

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 020 732**

51 Int. Cl.:

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/453 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2018** **PCT/EP2018/082143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2019** **WO19101825**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2018** **E 18804003 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** **EP 3713563**

54 Título: **Derivados de amida de cromanilo o cromanilquinona para su uso en el tratamiento de la depresión y la migraña**

30 Prioridad:

22.11.2017 EP 17203136

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

23.05.2025

73 Titular/es:

**KHONDRION IP B.V. (100.00%)
Van Heemstraweg 49 e
6641 AA Beuningen, NL**

72 Inventor/es:

**SMEITINK, JOHANNES ALBERTUS MARIA y
BEYRATH, JULIEN DAVID**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 3 020 732 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amida de cromanilo o cromanilquinona para su uso en el tratamiento de la depresión y la migraña

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a los campos de la medicina humana y veterinaria. La invención se refiere, en particular, a derivados de amida del ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico para el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo, cefaleas y/o migraña. Los compuestos se pueden usar para tratar a cualquier sujeto que padezca un trastorno del estado de ánimo, cefaleas y/o migraña, pero se puede usar específicamente para tratar un trastorno del estado de ánimo, cefaleas y/o migraña en pacientes que padecen una enfermedad mitocondrial.

Estado de la técnica

[0002] La migraña, un tipo recurrente de cefalea incapacitante acompañado de manifestaciones crónicas y episódicas, es uno de los trastornos neurológicos más complejos (Goadsby *et al.* 2002). La migraña sigue siendo uno de los trastornos más incapacitantes en todo el mundo. La migraña es una forma de cefalea episódica, generalmente unilateral y muy debilitante, que puede causar un dolor punzante o una sensación de pulsación, generalmente en un solo lado de la cabeza. A menudo viene acompañado de náusea, vómitos y sensibilidad extrema a la luz (fotofobia), el sonido (fonofobia) y los olores (osmofobia), alteración del sueño y depresión. Los ataques de migraña pueden causar un dolor significativo durante horas o tres días si no se tratan y puede ser tan intensos que el dolor sea incapacitante. La gestión terapéutica de la migraña se basa principalmente en un tratamiento médico no específico y se ve afectado por la baja adherencia del paciente a los regímenes de tratamiento aplicados. La migraña se asocia a una calidad de vida sustancialmente reducida para el individuo y un nivel alto de carga económica para la sociedad. Las migrañas incluyen cefaleas en racimo y cefaleas vasculares y a veces se les denomina cefaleas enfermizas o cefaleas histamínicas. Existen otros tipos de migraña menos comunes, que incluyen la migraña con aura prolongada; la migraña con aura sin cefalea; la migraña con aura de inicio agudo; la migraña basilar que puede estar asociada con vértigo, alteraciones de la marcha y/o pérdida de conciencia; la migraña oftalmopléjica asociada con parálisis ocular, diplopía y/o ptosis; la migraña retiniana; y la migraña hemipléjica familiar asociada con hemiparesia o hemiplejía. Las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la migraña se pueden clasificar en dos estrategias generales. El tratamiento agudo es una terapia que se usa para detener un ataque cuando comienza. El tratamiento preventivo es una terapia que se usa para reducir el número de ataques, disminuir la intensidad del dolor y prevenir la aparición de futuros ataques. Las opciones de tratamiento actuales a menudo carecen de eficacia e inducen diversos efectos secundarios, por lo que aún existe una gran necesidad de desarrollar nuevos enfoques farmacológicos con mayor poder terapéutico para el tratamiento de las migrañas (Kalra y Elliott, 2007; Ahmed, 2012; Obermann y Holle, 2016).

[0003] Los trastornos del estado de ánimo son una de las enfermedades mentales más comunes. Algunos ejemplos de trastornos del estado de ánimo incluyen trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, trastorno ciclotímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno de disregulación disruptiva del estado de ánimo, depresión relacionada con una enfermedad médica, depresión inducida por el consumo de sustancias o medicamentos. La depresión y la ansiedad son trastornos del estado de ánimo comunes y a menudo pueden presentarse simultáneamente. La depresión es un trastorno psicológico caracterizado por un deterioro drástico de las condiciones mentales y físicas. Estos trastornos se pueden tratar mediante psicoterapia y medicamentos, como los antidepresivos. Lamentablemente, los medicamentos actuales pueden tardar semanas o meses en lograr sus efectos completos y, mientras tanto, los pacientes siguen sufriendo sus síntomas y siguen estando en riesgo. Además, los efectos secundarios de estos medicamentos pueden ser desde desagradables hasta potencialmente mortales; por ejemplo, puede haber un mayor riesgo de suicidio, hostilidad e incluso comportamiento homicida. Por lo tanto, se recomiendan tratamientos farmacológicos que tengan un inicio rápido de efectos antidepresivos o ansiolíticos en cuestión de horas o días y que sean sostenidos y, por lo tanto, deseados.

[0004] Múltiples estudios transversales han observado consistentemente que la migraña se produce a menudo junto con la depresión (Ashina *et al.*, 2012; Fuller-Thomson *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2016). Por ejemplo, una gran proporción de pacientes que padecen enfermedades mitocondriales sufren migraña y trastornos del estado de ánimo, como la depresión (Kraya *et al.* 2017; Verhaak *et al.* 2016; Koene *et al.* 2009; Bansal y Kuhad 2016; Vollono *et al.* 2017). Sparaco *et al.* 2005 analizan evidencias e hipótesis relacionadas con la disfunción mitocondrial y la migraña.

[0005] Los documentos W02014/011047 y W02017/060432 divulgan derivados de amida del ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico, incluido KH176, para tratar o prevenir trastornos mitocondriales y/o afecciones asociadas con la disfunción mitocondrial. En el reciente ensayo clínico KHENERGY (identificador NCT02909400 en clinicaltrials.gov), se demostró que el fármaco de estudio KH176 de la presente invención reduce significativamente los síntomas de depresión en pacientes con enfermedad mitocondrial que son

portadores de una mutación en el ADN mitocondrial. Además, todos los pacientes que participaron en el estudio KHENERGY y que previamente habían sufrido migraña de manera crónica manifestaron tener una reducción de la intensidad y el número de episodios de migraña durante el periodo de tratamiento con KH176.

- 5 [0006] Sobre esta base, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos métodos de tratamiento de sujetos que padecen trastornos del estado de ánimo, cefaleas y/o migraña.

Resumen de la invención

- 10 [0007] La invención es tal y como se define en las reivindicaciones. Todas las referencias a métodos de tratamiento deben interpretarse como referencias a compuestos/composiciones para su uso en dichos métodos.

