, nPr, iPr, \text{ciclopropilo, alilo, isobutilo, ciclopropilmetilo}$

$R_{25} = H, F, Cl, Br, I, CF_3, Me, CN, OMe, OH, OAc, NH_2$

5 Sin embargo, estos podrían no ser los únicos medios mediante los que sintetizar u obtener los compuestos deseados.

10 La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación objeto asimismo pretende incluir todos los isótopos de átomos presentes en los compuestos divulgados en la presente memoria. Entre los isótopos se incluyen átomos que presentan el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A título de ejemplo general y no limitativo, entre los isótopos del hidrógeno se incluyen el tritio y el deuterio. Entre los isótopos del carbono se incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Se señala que cualquier anotación de un carbono en las estructuras a lo largo de la totalidad de la presente solicitud, en caso de utilizarse sin anotación adicional, pretende representar todos los isótopos del carbono, tales como ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C . Además, cualesquiera compuestos que contienen ^{13}C o ^{14}C pueden presentar específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente memoria.

Se señala, además, que cualquier anotación de un hidrógeno en estructuras a lo largo de toda la presente solicitud, en caso de utilizarse sin notación adicional, pretende representar todos los isótopos del hidrógeno, tales como ^1H , ^2H o ^3H . Además, cualesquiera compuestos que contienen ^2H o ^3H pueden presentar específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente memoria.

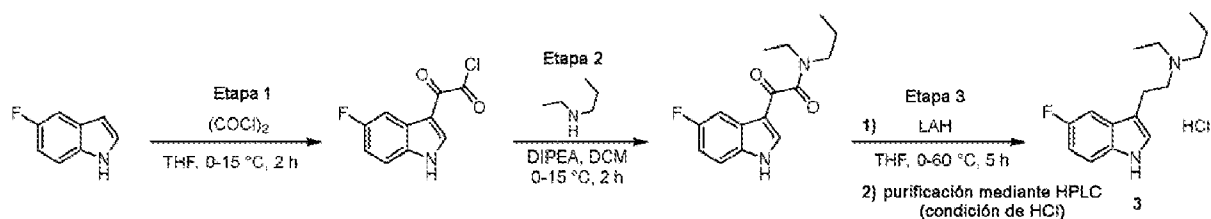
Pueden prepararse generalmente unos compuestos marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia, utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados utilizados.

Debe apreciarse que los ejemplos y formas de realización proporcionados en la presente memoria se proporcionan a título de ejemplo. El experto en la materia podrá contemplar diversas modificaciones de los ejemplos y formas de realización que son consistentes con el alcance de la divulgación en la presente memoria. Se pretende que tales modificaciones se encuentran comprendidas en las reivindicaciones.

Los ejemplos y las formas de realización no comprendidos dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas se proporcionan como referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación del compuesto 3·HCl



Etapa 1: preparación de cloruro de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo. A una mezcla de 5-fluoro-1H-indol (3 g, 22.20 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (4.23 g, 33.30 mmoles, 2.91 ml, 1.5 eq.) de una vez a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se sometió a agitación a 15 °C durante 2 horas. Tras completarla, la mezcla de reacción se concentró, obteniendo cloruro de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo en forma de un sólido amarillo (5.01 g, 22.21 mmoles, rendimiento de 100 %).

Etapa 2: preparación de N-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-propilacetamida. A una disolución de N-etilpropán-1-amina (2.90 g, 33.32 mmoles, 4.63 ml, 1.5 eq.) en DCM (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5.74 g, 44.42 mmoles, 7.74 ml, 2 eq.). A continuación, se añadió cloruro de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (5.01 g, 22.21 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación a 15 °C durante 2 horas. Tras completarla, se añadió NH_4Cl aq. (30 ml) y la mezcla se sometió a agitación durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica agrupada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1), obteniendo N-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-propilacetamida en forma de un sólido blanco (5.28 g, 19.1 mmoles, rendimiento de 86 %). NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) (integrales parciales debido a conformeros) 10.80 (br s, 1H), 7.94 (dd, J=2.0, 9.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J=1.2, 4.3, 8.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 1.5H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 1.5H), 1.00 (t, J=7.6 Hz, 1.5H), 0.80 (t, J=7.2 Hz, 1.5H).

Etapa 3: preparación de hidrocloreto de N-etil-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil)propán-1-amina (3·HCl). A una disolución de N-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-propilacetamida (2 g, 7.24 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml) se le añadió hidruro de litio-aluminio (824.18 mg, 21.72 mmoles 3 eq.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación a 60 °C durante 5 horas. Tras completarla, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (0.83 ml) y la mezcla de reacción se sometió a agitación durante 5 min. A continuación, se añadieron 0.83 ml de disolución acuosa al 30 % de NaOH. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

columna de HPLC prep. (Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 15 μ m); fase móvil=agua (HCl al 0.05 %)-ACN, % de B=10 % a 34 %; R_T =22 min), proporcionando hidrocloreto de N-etil-N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]propán-1-amina (3) en forma de un sólido blanco (845.6 mg, 2.97 mmoles, rendimiento de 41 %). NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 6.94 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.33 - 2.94 (m, 8H), 1.85 - 1.57 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H); NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) (picos adicionales debido al acoplamiento C-F) δ 158.40, 156.10, 133.35, 127.51, 127.41, 126.00, 113.04, 112.94, 110.07, 110.03, 109.96, 109.70, 103.69, 103.46, 52.87, 52.06, 46.94, 19.87, 17.01, 11.45, 8.86; LCMS (R_T =1.709 min, EM calc.: 248.17, $[\text{M}+\text{H}]^+=249.1$).

Ejemplo 2. Preparación de compuesto 4-HCl.

A una disolución de N-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-N-metil-2-oxoacetamida (1.73 g, 6.97 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml) se le añadió hidruro de litio-aluminio (795.46 mg, 20.96 mmoles, 3 eq.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se sometió a agitación a 60 °C durante 5 horas. Tras completarla, la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (0.8 ml) y la mezcla se sometió a agitación durante 5 min. A continuación, se añadieron 0.8 ml de disolución acuosa al 30 % de NaOH. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante columna de HPLC prep. (Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 15 μ m); fase móvil=agua (HCl al 0.04 %)-ACN, % de B=10 % a 30 %; R_T =20 min), proporcionando hidrocloreto de N-etil-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-N-metiletán-1-amina (4) en forma de un sólido blanco (670 mg, 2.61 mmoles, rendimiento de 37 %). NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (br s, 1H), 10.46 (br s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 3H), 6.93 (dt, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.00 (m, 6H), 2.79 (d, J=5.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H); NMR ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) (picos adicionales debido a acoplamiento C-F) δ 158.39, 156.09, 133.38, 127.49, 127.39, 125.96, 113.04, 112.94, 109.98, 109.94, 109.90, 109.72, 103.74, 103.51, 54.87, 50.38, 38.60, 20.20, 9.32; LCMS (R_T =1.581 min, MS calc.: 220.14, $[\text{M}+\text{H}]^+=221.1$).