Descripción de la invención

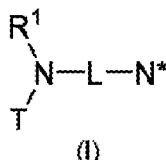
- 15 [0008] La presente invención se basa en el descubrimiento de que los compuestos, como los derivados de amida del ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico o el ácido 2-hidroxi-2-metil-4-(3,5,6-trimetil-1,4-benzoquinon-2-il)-butanoico, son capaces de suprimir eficazmente los síntomas de un trastorno del estado de ánimo, así como de reducir la aparición de cefaleas y migrañas. Estos efectos de los compuestos de la invención se observaron por primera vez en el ensayo clínico de fase II KHENERGY (www.clinicaltrials.gov: NCT 02909400) de un compuesto de la invención, cuando se probó en un estudio cruzado controlado con placebo en
20 pacientes que sufrían una enfermedad mitocondrial relacionada con m.3243A>G. Sin embargo, los inventores anticipan que los compuestos de la invención también suprimirán síntomas de un trastorno del estado de ánimo, así como reducirán la aparición de cefaleas y migrañas en sujetos que lo necesiten, donde los sujetos no son necesariamente pacientes que padecen una enfermedad mitocondrial relacionada con m.3243A>G.

- 25 [0009] En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se define a continuación en el presente documento, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con un trastorno del estado de ánimo, preferiblemente mediante la administración de una dosis eficaz del compuesto, tal y como se define a continuación en el presente documento.

- 30 [0010] En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se define en el presente documento a continuación, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con al menos uno de los siguientes: cefalea y migraña, preferiblemente mediante la administración de una dosis eficaz del compuesto, como se define en el presente documento a continuación.

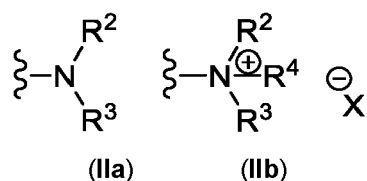
- 35 [0011] El uso médico descrito en este documento se formula como un compuesto, como se define en este documento, para su uso como medicamento para el tratamiento de la(s) afección(es) indicada(s) (por ejemplo, mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto), pero podría formularse igualmente como i) un método de tratamiento de la(s) afección(es) indicada(s) utilizando un compuesto, como se define en este
40 documento, que comprende un paso de administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto, ii) un compuesto, como se define en este documento, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar la(s) afección(es) indicada(s), donde preferiblemente el compuesto se debe administrar en una cantidad eficaz, y iii) uso de un compuesto, como se define en este documento, para el tratamiento de la(s) afección(es) indicada(s), preferiblemente mediante la administración de una cantidad eficaz.

- 45 [0012] El compuesto puede identificarse por su estructura general (I):



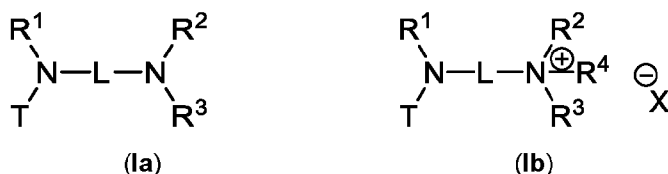
- 50 [0013] En este caso,

- T es un derivado de la vitamina E soluble en agua que tiene una estructura central de cromanilo o cromanilquinona y un resto de ácido carboxílico sustituido en la posición 2, donde T está conectado al nitrógeno a través del resto de ácido carboxílico, por lo que forma un resto amida;
 - L es una porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal que comprende de 1 a 10 átomos de la cadena principal opcionalmente sustituidos seleccionados de entre carbono, nitrógeno y oxígeno;
 - N* está representado por la estructura (IIa) o (IIb)
- 55



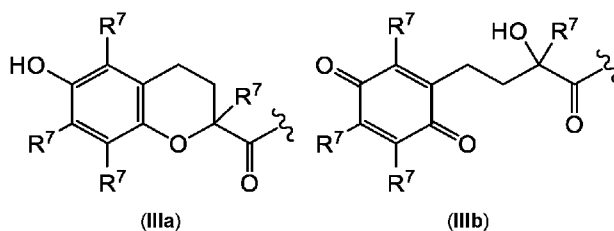
- R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo de C₁ - C₆ o alquenilo de C₁ - C₆, o R¹ y R² están unidos entre sí y forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R¹ está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R² está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R³ se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de C₁ - C₆ o alquenilo de C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alquenilo puede ser sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R³ está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina; y
- R⁴ se selecciona de entre hidrógeno (H) o alquilo de C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede ser sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi;
- X es un anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0014] El compuesto según la estructura (I) comprende al menos dos átomos de nitrógeno; el átomo de nitrógeno al que está conectado T, que también se denomina "átomo de nitrógeno de la amida", y el átomo de nitrógeno del resto N*, que también se denomina "átomo de nitrógeno distal". N* puede ser un resto amino, cuando el enlace covalente entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de adyacente de la cadena principal es un enlace simple, o parte de un resto imina, cuando el enlace covalente entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de la cadena principal es un doble enlace. El átomo de nitrógeno distal puede ser neutro o catiónico. En caso de que N* sea neutro, el compuesto según la invención también puede denominarse por la estructura general (Ia). En caso de que N* sea catiónico, el compuesto según la invención también puede denominarse por la estructura general (Ib).

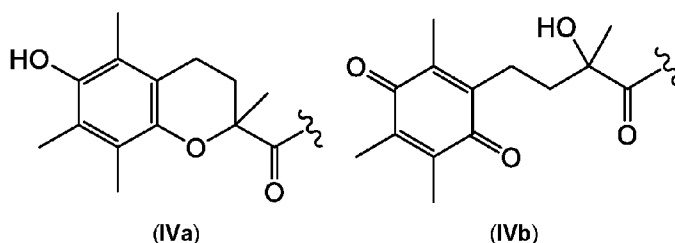


[0015] T es un derivado de la vitamina E soluble en agua, donde la estructura de cromanilo o cromanilquinona está sustituida por un ácido carboxílico en la posición 2. La variante 2-carboxi de la vitamina E también se conoce como TroloxTM (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico). Los derivados de la vitamina E solubles en agua son conocidos en la técnica e incluyen 6-hidroxi-2,5,7,8-tetraalquil-2carboxi-cromanilo (estructura general (IIIa), también denominada "forma cerrada") y su forma oxidada 2-(3-hidroxi-3-alkuil-4-oxobutil)-3,5,6-trialquilciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (estructura general (IIIb), también denominada "forma abierta"). Los inventores han descubierto que la forma abierta según la estructura general (IIIb) se encuentra como metabolito de la forma cerrada según la estructura general (IIIa), cuando se administra esta última. Después de 24 h de tratamiento de una línea celular P4 con el compuesto I-IVa-X (un compuesto de estructura general (I) donde T es de estructura general (IVa), en la configuración S,R, y donde, según el compuesto X, se aplica lo siguiente: L = L¹⁹; R¹ = H; R²-R^{2'} = L³; R³ = H), aproximadamente el 48 % (± 10 %) del compuesto cerrado se convirtió en la forma abierta. Aproximadamente el 15 % (± 3 %) se convirtió durante el mismo periodo cuando se incubó solo en medio. Dicha conversión también se describe en Beyrath *et al.*, DOI: 10.1038/s41598-018-24900-3, y en Koene *et al.*, DOI: 10.1186/s13023-017-0715-0. Una estructura de cromanilo preferida es una estructura de 6-hidroxicromano. Una estructura de cromanilquinona preferida es una 2-(3-hidroxi-3-alkuil)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona, en la que preferiblemente un 3-hidroxi-3-alkuil es un 3-hidroxi-3-butilo, más preferiblemente un 4-oxo-3-hidroxi-3-butilo, como se comprende en la estructura general (IIIb).