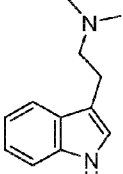
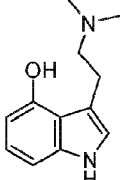
Ejemplo 3. Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos.

Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para estabilidad en microsomas hepáticos humanos (HLM), con los resultados que se resumen en la tabla 1. El compuesto 2 mostró una mayor estabilidad metabólica que el compuesto 1, la N,N-dimetiltriptamina (DMT), la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) y la psilocina en este modelo.

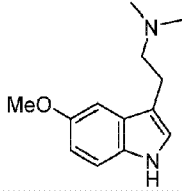
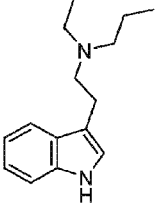
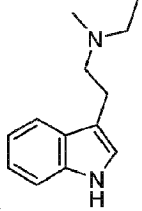
Estabilidad en HLM. Se utilizaron HLM agrupados procedentes de donantes masculinos y femeninos adultos (Corning 452117). Se llevaron a cabo incubaciones microsómicas en placas multipocillo. El medio de incubación de los microsomas hepáticos consistía en PBS (100 mM, pH 7.4), MgCl_2 (1 mM) y NADPH (1 mM), con 0.50 mg de proteína microsómica hepática por ml. Se llevaron a cabo incubaciones de control mediante la sustitución del sistema de cofactor-NADPH por PBS. Se incubaron los compuestos de ensayo (1 μM , concentración final del solvente: 1.0 %) con microsomas a 37 °C bajo agitación constante. Se analizaron seis puntos temporales a lo largo de 60 minutos, extrayendo alícuotas de 60 μl de la mezcla de reacción en cada punto temporal. Se detuvo la reacción en las alícuotas de reacción mediante la adición de 180 μl de acetonitrilo frío (4 °C) que contenían 200 ng/ml de tolbutamida y 200 ng/ml de labetalol a modo de patrones internos (PI), seguido de agitación durante 10 minutos y, a continuación, sedimentación de las proteínas mediante centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. Las muestras de sobrenadante (80 μl) se diluyeron con agua (240 μl) y se analizaron para el compuesto parental remanente utilizando un método de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) diseñado para el propósito.

Análisis de datos. Se determinó la constante de eliminación (k_{el}), la semivida ($t_{1/2}$) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) en un gráfico de $\ln(\text{AUC})$ frente al tiempo, mediante análisis de regresión lineal.

Tabla 1. Aclaramiento intrínseco (CL_{int}) y semivida ($t_{1/2}$) de compuestos en la presencia de HLM.

Compuesto	Estructura	CL_{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
DMT		198.6	7.0
Psilocina		12.6	109.7

(continuación)

Compuesto	Estructura	CL _{int} (μl/ming/mg)	t _{1/2} (min)
5-MeO-DMT		101.9	13.6
1*		64.3	21.7
2*		11.2	125.7

* Los valores son la media de dos experimentos independientes.

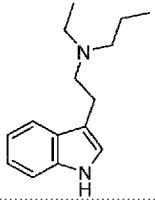
Ejemplo 4. Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos de ratón.

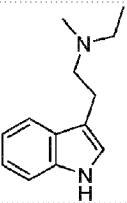
5 Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para estabilidad en microsomas hepáticos de ratón (MLM), con los resultados que se resumen en la tabla 2. El compuesto 2 mostró una mayor estabilidad metabólica que el compuesto 1 en este modelo.

10 Estabilidad en MLM. Se utilizaron MLM agrupados procedentes de ratones CD-1 (BIOIVT M00501). Las incubaciones de microsomas se llevaron a cabo en placas multipocillo. El medio de incubación de microsomas hepáticos consistía en PBS (100 mM, pH 7.4), MgCl₂ (1 mM) y NADPH (1 mM), con 0.50 mg de proteína microsómica hepática por ml. Se llevaron a cabo unas incubaciones de control mediante la sustitución del sistema de cofactor-NADPH con PBS. Los compuestos de ensayo (1 μM, concentración final de solvente: 1.0 %) se incubaron con microsomas a 37 °C bajo agitación constante. Se analizaron seis puntos temporales a lo largo de 15 60 minutos, extrayendo alícuotas de 60 μl de la mezcla de reacción en cada punto temporal. Se detuvo la reacción en las alícuotas de reacción mediante la adición de 180 μl de acetonitrilo frío (4 °C) que contenía 200 ng/ml de tolbutamida y 200 ng/ml de labetalol a modo de patrones internos (PI), seguido de agitación durante 10 minutos, y a continuación, sedimentación mediante centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. Se diluyeron 20 muestras (80 μl) del sobrenadante con agua ((240 μl) y se analizaron para el compuesto parental remanente utilizando un método de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) diseñado para el propósito.

25 Análisis de datos. Se determinó la constante de eliminación (k_{el}), la semivida (t_{1/2}) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) en un gráfico de ln(AUC) frente al tiempo, mediante análisis de regresión lineal.

Tabla 2. Aclaramiento intrínseco (CL_{int}) y semivida (t_{1/2}) de compuestos en la presencia de MLM.

Compuesto	Estructura	CL _{int} (μl/ming/mg)	t _{1/2} (min)
1		231.3	6.0

		13.6	102.0
--	---	------	-------

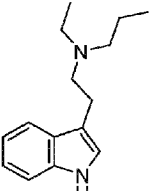
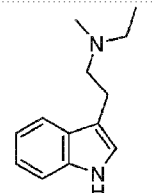
Ejemplo 5. Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos de rata.

Se sometieron a ensayo los compuestos divulgados para estabilidad en microsomas hepáticos de rata (RLM), con los resultados resumidos en la tabla 3. Ambos compuestos mostraron una baja estabilidad en este modelo.

Estabilidad en RLM. Se utilizaron RLM agrupados procedentes de donantes masculinos y femeninos adultos (Xenotech R1000). Las incubaciones de los microsomas se llevaron a cabo en placas multipocillo. El medio de incubación de los microsomas hepáticos consistía en PBS (100 mM, pH 7.4), $MgCl_2$ (1 mM) y NADPH (1 mM), con 0.50 mg de proteína microsómica hepática por ml. Se llevaron a cabo incubaciones de control mediante sustitución del sistema de cofactor-NADPH por PBS. Los compuestos de ensayo (1 μ M, concentración final del solvente: 1.0 %) con microsomas a 37 °C bajo agitación constante. Se analizaron seis puntos temporales a lo largo de 60 minutos, extrayendo alícuotas de 60 μ l de la mezcla de reacción en cada punto temporal. La reacción en las alícuotas de reacción se detuvo mediante adición de 180 μ l de acetonitrilo frío (4 °C) que contenía 200 ng/ml de tolbutamida y 200 ng/ml de labetalol a modo de patrones internos (PI), seguido de agitación durante 10 minutos, y a continuación, sedimentación de las proteínas mediante centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. Se diluyeron muestras (80 μ l) del sobrenadante con agua (240 μ l) y se analizaron para compuesto parental remanente utilizando un método de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) diseñado para el propósito.

Análisis de datos. Se determinó la constante de eliminación (k_{el}), la semivida ($t_{1/2}$) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) en un gráfico de $\ln(AUC)$ frente al tiempo, mediante análisis de regresión lineal.

Tabla 3. Aclaramiento intrínseco (CL_{int}) y semivida ($t_{1/2}$) de compuestos en la presencia de RLM.

Compuesto	Estructura	CL_{int} (μ l/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)
1		970.3	1.4
2		1561.0	0.9

Ejemplo 6. Farmacocinética en ratones.

Se estudió la farmacocinética de los compuestos divulgados, en el plasma (tabla 4) y cerebros (tabla 5) de ratones tras la administración intravenosa (i.v.) y oral (p.o.) de dosis. El compuesto 2 mostró una biodisponibilidad (F) oral absoluta muy mejorada en comparación con el compuesto 1, lo que concuerda con su mayor estabilidad en microsomas hepáticos de ratón (ver el ejemplo 4, anteriormente). A pesar de esta exposición oral muy mejorada, la semivida del compuesto 2 en plasma era similar al compuesto 1. Globalmente, los hallazgos indican que el compuesto 2 puede servir como agente terapéutico activo por vía oral y de acción corta.

Animales. En estos estudios se utilizaron ratones C57BL/6 macho de 8 a 12 semanas de edad. Se alojaron cuatro ratones en cada jaula. Se mantuvo la temperatura y la humedad a 22 ± 3 °C y 30-70 %, respectivamente, y se controló la iluminación para proporcionar un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Se monitorizó la temperatura y humedad mediante un sistema registrador de datos autocontrolado. Se proporcionó a todos los animales dieta para roedores de laboratorio. Se trató agua de ósmosis inversa con luz ultravioleta *ad libitum*. Se asignaron aleatoriamente animales a grupos de tratamiento.

Fármacos. Se utilizaron compuestos de ensayo en forma de las sales de hidrogenofumarato y se disolvieron en un

vehículo que consistía en disolución salina normal. A continuación, se administraron por vía intravenosa (i.v.) por la vena de la cola o por vía oral (p.o.) a una dosis de 10 mg/kg (calculada respecto a la base libre) y en un volumen de 5 ml/kg de peso corporal.

- 5 Recolección de muestras y bioanálisis. Se recolectaron muestras de sangre (de aproximadamente 60 µl) bajo anestesia ligera de isoflurano (Surgivet®) en el plexo retroorbital a las 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 h (4 animales por punto temporal). Inmediatamente después de la extracción de sangre, se recolectó el plasma mediante centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos a 4 °C y las muestras se almacenaron a -70±10 °C hasta el
- 10 bioanálisis. Tras la extracción de sangre, los animales fueron sacrificados inmediatamente; se abrió la vena cava abdominal y el cuerpo completo se perfundió desde el corazón utilizando 10 ml de disolución salina normal y se recogieron muestras del cerebro de todos los animales. Tras el aislamiento, las muestras de cerebro se enjuagaron tres veces en disolución salina normal helada (durante 5 a 10 segundos/enjuague utilizando ~5-10 ml de disolución salina normal en placas Petri desechables para cada enjuague) y se secaron sobre papel de filtro. Se
- 15 homogeneizaron las muestras de cerebro utilizando disolución salina tamponada con fosfato helada (pH 7.4). El volumen total de homogeneizado pesaba tres veces el peso del tejido. Todos los homogeneizados se almacenaron a -70±10 °C hasta el bioanálisis. Para el bioanálisis, se añadieron alícuotas de 25 µl de muestras de estudio de plasma/cerebro, seguido de 100 µl de una disolución de patrón interno (glipizida, 500 ng/ml en acetonitrilo) excepto en los blancos, a los que se añadieron 100 µl de acetonitrilo. Las muestras se sometieron a agitación con vórtex durante 5 minutos y después se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm a 4 °C. Tras la centrifugación, se
- 20 transfirieron 100 µl de cada sobrenadante clarificado a una placa de 96 pocillos y se analizaron con un método de LC-MS/MS diseñado para el propósito, utilizando muestras auténticas de cada analito para la calibración e identificación.
- 25 Análisis de los datos. Se estimaron parámetros farmacocinéticos utilizando la herramienta de análisis no compartimental del software Phoenix® WinNonlin (ver. 8.0).

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos seleccionados de compuestos en plasma de ratones C57BL/6.

Compuesto	C ₀ (i.v.) (ng/ml)*	C _{máx} (p.o.) (ng/ml)	AUC _{0-últ.} (i.v.) (h*ng/ml)	AUC _{0-últ.} (p.o.) (h*ng/ml)	t _{1/2} (i.v.) (h)	t _{1/2} (p.o.) (h)	CL (i.v.) (ml/min/kg)	V _{ss} (i.v.) (l/kg)	F (%)
1	3.820	20.3	844	22.1	1.90	1.88	197	9.35	2.6
2	963	102	545	238	1.48	1.37	304	14.3	44

* Concentración retroextrapolada en t=0.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos seleccionados de compuestos en cerebros de ratones C57BL/6.

Compuesto	C ₀ (i.v.) (ng/ml)*	C _{máx} (p.o.) (ng/ml)	AUC _{0-últ.} (i.v.) (h*ng/ml)	AUC _{0-últ.} (p.o.) (h*ng/ml)	t _{1/2} (i.v.) (h)	t _{1/2} (p.o.) (h)	F (%) **
1	15.400	101	4.750	68.9	1.73	0.66	1.5
2	6.250	957	3.920	1.990	1.54	7.52	51

* Concentración retroextrapolada en t=0. ** Basado en AUC_{0-últ.} de cerebro.

Ejemplo 7. Inhibición de CYP en microsomas hepáticos humanos.