[0016] La posición 2 de la forma cerrada es la posición en el anillo de oxano que lleva el ácido carboxílico (o amida, como es el caso en una molécula de la invención) y un resto R⁷, que es la posición 2 según las convenciones de nomenclatura conocidas en la técnica, como la nomenclatura IUPAC. Para la forma abierta, se pretende que el mismo átomo de carbono tenga la posición 2, de modo que se haga referencia al átomo de carbono que lleva el resto hidroxilo y un resto R⁷, como se muestra en la estructura general (IIIb) a continuación. Esta posición también se puede ver como la posición 3 del resto alquilo que está sustituido por la quinona. En consecuencia, T es un derivado de la vitamina E soluble en agua, donde la estructura de cromanilo está sustituida por un ácido carboxílico en la posición 2 o donde la estructura de cromanilquinona está sustituida por un ácido carboxílico en la posición 3 del resto 3-hidroxi-3-alkuil, que a su vez está sustituido en la posición 2' de la ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona.



[0017] En este caso, cada aparición de R^7 se selecciona individualmente de entre halógeno, alquilo, amino, nitro o -NHCO-alquilo. Las opciones preferidas para R^7 son halógeno y alquilo, de la manera más preferible, alquilo. En el contexto de R^7 , el halógeno es preferiblemente flúor o cloro, de la manera más preferible, cloro. En el contexto de alquilo, es preferiblemente un resto alquilo de $C_1 - C_6$, preferiblemente un resto alquilo de $C_1 - C_6$, de la manera más preferible, metilo. En el contexto de R^7 , el amino es preferiblemente $-NH^2$. En el contexto de R^7 , -NHCO-alquilo es preferiblemente -NHCOMe. Preferiblemente, cada uno de R^7 es el mismo sustituyente. De la manera más preferible, R^7 es metilo. En una forma de realización preferida, T está representado por la estructura (IVa) o (IVb). En otras palabras, la estructura (IVa) es una forma de realización preferida de la estructura (IIIa), y la estructura (IVb) es una forma de realización preferida de la estructura (IIIb).



[0018] En una forma de realización preferida, T está representado por la estructura IIIa o IIIb, preferiblemente por la estructura IVa o IVb. En una forma de realización más preferida, T está representado por la estructura (IIIa), preferiblemente por la estructura (IVa). En una forma de realización preferida alternativa, T está representado por la estructura (IIIb), preferiblemente por la estructura (IVb).

[0019] El compuesto identificado por la estructura general (I) comprende al menos un átomo de carbono quiral (estereocentro), es decir, el átomo en la posición 2 de T (por ejemplo, del anillo de oxano de estructura (IIIa) o el resto de estructura de ácido butanoico (IIIa)). En la presente invención se incluyen tanto el compuesto que tiene una configuración *S* como el compuesto que tiene una configuración *R* del átomo de carbono en la posición 2, así como las mezclas de los diferentes estereoisómeros. Dicha mezcla puede tener una de las configuraciones en exceso enantiomérico, o puede ser racémica. Siempre que estén presentes uno o más estereocentros adicionales en el compuesto según la invención, por ejemplo, en la porción conectora L, cada uno puede existir individualmente en la configuración *S*, en la configuración *R*, o como una mezcla de ambas configuraciones. Dicha mezcla puede tener una de las configuraciones en exceso enantiomérico, o puede ser racémica. En caso de que estén presentes estereocentros adicionales, todos los diastereómeros del compuesto de estructura general (I), en cada una proporción posible, están abarcados en la presente invención.

[0020] En una forma de realización preferida, la solubilidad del compuesto de la invención en agua, expresada como $\log(P_{ow})$, está comprendida entre 2,0 y 5,0, preferiblemente entre 2,5 y 4,5, más preferiblemente entre 3,0 y 4,0. $\log(P_{ow})$, el logaritmo del coeficiente de partición entre 1-octanol y agua, es una medida bien conocida de la solubilidad en agua. Los compuestos que tienen un valor de $\log(P_{ow})$ entre 3 y 4 están idealmente equilibrados entre una solubilidad en agua suficiente para la preparación de soluciones acuosas o suspensiones y una lipofilicidad suficiente para garantizar un transporte eficiente del compuesto sobre la membrana celular. La persona experta sabrá cómo determinar qué combinaciones de L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X, tal y como se define en este documento, proporcionan un compuesto que tiene un valor de $\log(P_{ow})$ entre 3 y 4. Los expertos conocen bien las pruebas adecuadas para definir el valor de $\log(P_{ow})$ de un compuesto, que incluyen, entre otras, el método del matraz agitado, ITIES, el método de gotas o el uso de HPLC. El $\log(P_{ow})$ de un compuesto también se puede predecir utilizando algoritmos QSPR.

[0021] R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo de $C_1 - C_6$ o alqueno de $C_1 - C_6$, o uno o ambos de R^1 y R^2 están incrustados en una estructura cíclica, como se describe a continuación. Preferiblemente, R^1 es H o alquilo de $C_1 - C_2$ o R^1 y R^2 están unidos entre sí y, por tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^1 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, más preferiblemente R^1 es H o alquilo de $C_1 - C_2$, aún más preferiblemente R^1 es H o metilo (Me), de la manera más preferible, R^1 es H. Preferiblemente, R^2 es H o alquilo de $C_1 - C_2$ o R^1 y R^2 están unidos entre sí y, por tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^2 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, más

preferiblemente R^2 es H, alquilo de $C_1 - C_2$ o está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, aún más preferiblemente R^2 es H, metilo (Me) o está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica. En una forma de realización, R^2 es H, metilo (Me), preferiblemente R^2 es H. En una forma de realización especialmente preferida, R^2 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica, como se define a continuación, preferiblemente una estructura cíclica saturada, de la manera más preferible, un anillo de piperidina.

[0022] En una forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida está conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora. Esta segunda porción conectora se define uniendo R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida y R^2 en el átomo de nitrógeno distal. De este modo, el átomo de nitrógeno de la amida, el átomo de nitrógeno distal, la primera porción conectora y la segunda porción conectora forman juntos una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones. En una forma de realización preferida, la segunda porción conectora es un puente $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$, de la manera más preferible, un puente $-CH_2-CH_2-$, donde dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono están presentes entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal.

[0023] En otra forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida está conectado a un átomo de la cadena principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora, por lo que forma una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones. El átomo de la cadena principal de la porción conectora al que está conectado el átomo de nitrógeno a este respecto tiene un sustituyente R^1 , que está unido con R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida. De este modo, el átomo de nitrógeno de la amida, parte de la primera porción conectora situada entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo que lleva R^1 , el átomo de la cadena principal que lleva R^1 y la segunda porción conectora forman juntos la estructura cíclica. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno distal no está incluido en esta estructura cíclica, sino que en su lugar solo se incluye parte de la cadena principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el átomo de nitrógeno de la amida y un átomo de la cadena principal de la porción conectora es un puente $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$, de la manera más preferible, un puente $-CH_2-CH_2-$, donde dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono están presentes entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de la cadena principal de la porción conectora. De la manera más preferible, la estructura cíclica que contiene el átomo de nitrógeno de la amida es un anillo completamente saturado, preferiblemente seleccionado de entre un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperazina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina y un anillo de azepano, más preferiblemente un anillo de piperazina, un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina, de la manera más preferible, un anillo de piperidina.