Se determinó la inhibición de cinco enzimas citocromo P450 (CYP) principales (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) por los compuestos divulgados en microsomas hepáticos humanos (HLM) mediante la utilización de LC-MS/MS para monitorizar la conversión metabólica de un cóctel de sustratos de CYP de referencia en la presencia y ausencia de los compuestos de ensayo (tabla 6). A la concentración de ensayo de 10 µM, los compuestos de ensayo generalmente mostraron una inhibición limitada de los CYP. En la mayoría de los CYP sometidos a ensayo, el compuesto 1 mostró la inhibición más baja.

Incubaciones de HLM. Se utilizaron HLM agrupados procedentes de donantes masculinos y femeninos adultos (Corning 452117). Se llevaron a cabo incubaciones de microsomas en placas multipocillo. Las alícuotas de incubación de microsomas hepáticos contenían: 1) PBS (100 mM, pH 7.4), MgCl₂ (3.3 mM) y NADPH (1 mM); 2) proteína microsómica hepática (0.2 mg/ml), 3) los sustratos de CYP de referencia: fenacetina para CYP1A2 (10 µM), diclofenac para CYP2C9 (5 µM), (S)-mefenitoína para CYP2C19 (30 µM), dextrometorfano para CYP2D6 (5 µM) y midazolam para CYP3A4 (2 µM), y 4) compuestos de ensayo (10 µM), inhibidores de control (α-naftoflavona 3 µM para CYP1A2, sulfafenazol 3 µM para CYP2C9, (+)-N-3-bencilnirvanol 1 µM para 2C19, quinidina 3 µM para CYP2D6 o ketoconazol 3 µM para CYP3A4) o solvente (para condición no inhibida). Las incubaciones se llevaron a cabo a 37 °C con agitación constante durante 10 minutos. Las alícuotas de reacción se detuvieron mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo frío (4 °C) que contenía 200 ng/ml de tolbutamida y 200 ng/ml de labetalol como patrones internos (PI), seguido de la sedimentación de proteínas mediante centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos a 4 °C.

Análisis de muestras. Se diluyeron muestras de sobrenadante (200 µl) con agua (100 µl) y se cuantificaron los metabolitos de referencia de cada sustrato de CYP de referencia utilizando un método de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/EM) diseñado para el propósito. Se calculó el porcentaje de inhibición por los compuestos de ensayo o inhibidores de control mediante la comparación de la formación de metabolitos en la presencia del inhibidor en comparación con la formación de metabolitos en la ausencia del inhibidor.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición de las CYP indicadas por los compuestos de ensayo a 10 µM.

Compuesto	CYP (% de inhibición a 10 µM)				
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9
DMT	5.5	5.8	7.3	0.0	2.7
Psilocina	0.0	13.7	22.5	0.0	0.0
5-MeO-DMT	0.0	4.4	4.0	0.0	1.0
1*	2.0	58.6	37.1	2.3	0.1
2	0.0	11.5	0.5	0.0	0.0

* Los valores son la media de dos experimentos independientes.

Ejemplo 8. Estabilidad en la presencia de monoamina oxidasas.

Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para la estabilidad en la presencia de monoamina oxidasa A y B (MAO-A y MAO-B) en preparaciones de mitocondrias hepáticas humanas, con los resultados resumidos en la tabla 7. Los compuestos divulgados mostraron una estabilidad mucho mayor de MAO que DMT en este modelo.

Incubaciones de mitocondrias hepáticas. Se utilizaron mitocondrias hepáticas humanas (Xenotech H0610.M). Se llevaron a cabo incubaciones mitocondriales en placas multipocillo. El medio de incubación de mitocondrias hepáticas consistía en PBS (100 mM, pH 7.4) con 0.30 mg de proteína mitocondrial hepática por ml. Los compuestos de ensayo (1 µM, concentración final de solvente: 1.0 %) se incubaron con proteína mitocondrial hepática a 37 °C bajo agitación constante (volumen total de reacción: 100 µl por pocillo). Se analizaron seis puntos temporales a lo largo de 60 minutos. En cada punto temporal, se detuvieron las reacciones mediante la adición de 300 µl de acetonitrilo frío (4 °C) que contenía 200 ng/ml de tolbutamida y 200 ng/ml de labetalol como patrones internos (PI), seguido de agitación durante 10 minutos, y a continuación, sedimentación de las proteínas mediante centrifugación a 4000 rpm durante 20 minutos a 4 °C. Se diluyeron las muestras de sobrenadante (100 µl) con ácido tricloroacético al 5 % en agua (300 µl) y se analizaron para el compuesto parental remanente utilizando un

método de cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) diseñado para el propósito.

Análisis de datos. Se determinaron la constante de eliminación (k_{el}), la semivida ($t_{1/2}$) y el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) en un gráfico de $\ln(AUC)$ frente al tiempo, mediante análisis de regresión lineal.

Tabla 7. Aclaramiento intrínseco (CL_{int}), semivida ($t_{1/2}$) y porcentaje remanente de compuestos en la presencia de monoamina oxidasas (preparación de mitocondrias humanas).

Compuesto	$t_{1/2}$ (min)	$CL_{int(MAO)}$ ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$)	Porcentaje remanente ($t=60$ min)
1	>145	<15.9	95.1 %
2	>145	<15.9	84.5 %
DMT	17.1	134.9	8.9 %

Ejemplo 9. Actividad funcional en receptores de serotonina.

Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para actividad agonista en varios subtipos de receptor de serotonina (5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C y 5-HT1A) utilizando ensayos funcionales de flujo de Ca^{2+} , con los resultados que se resumen en la tabla 8. Todos los compuestos mostraron una potente actividad agonista en 5-HT2A, lo que sugiere una potencial actividad alucinógena, así como posibles efectos terapéuticos. Sin embargo, la eficacia de señalización en 5-HT2A y la selectividad para esta diana respecto a otros receptores de serotonina variaba drásticamente con incluso cambios pequeños en la estructura química. Por ejemplo, el compuesto 1 mostró poca selectividad para 5-HT2A respecto a 5-HT2B, mientras que el compuesto 2 era altamente selectivo para 5-HT2A respecto a 5-HT2B. A la vez, el compuesto 1 era un agonista altamente eficaz en 5-HT2A ($E_{\text{máx}}=85.2\%$), mientras que el compuesto 2 era un agonista parcial de baja eficacia ($E_{\text{máx}}=36.2\%$). La fluoración en la posición 5 del anillo indol asimismo presentó efectos inesperados. Por ejemplo, los compuestos 3 y 4 eran ambos significativamente más potentes en el receptor de 5-HT1A que sus análogos no fluorados los compuestos 1 y 2, respectivamente. En el caso del compuesto 3, la fluoración asimismo incrementó la potencia en 5-HT2A respecto al compuesto 1. En el caso del compuesto 4, la fluoración presentó poco efecto sobre la potencia en 5-HT2A, aunque incrementó drásticamente la eficacia máxima en comparación con el compuesto 2, resultando en una elevada eficacia respecto al agonista parcial.

Ensayos funcionales en 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT1A. Se determinó la actividad agonista en los receptores 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT1A utilizando un ensayo FLIPR de flujo de Ca^{2+} en WuXi AppTec (Hong Kong) Limited de acuerdo con sus protocolos estándares. Brevemente, se cultivaron células establemente transfectadas que expresaban el receptor de interés (HEK293 para 5-HT2A y 5-HT2B; células CHO para 5-HT1A) y se sembraron en una placa de 384 pocillos y se incubaron a 37°C con 5% de CO_2 durante la noche. Se preparó al momento una disolución de probenecid 250 mM en 1 ml de tampón de ensayo de FLIPR. Lo anterior se combinó con un pigmento fluorescente (Fluo-4 DirectTM) para preparar una concentración final de ensayo de 2.5 mM . Los compuestos se diluyeron $1:3.16$ para 10 puntos y se añadieron 750 nl a una placa de 384 pocillos de compuestos utilizando ECHO junto con $30\text{ }\mu\text{l}$ de tampón de ensayo. A continuación, se añadió el pigmento fluorescente a la placa de ensayo, junto con tampón de ensayo hasta un volumen final de $40\text{ }\mu\text{l}$. La placa celular se incubó durante 50 min a 37°C con 5% de CO_2 y se introdujo en el FLIPR Tetra junto con la placa de compuestos. A continuación, se transfirieron $10\text{ }\mu\text{l}$ de las referencias y los compuestos desde la placa de compuestos a la placa celular y se leyeron las señales fluorescentes.

Ensayos funcionales en 5-HT2C. Se determinó la actividad agonista en 5-HT2C utilizando un ensayo FLIPR de flujo de Ca^{2+} en Eurofins DiscoverX (Fremont, CA) de acuerdo con sus protocolos estándares. Brevemente, se cultivaron células establemente transfectadas que expresaban el receptor 5-HT2C humano y se sembraron en una placa de 384 pocillos y se incubaron a 37°C con 5% de CO_2 durante la noche. Los ensayos se llevaron a cabo en $1\times$ tampón de carga de pigmento que consistía en $1\times$ pigmento, $1\times$ aditivo A y probenecid 2.5 mM en HBSS/HEPES 20 mM . Se preparó probenecid al momento. Las células se cargaron con pigmento antes de los ensayos y se incubaron a 37°C durante 30 a 60 minutos. Tras la carga de pigmento, se sacaron las células del incubador y se añadieron $10\text{ }\mu\text{l}$ de HBSS/Hepes 20 mM . Se incluyó $3\times$ vehículo en el tampón de ensayo. Las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad a fin de equilibrar la temperatura de la placa. Se llevó a cabo una dilución intermedia de las disoluciones de muestra para generar $4\times$ muestra en tampón de ensayo. Se midió la actividad agonista de los compuestos en un FLIPR Tetra (MDS). Se monitorizó la movilización del calcio durante 2 minutos y se añadieron $10\text{ }\mu\text{l}$ de $4\times$ muestra en HBSS/Hepes 20 mM a las células cinco segundos después de iniciar el ensayo.

Tabla 8. Actividad agonista de los compuestos en receptores de serotonina seleccionados en ensayos funcionales de flujo de Ca^{2+} .

Compuesto	EC ₅₀ de 5-HT _{2A} (nM)	% act. de 5-HT _{2A} a dosis máx.	EC ₅₀ de 5-HT _{2B} (nM)	% act. de 5-HT _{2B} a dosis máx.	EC ₅₀ de 5-HT _{2C} (nM)	% act. de 5-HT _{2C} a dosis máx.	EC ₅₀ de 5-HT _{1A} (nM)	% act. de 5-HT _{1A} a dosis máx.
1	30.5	85.2	40.3	80.4	33.4	90.8	88.700	75.5
2	17.1	36.2	>100.0	22.5	28.3	89.7	59.500	73.6
3	5.54	104	NT	NT	NT	NT	19.600	88.3
4	20.6	87.6	NT	NT	NT	NT	16.900	83.0
DMT*	22.2	93.4	>31.60	10.4	31.3	92.0	>100.00	68.1
psilocina*	6.50	95.6	4.290	1.44	30.3	95.1	>3.160	0.720
5-MeO-DMT*	1.76	106	30.1	20.5	10.1	89.8	280	78.8

* Los valores son la media de 2 o más experimentos independientes.

5 Ejemplo 10. Efectos sobre la respuesta de sacudida de cabeza (HTR) en ratones.

Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para su capacidad de inducir una respuesta de sacudida de cabeza (HTR) en ratones, con los resultados resumidos en la tabla 9. En concordancia con su actividad agonista en el receptor 5-HT_{2A}, tanto el compuesto 1 como el compuesto 2 indujeron una HTR. Sin embargo, el efecto máximo de los compuestos divulgados fue inferior al agonista de 5-HT_{2A} prototipo 4-yodo-2.5-dimetoxianfetamina (DOI) (35.6 sacudidas de cabeza/20 min). El efecto máximo del compuesto 2 en este ensayo (6.00 sacudidas de cabeza/20 min) asimismo fue inferior al del compuesto 1 (14.7 sacudidas de cabeza/20 min), en concordancia con la menor eficacia del compuesto 2 como agonista de 5-HT_{2A} *in vitro* (ver el ejemplo 9, anteriormente).

Animales. En estos experimentos se utilizaron ratones C57BL/6 macho adultos de 8 semanas de edad (peso corporal: 20 a 25 g). Los animales se alojaron bajo temperaturas controladas y ciclos de luz/oscuridad de 12 horas (luces entre las 07:00 y las 19:00 h) con alimento y agua *ad libitum*. El protocolo fue aprobado por el Eurofins Advinus Institutional Animal Care and Use Committee. El presente estudio se llevó a cabo en estricta conformidad con las recomendaciones en la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals del National Institutes of Health. Se hicieron todos los esfuerzos para minimizar su sufrimiento.

Fármacos y administración de los mismos. Se utilizaron compuestos de ensayo como las sales hidrogenofumarato y se utilizó la DOI en forma de la sal HCl. Los fármacos se disolvieron en un vehículo que consistía en disolución salina normal y se administraron por vía subcutánea (s.c.) en un volumen de 10 ml/kg. Se administraron compuestos de ensayo a razón de 5 dosis por compuesto (1 a 100 mg/kg, calculados respecto a la base libre) utilizando N=6 animales/grupo. El compuesto de control, DOI, se administró a una dosis (3.16 mg/kg, calculados en la forma de sal HCl) utilizando N=12 animales.