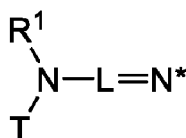
[0024] En otra forma de realización, el átomo de nitrógeno distal está conectado a un átomo de la cadena principal de la porción conectora a través de una segunda la porción conectora, por lo que forma una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones y, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones. El átomo de la cadena principal de la porción conectora al que está conectado el átomo de nitrógeno a este respecto tiene un sustituyente R^2 , que está unido con R^2 en el átomo de nitrógeno distal. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno distal, parte de la primera porción conectora situada entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo que lleva R^2 , el átomo de la cadena principal que lleva R^2 y la segunda porción conectora forman juntos la estructura cíclica. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida no está incluido en esta estructura cíclica, sino que en su lugar solo se incluye parte de la cadena principal de la segunda porción. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el átomo de nitrógeno distal y un átomo de la cadena principal de la porción conectora es un puente $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, de la manera más preferible, un puente $-CH_2-CH_2-$, donde dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono están presentes entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal de la porción conectora. De la manera más preferible, la estructura cíclica que contiene el átomo de nitrógeno distal es un anillo completamente saturado, preferiblemente seleccionado de entre un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperazina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina y un anillo de azepano, más preferiblemente un anillo de piperidina o un anillo de pirrolidina, de la manera más preferible, un anillo de piperidina. También es posible que exista una conexión entre R^1 en el átomo de nitrógeno de la amida y un sustituyente R^1 en la porción conectora y entre R^2 en el átomo de nitrógeno distal y un sustituyente R^2 en la porción conectora.

[0025] En otra forma de realización, el átomo de nitrógeno distal está conectado a un átomo de la cadena principal de la porción conectora a través de una segunda y una tercera porción conectora, por lo que forman una estructura bicíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 6 a 12 eslabones, más preferiblemente una estructura cíclica de 6 a 9 eslabones, como una estructura similar a un biciclooctano, de la manera más preferible, una estructura similar al [2.2.2]biciclooctano. El átomo de la cadena principal de la porción conectora al que está conectado el átomo de nitrógeno a este respecto tiene un sustituyente R^2 y R^3 que están unidos entre sí con R^2 y R^3 , respectivamente, en el átomo de nitrógeno distal. De este modo, el átomo de nitrógeno distal, parte de la primera porción conectora situada entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo que lleva R^2 , el átomo de la cadena principal que lleva R^2 y la segunda porción conectora forman juntos un ciclo de la estructura

bicíclica, y la parte de la primera porción conectora situada entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo que lleva R³, y la tercera porción conectora forman un segundo ciclo de la estructura bicíclica. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida no está incluido en esta estructura bicíclica, sino que en su lugar solo se incluye parte de la cadena principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el átomo de nitrógeno distal y un átomo de la cadena principal de la porción conectora es un puente -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂CH₂-, de la manera más preferible, un puente -CH₂-CH₂-, donde dos o tres, preferiblemente dos, átomos de carbono están presentes entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal de la porción conectora. De la manera más preferible, la estructura cíclica que contiene el átomo de nitrógeno distal es una estructura completamente saturada.

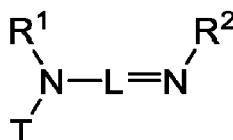
[0026] Entre las posibilidades mencionadas anteriormente para R², lo más preferido es que el átomo de nitrógeno distal esté conectado a un átomo de la cadena principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora, donde R² está unido con R^{2'}, como se ha definido con más detalle antes en este documento.

[0027] Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina, la porción conectora L comprende al menos un doble enlace situado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal adyacente de la porción conectora, o R² comprende al menos un doble enlace situado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo adyacente de R² (es decir, R² = alqueno de C₁ - C₆). En tales casos, R³ está ausente. En caso de que el átomo de nitrógeno distal forme parte de un resto imina, donde un doble enlace está situado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal adyacente de la porción conectora, el compuesto de la invención se puede representar mediante la estructura (lc).

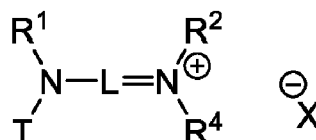


(lc)

[0028] Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina en la estructura (lc), puede ser catiónico o neutro. Se aplican las mismas opciones para N*, como se define por las estructuras (IIa) y (IIb), donde R³ está ausente. En caso de que el átomo de nitrógeno distal sea neutro y forme parte de un resto imina, donde un doble enlace está situado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal adyacente de la porción conectora, el compuesto según la invención también puede denominarse por la estructura general (ld). En caso de que el átomo de nitrógeno distal sea catiónico y forme parte de un resto imina, donde un doble enlace está situado entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de la cadena principal adyacente de la porción conectora, el compuesto según la invención también puede denominarse por la estructura general (le).



(ld)



(le)

[0029] El nitrógeno distal que forma parte de un resto imina incluye casos donde el átomo de nitrógeno distal forma parte de un anillo heteroaromático, en particular un anillo de pirrol, un anillo de piridina o un anillo de imidazol, en cuyos casos está presente formalmente un doble enlace entre el átomo de nitrógeno distal y el átomo de carbono adyacente, ya sea en la porción conectora o en R². Los restos preferidos que comprenden un resto imina incluyen guanidina, amidina y piridina. Para guanidina y amidina, uno de los átomos de nitrógeno está sustituido para formar la conexión con el átomo de nitrógeno de la amida a través de la porción conectora L. Para la piridina, uno de los átomos de carbono está sustituido. Cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto amina, está conectado a la porción conectora y R² a través de dos enlaces simples, y R³ está presente. Se prefiere que el átomo de nitrógeno distal forme parte de un resto amina, es decir, que tenga tres o cuatro enlaces sencillos a cada uno de R¹, R², R³ y opcionalmente R⁴.

[0030] En el caso de que R³ esté presente, R³ se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de C₁ - C₆ o alqueno de C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alqueno puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, preferiblemente R³ es H, alquilo de C₁ - C₆, más preferiblemente R³ es H o alquilo de C₁ - C₄, aún más preferiblemente R³ es H o alquilo de C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o restos (halo)alcoxi. Los átomos de halógeno incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y astato (At), preferiblemente el átomo de halógeno es flúor (F). Los restos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi. En los restos haloalcoxi, al menos un átomo de hidrógeno de un resto alcoxi se reemplaza por un átomo de halógeno, preferiblemente por F. Los sustituyentes preferidos para los restos alquilo son átomos de halógeno y restos alcoxi. Los restos adecuados para R³ incluyen,

preferiblemente se limitan a, H, metilo (Me), trifluorometilo (-CF₃), etilo (Et), isopropilo (iPr), ciclopropilo (-cPr), metileno ciclopropilo (-CH₂cPr), n-propilo (n-Pr), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂CF₃), 2-hidroxi-etilo (-CH₂CH₂OH) y metoximetilo (CH₂OCH₃), más preferiblemente R³ es H o metilo (Me), de la manera más preferible, R³ es H. Alternativamente, R³ es preferiblemente alquilo de C₁ - C₄, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, más preferiblemente R³ es alquilo de C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi.