Procedimiento. Se administró una dosis de un fármaco de ensayo (o vehículo) por vía s.c. a los ratones y se introdujo inmediatamente en un pequeño campo abierto para la observación conductual. Los animales fueron observados continuamente durante 20 min y el número de HTR fue contado por un observador con enmascaramiento respecto a la condición de tratamiento.

Análisis estadístico. Los puntos de datos mostrados en la tabla 9 son de medias $\pm$ errores estándar de la media (EEM). El análisis se llevó a cabo utilizando GraphPad Prism 9.

Tabla 9. HTR con los compuestos en ratones.

Compuesto	Dosis (mg/kg)	HTR medias/20 min (EEM)
DOI	3.16	35.583 (3.372)
1	1	14.667 (2.848)
1	3.16	12.167 (1.682)
1	10	8.000 (1.966)
1	31.6	4.750 (1.797)
1	100	4.500 (0.866)
2	1	3.667 (0.615)
2	3.16	6.000 (0.632)
2	10	2.500 (0.563)
2	31.6	1.000 (0.408)
2	100	0.500 (0.500)

Ejemplo 11. Prueba de natación forzada en ratas.

Los compuestos divulgados indujeron efectos de tipo antidepresivo en el ensayo de natación forzada (FST) en ratas con un tiempo de pretratamiento de 23.5 h (figura 1). Específicamente, los compuestos redujeron el tiempo de inmovilidad respecto al control de vehículo, indicando un efecto de tipo antidepresivo. Estos efectos sobre la inmovilidad se observaron 23.5 horas después de una única administración de compuesto, un punto temporal en el que la mayor parte o todo el fármaco había sido eliminado de la circulación sistémica, lo que sugiere que los compuestos presentan efectos de tipo antidepresivo tanto de acción rápida como de larga duración. Además, los compuestos indujeron incrementos significativos del comportamiento de natación durante la prueba (figura 2). Estos efectos sobre la natación fueron más fuertes que los inducidos por el antidepresivo de control desipramina.

Animales. En los experimentos se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho de 8 a 10 semanas de edad. Los animales fueron alojados en grupos de dos bajo condiciones controladas de temperatura (22 ± 3 °C) y humedad relativa (30 % a 70 %), con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y con alimento y agua *ad libitum*. Estos estudios se llevaron a cabo en estricta conformidad con los requisitos del Committee of Control and Supervision of Experimentos on Animals (CPCSEA), India. Se realizaron todos los esfuerzos para minimizar su sufrimiento.

Fármacos y administración de fármacos. Los compuestos de ensayo, vehículo de disolución salina y el control positivo de desipramina se administraron por vía subcutánea (s.c.), con dosis calculadas respecto a la base libre. Como el vehículo se utilizó disolución salina normal. Todos los compuestos fueron administrados a un volumen de 5 ml/kg. Los compuestos de ensayo y el vehículo se administraron 0.5 h después del inicio de la natación de entrenamiento (natación 1) y 23.5 h antes de la natación de ensayo (natación 2). Se administró desipramina 3 veces: 23.5 h, 5 h y 1 h antes de la natación de ensayo (natación 2), cada vez a una dosis de 20 mg/kg.

Prueba de natación forzada (FST). Los animales fueron aleatorizados basándose en el peso corporal y se comprobó que las variaciones entre grupos fueran mínimas y no excediesen ± 20 % del peso corporal medio de todos los grupos. El tamaño de grupo fue de N=10 por tratamiento, excepto para los grupos de vehículo y desipramina, que fueron de N=20. Las ratas se manipularon durante aproximadamente 2 minutos cada día durante los cinco días anteriores al inicio del procedimiento experimental. El primer día del experimento (es decir, el día 0), después de la aleatorización, se llevaron a cabo sesiones de natación de entrenamiento (natación 1) entre las 12:00 y 18:00 con todos los animales, introduciendo las ratas en cilindros de vidrio individuales (46 cm de altura x 20 cm de diámetro) que contenían 30 cm de profundidad de agua a 23-25 °C, durante 15 minutos. Tras concluir la natación 1, los animales fueron secados con toallas de papel, se introdujeron en jaulas de secado calentadas durante 15 minutos y después se devolvieron a sus jaulas de origen. A continuación, los animales recibieron la administración del tratamiento o tratamientos apropiados de fármaco o vehículo, tal como se ha descrito anteriormente. En aras de la claridad, un tiempo de administración de compuesto de 23.5 h antes de la natación 2 significa 0.5 h después del inicio de la natación 1 y 0.25 h después de completar la natación 1 (es decir, inmediatamente después de volver a la jaula de origen). El día 1 (es decir, 24 h después de iniciar la natación 1), los animales realizaron la natación de ensayo (natación 2) durante un periodo de 5 minutos, por lo demás bajo las mismas condiciones que la natación 1. Durante todas las sesiones de natación se cambió el agua entre cada animal.

Los observadores, que habían sido enmascarados a los grupos de tratamiento, asignaron puntuaciones a las conductas. Los animales fueron sometidos a observación continua durante la natación 2 y se registró el tiempo total dedicado a las conductas siguientes: inmovilidad, natación y trepado. Se consideró que una rata estaba inmóvil en el caso de que se mantuviese flotando en el agua sin realizar esfuerzos y únicamente realizase los movimientos necesarios para mantener su cabeza por encima de la superficie del agua. Se consideró que una rata estaba nadando en el caso de que realizase movimientos activos de natación, más de los necesarios para meramente mantener su cabeza por encima de la superficie del agua (por ejemplo, moviéndose alrededor del cilindro). Se consideró que una rata estaba trepando en el caso de que realizase movimientos activos con sus patas delanteras hacia el interior y exterior del agua, normalmente dirigidos contra las paredes.

Análisis estadístico. Los puntos de datos representados en figura 1 y figura 2 representan la media $\pm$ error estándar de la media (EEM). El análisis se llevó a cabo utilizando GraphPad Prism 9. Se llevaron a cabo comparaciones entre grupo utilizando el análisis unidireccional de la varianza (ANOVA), seguido de prueba de Dunnett para las comparaciones con el vehículo.

Ejemplo 12. Estabilidad en plasma y homogeneizado cerebral de ratón.

Los compuestos divulgados se sometieron a ensayo para la estabilidad en plasma de ratón (Tabla 10) y homogeneizado cerebral de ratón (tabla 11) mediante LC-MS/MS. Los compuestos eran estables bajo las condiciones del experimento, lo que sugiere que no están sujetos a un metabolismo sustancial en plasma o cerebro.

Estabilidad en plasma. Se incubaron los controles positivos y los compuestos de ensayo (concentración final en

medio de incubación=1 μ M, DMSO al 0.5 %) en 400 μ l de plasma de ratón DBA2 (n=3) en un incubador con CO₂ a 37 °C. Se extrajo una alícuota de 50 μ l de cada incubación a los 0, 5, 15, 30, 60 y 90 minutos y se desactivaron inmediatamente con 500 μ l de acetonitrilo helado que contenía patrón interno, seguido del almacenamiento a -80 °C. En el momento del bioanálisis, se descongelaron todas las muestras a temperatura ambiente. Las muestras fueron sometidas a agitación con vórtex durante 5 minutos, seguido de centrifugación a 4.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Se transfirieron alícuotas de 100 μ l de cada muestra a una placa de 96 pocillos profundos y se analizaron para el compuesto parental remanente mediante un método de LC-MS/EM diseñado para el propósito.

Estabilidad en homogeneizado cerebral. Se prepararon muestras de homogeneizado de tejido cerebral mediante dilución de un volumen de tejido cerebral completo procedente de ratones C57BL/6 con tres volúmenes de tampón de diálisis (disolución salina tamponada con fosfato, pH 7.4, fosfato sódico 0.1 M y cloruro sódico 0.15 M), proporcionando homogeneizado diluido 4 veces. Los controles positivos y los compuestos de ensayo (concentración final en medio de incubación=1 μ M, DMSO al 0.5 %) se incubaron en 400 μ l del homogeneizado cerebral de ratón diluido (n=3) descrito anteriormente, en un incubador con CO₂ a 37 °C. Se extrajo una alícuota de 50 μ l de cada incubación a los 0, 5, 15, 30, 60 y 90 minutos y se desactivaron inmediatamente con 500 μ l de acetonitrilo helado que contenía patrón interno, seguido del almacenamiento a -80 °C. En el momento del bioanálisis, todas las muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente. Las muestras se sometieron a agitación con vórtex durante 5 minutos, seguido de centrifugación a 4.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C. Se transfirieron alícuotas de 100 μ l de cada muestra a una placa de 96 pocillos profundos y se analizaron para el compuesto parental remanente mediante un método de LC-MS/EM diseñado para el propósito.

Tabla 10. Tiempo frente a % de compuesto de ensayo remanente en plasma de ratón.

Tiempo (min)	% de compuesto parental remanente	
	Compuesto 1	Compuesto 2
0	100	100
5	92	96
15	101	97
30	103	99
60	103	98
90	94	89
t _{1/2} (min)	>90	>90

Tabla 11. Tiempo frente a % de compuesto de ensayo remanente en homogeneizado cerebral de ratón.

Tiempo (min)	% de compuesto parental remanente	
	Compuesto 1	Compuesto 2
0	100	100
5	95	97
15	94	98
30	95	101
60	96	92
90	95	98
t _{1/2} (min)	>90	>90

Ejemplo 13. Estabilidad en microsomas de compuestos adicionales.

Se sometieron a ensayo unos compuestos divulgados adicionales, incluyendo los compuestos 3 y 4, para la estabilidad en microsomas hepáticos humanos, de ratón o de rata, tal como se ha descrito en los ejemplos 3 a 5. El compuesto 4 mostró una estabilidad moderada a alta en microsomas humanos y de ratón, y era más estable que DMT en tales preparaciones.

Ejemplo 14. Farmacocinética de unos compuestos adicionales en ratones.

Se sometieron a ensayo unos compuestos divulgados adicionales, incluyendo los compuestos 3 y 4, para determinar sus propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad oral en ratones, tal como se describe en el ejemplo 6. El compuesto 4 mostraba una biodisponibilidad oral moderada a alta.

Ejemplo 15. Estabilidad de unos compuestos adicionales en la presencia de monoamina oxidasas.

Se sometieron a ensayo unos compuestos divulgados adicionales, incluyendo los compuestos 3 y 4, para determinar su estabilidad en la presencia de monoamina oxidasas utilizando preparaciones de mitocondrias hepáticas, tal como se describe en el ejemplo 8. Los compuestos 3 y 4 mostraron una estabilidad moderada a alta en tales preparaciones.

Ejemplo 16. Efectos de unos compuestos adicionales en el ensayo de HTR.

5 Se sometieron a ensayo unos compuestos divulgados adicionales, incluyendo los compuestos 3 y 4, para determinar su capacidad de inducir una respuesta de sacudida de cabeza (HTR) en ratones, tal como se describe en el ejemplo 10. Los compuestos 3 y 4 indujeron una respuesta de sacudida de cabeza en ratones de una manera dependiente de la dosis, en concordancia con su actividad agonista en el receptor 5-HT_{2A} *in vitro*.

Ejemplo 17. Efectos de unos compuestos adicionales en el ensayo de natación forzada en ratas.

10 Se sometieron a ensayo unos compuestos divulgados adicionales, incluyendo los compuestos 3 y 4, en el ensayo de natación forzada (FST) en ratas, tal como se describe en el ejemplo 11. Los compuestos 3 y 4 redujeron la inmovilidad en este ensayo de una manera dependiente de la dosis, en concordancia con un efecto de tipo antidepresivo.

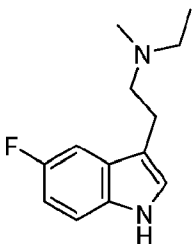
15 **Ejemplo 18. Síntesis de unos compuestos adicionales.**

Pueden prepararse unos compuestos divulgados adicionales mediante métodos estándares conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica, por ejemplo los presentados en los ejemplos 1 a 2 y descritos anteriormente en la presente memoria.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un adyuvante o un portador farmacéuticamente aceptables.