[0031] En caso de que el átomo de nitrógeno distal esté en forma catiónica, se origina formalmente a partir de la protonación o alquilación, preferiblemente protonación o metilación de un átomo de nitrógeno trivalente. El átomo de nitrógeno trivalente es preferiblemente un resto amina, ya sea primario, secundario o terciario, o un resto imina, ya sea primario o secundario. El contraión (X) del átomo de nitrógeno distal catiónico es un ion cargado negativamente, preferiblemente un ion cargado negativamente monovalente, más preferiblemente un anión como se indica a continuación en el presente documento. La síntesis de los compuestos de la invención no necesita abarcar la protonación o alquilación de un átomo de nitrógeno de amina o imina. El átomo de nitrógeno distal catiónico también puede formarse mediante una ruta diferente. Como tal, el átomo de nitrógeno distal catiónico solo se origina "formalmente" a partir de la protonación o alquilación de un átomo de nitrógeno de amina o imina.

[0032] R⁴ es el sustituyente en el átomo de nitrógeno distal catiónico, que se origina a partir de la protonación o alquilación formal del resto amina o imina. Por lo tanto, el compuesto según esta forma de realización, en vista de la presencia del átomo de nitrógeno catiónico y X, es una sal, preferiblemente una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son aquellas sales que son adecuadas para ser administradas como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del resto amina o imina del compuesto según la invención son conocidas por los expertos en la técnica, y se originan a partir del tratamiento formal del compuesto con un ácido (agente de protonación) o un agente alquilante. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero de forma no limitativa, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr), ácido yodhídrico (HI), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido nítrico (HNO₃), ácido trifluoroacético (TFAH o CF₃CO₂H) y ácido fosfórico (H₃PO₄). Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero de forma no limitativa, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos sulfónicos y ácido salicílico. Cuando se utiliza un ácido como el ejemplificado en este documento para preparar formalmente la sal, R⁴ es hidrógeno y el tipo de ácido determina el contraión X. Alternativamente, la sal se puede formar mediante tratamiento formal con un agente alquilante. Los agentes alquilantes adecuados incluyen, pero de forma no limitativa, haluros de alquilo de C₁ - C₆ (tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, cloruro de butilo, fluoruro de butilo, bromuro de butilo), sulfato de dimetilo, carbonato de dimetilo, triflato de metilo, fluorosulfonato de metilo, clorosulfonato de metilo, metanosulfonato de metilo y bencenosulfonato de metilo. La sal se puede preparar mediante el tratamiento real del compuesto no salino con un ácido o agente de alquilación, como se ha indicado anteriormente, o mediante otros medios conocidos en la técnica y/o ejemplificados más adelante.

[0033] R⁴ se selecciona de entre hidrógeno (H) o alquilo de C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, preferiblemente R⁴ es H o alquilo de C₁ - C₄, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi, más preferiblemente R⁴ es H o alquilo de C₁ - C₂, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi. Los átomos de halógeno incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) y astato (At), preferiblemente el átomo de halógeno es flúor (F). Los restos alcoxi preferidos incluyen metoxi y etoxi. En los restos haloalcoxi, al menos un átomo de hidrógeno de un resto alcoxi se reemplaza por un átomo de halógeno, preferiblemente por F. Los restos adecuados para R⁴ incluyen, preferiblemente se limitan a, H, metilo (Me), trifluorometilo (-CF₃), etilo (Et), isopropilo (iPr), ciclopropilo (-cPr), metileno ciclopropilo (-CH₂cPr), n-propilo (n-Pr), 2,2,2-trifluoroetilo (-CH₂CF₃), metoximetilo (-CH₂OCH₃). Aún más preferiblemente, R⁴ es H o metilo (Me), de la manera más preferible, R⁴ es H.

[0034] X puede ser cualquier anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista fisiológico o farmacéutico, más preferiblemente un anión monovalente. X se selecciona preferiblemente de entre F, Cl, Br, I, HSO₄, NO₃, TFA (CF₃CO₂), formiato, acetato, propionato, glicolato, piruvato, oxalato, maleato, malonato, succinato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, cinamato, mandelato, sulfonato y salicilato. Preferiblemente, X es Cl, I, TFA o formiato, más preferiblemente Cl, I, TFA o formiato, aún más preferiblemente X es Cl o formiato, de la manera más preferible, X es Cl. Cuando el átomo de nitrógeno catiónico se origina a partir de una protonación formal, esta protonación se lleva a cabo preferiblemente con cloruro de hidrógeno (HCl), ácido trifluoroacético (TFAH o CF₃CO₂H) o ácido fórmico (HCOOH), más preferiblemente con HCl o ácido fórmico. La metilación formal se lleva a cabo preferiblemente con yoduro de metilo (MeI). De este modo, en una forma de realización preferida, R⁴ = Me cuando X = I, y R⁴ = H cuando X = Cl, TFA o formiato.

[0035] Las porciones conectoras L apropiadas para conectar el átomo de nitrógeno de la amida al átomo de nitrógeno distal son porciones conectoras que comprenden preferiblemente de 1 a 10 átomos de la cadena principal opcionalmente sustituidos, más preferiblemente que comprenden de 1 a 8 átomos de la cadena

principal opcionalmente sustituidos. Por lo tanto, L puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de la cadena principal opcionalmente sustituidos. Se prefiere que la porción conectora L comprenda de 1 a 10 átomos de la cadena principal opcionalmente sustituidos seleccionados de entre carbono, nitrógeno y oxígeno. En este documento, los átomos de la cadena principal son aquellos átomos que forman la cadena más corta entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. La cadena principal puede ser una estructura lineal, pero (parte de) la cadena principal también puede formar parte de una estructura cíclica. Cuando la cadena principal forma parte de una estructura cíclica, la cadena principal se define como la cadena más corta entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. En una forma de realización, uno de los átomos de la cadena principal comprende un sustituyente R^5 , y uno de los átomos de la cadena principal comprende un sustituyente $R^{5'}$, preferiblemente dos átomos de la cadena principal diferentes comprenden los sustituyentes R^5 y $R^{5'}$, donde R^5 y $R^{5'}$ están unidos para formar una estructura cíclica, preferiblemente una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, más preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones. En esta forma de realización, el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal no están incluidos en la estructura cíclica, sino que solo se incluye parte de la cadena principal de la porción conectora. En una forma de realización preferida, esta conexión entre el o los átomo(s) de la cadena principal de la porción conectora, que lleva(n) los sustituyentes R^5 y $R^{5'}$, es un puente $-(CH_2)_n-$, donde $n = 1 - 6$, preferiblemente un puente $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$, donde están presentes de uno a seis, preferiblemente dos o tres, átomos de carbono entre el átomo o los átomos de la cadena principal sustituido(s) de la porción conectora.