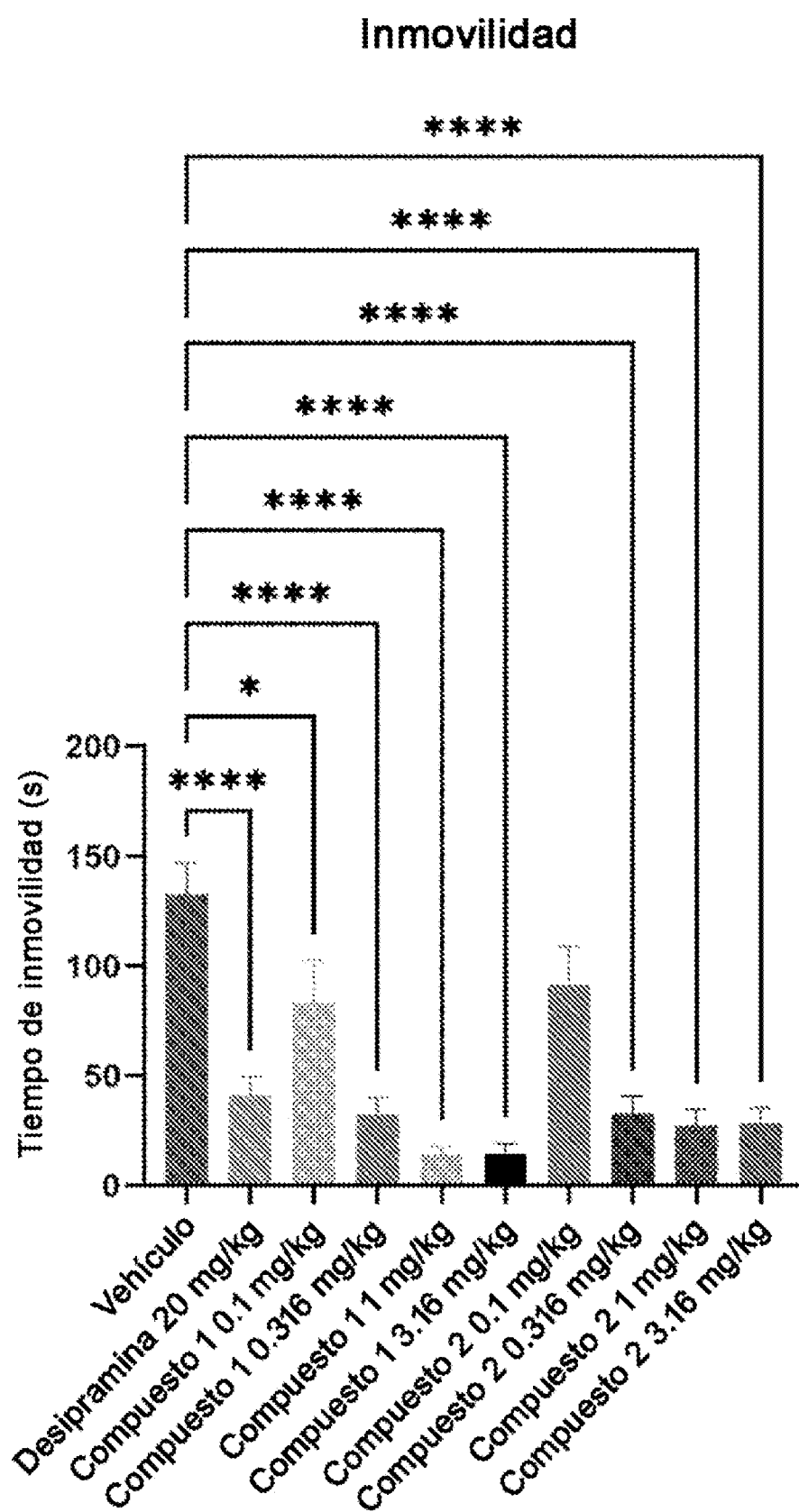


FIG. 1

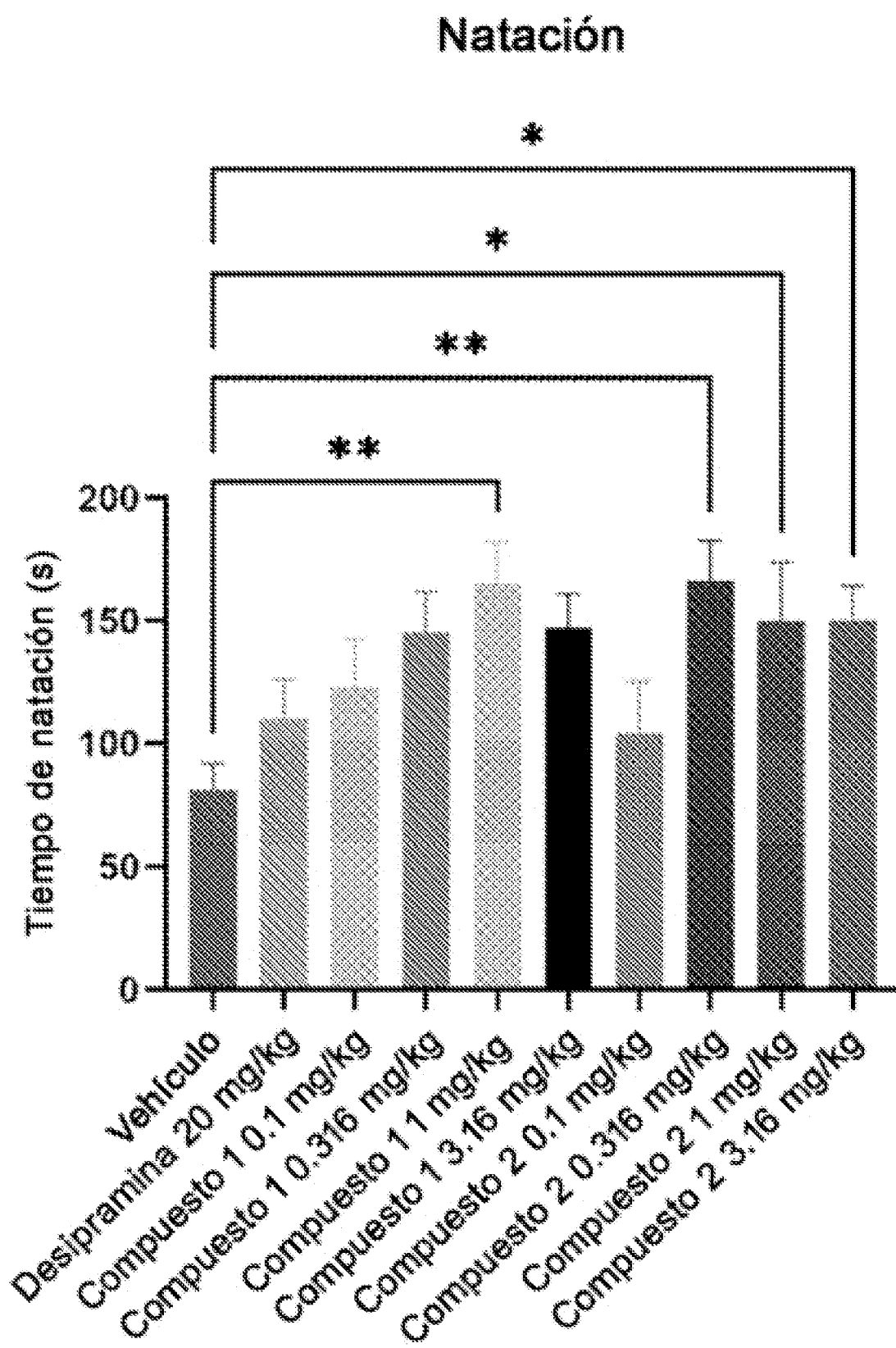


FIG. 2