[0036] En una forma de realización preferida, los átomos de la cadena principal se seleccionan de entre carbono, nitrógeno y oxígeno, preferiblemente de entre carbono y nitrógeno. Dicha cadena principal según esta forma de realización preferida puede identificarse como $C_{n-m}N_m$, donde n designa el número total de átomos en la cadena principal, y m el número de átomos de nitrógeno en la cadena principal. Cada uno de n y m es un número entero no negativo. Las porciones conectoras adecuadas tienen $n = 1 - 10$ y $m = 0 - 4$, preferiblemente $n = 2 - 7$ y $m = 0 - 3$, más preferiblemente $n = 4 - 7$ y $m = 0 - 2$. Las porciones conectoras especialmente preferidas tienen una cadena principal identificada como $C_{n-m}N_m$, donde $n = 2$ y $m = 0$ (C_2); $n = 5$ y $m = 1$ (C_4N); $n = 3$ y $m = 0$ (C_3); $n = 4$ y $m = 1$ (C_3N); $n = 7$ y $m = 2$ (C_5N_2); $n = 4$ y $m = 0$ (C_4); $n = 6$ y $m = 1$ (C_5N); o $n = 5$ y $m = 0$ (C_5). De la manera más preferible, todos los átomos de la cadena principal son átomos de carbono ($m = 0$).

[0037] Para cumplir sus requisitos de valencia, los átomos de carbono y nitrógeno de la cadena principal de la porción conectora pueden llevar átomos de hidrógeno, pueden estar sustituidos o pueden estar presentes dobles o triples enlaces entre átomos de cadena principal adyacentes, como lo entenderá la persona experta. En el contexto de la invención, el hidrógeno no se considera un sustituyente. Siempre que un átomo de oxígeno esté presente como átomo de la cadena principal en la porción conectora, la persona experta entenderá que el átomo de oxígeno de la cadena principal no lleva átomos de hidrógeno, sustituyentes ni dobles o triples enlaces. Pueden estar presentes triples enlaces entre dos átomos de carbono de la cadena principal. Los átomos de cadena principal, junto con los átomos de hidrógeno y/o los sustituyentes, constituyen la porción conectora. En el contexto de la presente invención, "opcionalmente sustituido" se utiliza para indicar que un átomo (de la cadena principal) puede llevar uno o más sustituyentes, o puede no llevar sustituyentes y en su lugar pueden estar presentes suficientes átomos de hidrógeno, para cumplir los requisitos de valencia de dicho átomo (de la cadena principal).

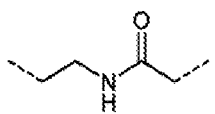
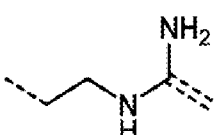
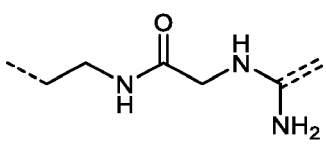
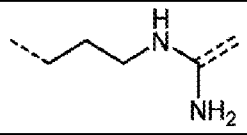
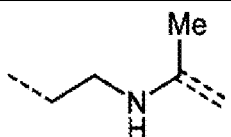
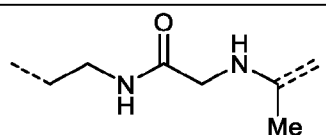
[0038] Los sustituyentes adecuados incluyen, pero de forma no limitativa, halógeno, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, $NHNH_2$, N_3 , $NHC(=O)R^6$, $NHC(=O)NHR^6$, $NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)OR^6$, OH, OR^6 , $OC(=O)R^6$, R^6 (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo), aralquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, $OC(=O)OR^6$, $OC(=O)NHR^6$, $O(SO_2)R^6$, $O(SO_2)OH$, $O(PO_2)OH$, SH, SR^6 , $C(=O)R^6$, alquil- NH_2 , alquil-OH, alquil-SH, $C(=O)CF_3$, $C(=O)OR^6$, $C(=O)OH$, $C(=O)H$, $C(=O)OR^6$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NMe_2$, $C(=O)N(R^6)_2$, $C(=S)NH_2C(=S)SH$, CN, NC, CNO, ONC, OCN, SCN, SNC, CNS, $S(=O)R^6$, $S(=O)_2R^6$, $S(=O)_2(OH)$, $P(=O)(OH)_2$ o $P(=O)(OH)(OR^6)$. Los átomos que tienen dos o más valencias restantes, como los átomos de cadena principal de carbono, pueden llevar un sustituyente con doble enlace, como oxo ($=O$), imino ($=NH$ o $=NR^6$), tioxo ($=S$), alquilideno ($=CH_2$ o $=CHR^6$ o $=C(R^6)_2$). En este caso, cada R^6 es independientemente un resto alquilo, preferiblemente un resto alquilo de $C_1 - C_6$, más preferiblemente un resto alquilo de $C_1 - C_2$. Dentro de R^6 , uno o más restos CH_2 puede(n) reemplazarse independientemente por uno de O, S o NH, y/o uno o más restos CH puede(n) reemplazarse por N. Además, dos sustituyentes en el mismo átomo o en átomos diferentes pueden unirse para formar estructuras cíclicas. Si dos sustituyentes en un único átomo de la cadena principal están unidos en una estructura cíclica, se puede considerar que esta estructura cíclica está conectada a través de una unión espiránica con la cadena principal. Si dos sustituyentes en diferentes átomos de la cadena principal están unidos en una estructura cíclica, parte de esta estructura cíclica es (forma parte de) la cadena principal, y la cadena principal se considera que es la cadena más corta de átomos entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. Las estructuras cíclicas formadas como tales pueden ser completamente de carbono o pueden comprender heteroátomos 0 - 3 (por ejemplo, N, O, S y/o P), y pueden comprender dobles enlaces 0 - 3. Todos los átomos en estas estructuras cíclicas se pueden sustituir opcionalmente. Los ejemplos de estructuras cíclicas adecuadas son cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Como se indica más adelante, también se puede formar una estructura cíclica uniendo un sustituyente

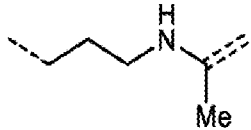
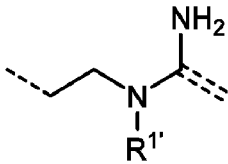
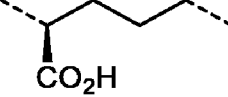
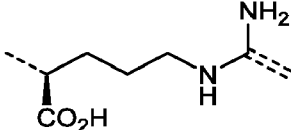
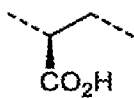
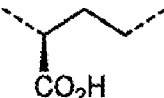
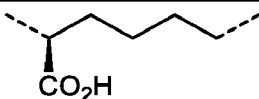
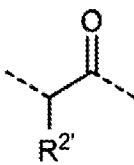
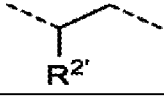
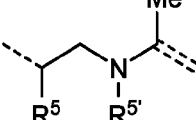
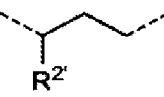
en un átomo de la cadena principal con R¹ en el átomo de nitrógeno de la amida o con R² en el átomo de nitrógeno distal.

[0039] El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados que incluyen grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, cíclicos y combinaciones de estos, que tienen el número de átomos de carbono especificado o, si no se especifica ningún número, que tienen preferiblemente hasta 12 átomos de carbono. El grupo "alquilo de cadena lineal" o "alquilo lineal" se refiere a grupos alquilo que no son ni cíclicos ni ramificados, comúnmente denominados grupos "n-alquilo". Un subconjunto de los grupos alquilo es alquilo de C₁ - C₆, que incluye grupos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cualquier otro grupo alquilo que contiene entre uno y seis átomos de carbono, donde los grupos alquilo de C₁ - C₆ pueden unirse mediante cualquier valencia en los grupos alquilo de C₁ - C₆.

[0040] En una forma de realización, los átomos de la cadena principal están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R⁶, carboxi, oxo y amino primario o un átomo de la cadena principal pueden unirse con R¹ para formar una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones y/o un átomo de la cadena principal puede unirse con R² para formar una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, o se pueden unir dos átomos de la cadena principal unir para formar una estructura cíclica, donde R⁶ es tal y como se ha definido anteriormente, preferiblemente R⁶ es alquilo de C₁ - C₆, más preferiblemente alquilo de C₁ - C₂. Los sustituyentes preferidos de los átomos de la cadena principal son alquilo, como metilo (Me o -CH₃), carboxilo (-C(=O)OH), oxo (=O) y amino primario (-NH₂).

[0041] Las porciones conectoras L preferidas se identifican a continuación como L¹ a L²⁸. Las más preferidas son L¹ a L²⁶:

L ¹ =		-CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₂ -
L ² =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ - o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ -
L ³ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₃ -
L ⁴ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NHC(NH ₂)=
L ⁵ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(NH ₂)=
L ⁶ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)=
L ⁷ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₂ NHC(Me)=
L ⁸ =		-CH ₂ -CH ₂ -NH-C(O)-CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ NHC(Me)=

L ⁹ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(Me)= o -(CH ₂) ₃ NHC(Me)=
L ¹⁰ =		-CH ₂ -CH ₂ -NR ^{1'} -C(NH ₂)= o -(CH ₂) ₂ NR ^{1'} C(NH ₂)=
L ¹¹ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ -
L ¹² =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH-C(NH ₂)= o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ NHC(NH ₂)=
L ¹³ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ - o -C(CO ₂ H)CH ₂ -
L ¹⁴ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₂ -
L ¹⁵ =		-C(CO ₂ H)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -C(CO ₂ H)(CH ₂) ₄ -
L ¹⁶ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₄ -
L ¹⁷ =		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - o -(CH ₂) ₅ -
L ¹⁸ =		-CHR ^{2'} -C(O)- o -CHR ^{2'} C(O)-
L ¹⁹ =		-CHR ^{2'} -CH ₂ - o -CHR ^{2'} CH ₂ -
L ²⁰ =		-CHR ⁵ -CH ₂ -NR ^{5'} -C(Me)= o -CHR ⁵ CH ₂ NR ^{5'} C(Me)=
L ²¹ =		-CHR ^{2'} -CH ₂ -CH ₂ - o -CHR ^{2'} (CH ₂) ₂ -
L ²² =		-CH ₂ -CH ₂ -CHR ^{1'} - o -(CH ₂) ₂ CHR ^{1'} -

L ²³ =		-CH ₂ -CH ₂ -CHR ^{1'} -NH-C(O)-C(Me)- o -(CH ₂) ₂ CHR ^{1'} NHC(O)C(Me)-
L ²⁴ =		-CH ₂ -CHR ^{1'} - o -CH ₂ CHR ^{1'} -
L ²⁵ =		-CH ₂ -CHR ^{1'} -NH-C(Me)= o -CH ₂ CHR ^{1'} NHC(Me)=
L ²⁶ =		-CHR ⁵ -CH ₂ -CH ₂ -CHR ^{5'} - o -CHR ⁵ (CH ₂) ₂ CHR ^{5'} -
L ²⁷ =		-CHR ^{2'} -CHR ^{3'} -CH ₂ -CH ₂ - o -CHR ^{2'} CHR ^{3'} (CH ₂) ₂ -
L ²⁸ =		-CR ⁵ =CH-CH=CR ^{5'} -CH ₂ - donde R ⁵ -R ^{5'} es -CH=CH-

[0042] En este documento, se prefiere que el enlace discontinuo en el lado izquierdo de cada una de las estructuras para L¹ a L²⁸ indique el enlace entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno de la amida, y el enlace discontinuo en el lado derecho de cada una de las estructuras para L¹ a L²⁸ indique el enlace entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno distal.

[0043] Cada aparición de R^{1'} representa la conexión de una segunda porción conectora entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno de la amida, donde R^{1'} está unido con R¹ a través de la segunda porción conectora, por lo que forma una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones, que se construye a partir del átomo de nitrógeno de la amida, de 1 a 4 átomos de la cadena principal de la porción conectora y de 1 a 4 átomos que forman el puente que une R¹ y R^{1'}. De la misma manera, cada aparición de R^{2'} representa la conexión de una segunda porción conectora entre la porción conectora y el átomo de nitrógeno catiónico, donde R^{2'} está unido con R² a través de la segunda porción conectora, por lo que forma una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones, que se construye a partir del átomo de nitrógeno catiónico, de 1 a 4 átomos de la cadena principal de la porción conectora y de 1 a 4 átomos que forman el puente que une R² y R^{2'}. Asimismo, cada aparición de R⁵ y R^{5'} representa la conexión de una segunda porción conectora entre un átomo de la cadena principal de la porción conectora, que lleva R⁵, y otro átomo de la cadena principal de la porción conectora, que lleva R^{5'}, donde R^{5'} está unido con R⁵ a través de la segunda porción conectora, por lo que forma una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones, preferiblemente una estructura cíclica de 5 a 8 eslabones, de la manera más preferible, una estructura cíclica de 6 eslabones, que se construye a partir de 2 a 5 átomos de la cadena principal de la porción conectora, y de 1 a 5 átomos que forman el puente que une R⁵ y R^{5'}. Por lo tanto, en las porciones conectoras L¹⁰, L²², L²³, L²⁴ y L²⁵, R^{1'} está unido con R¹ a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, más preferiblemente un puente -CH₂-CH₂-. Por lo tanto, en un compuesto que comprende la porción conectora L¹⁰, donde R^{1'} y R¹ están unidos a través de un puente -CH₂-CH₂-, el átomo de nitrógeno de la amida está incrustado en una estructura cíclica de seis eslabones, que se construye a partir del átomo de nitrógeno de la amida, dos átomos de carbono y un átomo de nitrógeno de la cadena principal de la porción conectora, y dos átomos de carbono más que forman el puente de R¹ y R^{1'}. Este puente -CH₂-CH₂- entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno central en la cadena principal de la porción conectora L¹⁰ puede representarse como L¹. De la misma manera, en las porciones conectoras L¹⁸, L¹⁹ y L²¹, R^{2'} está unido con R² a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, más preferiblemente un puente -CH₂-CH₂-CH₂-. Asimismo, en la porción conectora L²⁰ y L²⁶, R^{5'} está unido a R⁵ a través de una segunda porción conectora, preferiblemente un puente -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, más preferiblemente un puente -CH₂-CH₂-.

[0044] La porción conectora L^{26} comprende un resto cicloalquilo disustituido, preferiblemente un resto ciclohexilo disustituido, y, por lo tanto, puede presentarse en forma cis o en forma trans, preferiblemente en forma trans.

5 [0045] La porción conectora L^{27} comprende un resto cicloalquilo bicíclico, preferiblemente un resto ciclooctilo bicíclico. Cuando $L = L^{27}$, es muy preferido que L , R^2 y R^3 comprendan juntos 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. De la manera más preferible, L^{27} está comprendido en un azabicyclooctano, como el azabicyclo[2.2.2]octano.

10 [0046] Las porciones conectoras L^{11} , L^{12} , L^{13} , L^{14} , L^{15} , L^{18} (siempre que $R^2-R^{2'}$ no sea $-C(O)-$), L^{19} (siempre que $R^2-R^{2'}$ no sea $-CH_2-$), L^{20} (siempre que $R^5-R^{5'}$ no sea $-CH_2-$), L^{21} (siempre que $R^2-R^{2'}$ no sea $-CH_2-CH_2-$), L^{22} (siempre que $R^1-R^{1'}$ no sea $-CH_2-CH_2-$), L^{23} (siempre que $R^1-R^{1'}$ no sea $-CH_2-CH_2-$), L^{24} (siempre que $R^1-R^{1'}$ no sea $-CH_2-$) y L^{25} (siempre que $R^1-R^{1'}$ no sea $-CH_2-$) comprenden un estereocentro adicional. El estereoisómero, cuando se indica en las estructuras de esas porciones conectoras, tiene carácter ilustrativo, no limitante. Como se indicó antes, cada estereocentro presente en los compuestos según la invención puede estar presente individualmente en cada una de sus formas estereoisoméricas, ya sea S o R, o como una mezcla de ambos isómeros en cualquier proporción. En vista del estereocentro ya presente en la posición 2 de T, los compuestos que tienen estas porciones conectoras pueden ser (R,R); (S,R); (R,S); o (S,S). A lo largo de toda la descripción, el primer designador (R o S) de la configuración es para la posición 2 de T, y el segundo designador de la misma define la configuración del estereocentro adicional que puede estar presente en el compuesto según la invención. Para L^{23} , el grupo metilo indicado por "Me" en la tabla anterior es preferiblemente (S).

25 [0047] En formas de realización preferidas, las porciones conectoras especialmente preferidas son L^5 , L^8 , L^{11} , L^{12} , L^{16} , L^{17} , L^{19} , L^{21} , L^{26} , L^{27} y L^{28} . Las porciones conectoras especialmente preferidas son L^5 , L^8 , L^{11} , L^{12} , L^{16} , L^{17} , L^{19} , L^{21} y L^{26} . Las porciones conectoras aún más preferidas son L^{11} , L^{16} , L^{19} y L^{26} , y, de la manera más preferible, la porción conectora es L^{19} . Preferiblemente, L^{19} se combina con $R^2-R^{2'} = L^1$ o L^3 , de la manera más preferible, con $R^2-R^{2'} = L^3$. Preferiblemente, L^{21} se combina con $R^2-R^{2'} = L^1$ o L^3 , de la manera más preferible, con $R^2-R^{2'} = L^1$. Preferiblemente, L^{26} se combina con $R^5-R^{5'} = L^1$ o L^3 , más preferiblemente con $R^5-R^{5'} = L^1$, de la manera más preferible, donde el ciclohexilo está *trans*-1,4-disustituido. Se prefiere especialmente la combinación de la porción conectora L^{19} con $R^2-R^{2'} = L^3$ y $R^3 = H$, Me, Et, iPr, CH_2OCH_3 o CH_2CF_3 , más preferiblemente $R^3 = Me$, Et, iPr o CH_2CF_3 , de la manera más preferible, $R^3 = H$.

[0048] En caso de que N^* sea según la estructura (IIa), se prefiere que la porción conectora L contenga de 1 a 5 átomos de la cadena principal opcionalmente sustituidos y/o la porción conectora L contenga al menos un átomo de la cadena principal distinto del carbono. En caso de que N^* sea según la estructura (IIa), se prefiere especialmente que el átomo de nitrógeno distal esté conectado a un átomo de la cadena principal de la porción conectora a través de una segunda porción conectora, donde R^2 está unido con $R^{2'}$, más preferiblemente donde la estructura cíclica formada de esta manera es un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina o un anillo de azepano, de la manera más preferible, un anillo de piperidina y/o al menos uno de los átomos de la cadena principal está sustituido por un resto de ácido carboxílico. En caso de que N^* sea según la estructura (IIa), se prefiere que L sea cualquiera de L^2 , L^4 - L^{21} , L^{23} , L^{25} , L^{26} , L^{27} y L^{28} , se prefiere especialmente que L sea cualquiera de L^2 , L^4 - L^{21} , L^{23} , L^{25} y L^{26} , más preferiblemente uno de L^5 , L^8 , L^{11} , L^{12} , L^{16} , L^{17} , L^{19} , L^{21} y L^{26} . En caso de que N^* según la estructura (IIb), se prefiere que R^4 sea H o Me, más preferiblemente R^4 es H, y X es Cl, I, TFA o formiato, aún más preferiblemente X es Cl o formiato, de la manera más preferible, X es Cl. En caso de que N^* sea según la estructura (IIb), se prefiere que la porción conectora L contenga de 3 a 10 átomos de la cadena principal, o 2 átomos de la cadena principal de los cuales uno esté conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora. En caso de que N^* sea según la estructura (IIb), se prefiere que L sea cualquiera de L^2 , L^4 - L^{21} , L^{23} , L^{25} , L^{26} , L^{27} y L^{28} , se prefiere especialmente que L sea cualquiera de L^2 - L^{26} , más preferiblemente uno de L^5 , L^8 , L^{11} , L^{12} , L^{16} , L^{17} , L^{19} , L^{21} y L^{26} .

[0049] En una forma de realización, la porción conectora L es L^1 y R^1 y R^2 están unidos entre sí en una estructura cíclica a través de una segunda porción conectora L^1 , por lo que forma un anillo de piperazina de seis eslabones que incluye en total cuatro átomos de carbono de las dos porciones conectoras, el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal. En una forma de realización, la porción conectora L es L^{19} y R^2 y $R^{2'}$ están unidos entre sí en una estructura cíclica a través de una segunda porción conectora L^3 , por lo que forman un anillo de piperideno de seis eslabones que incluye en total cinco átomos de carbono de las porciones conectoras y el átomo de nitrógeno distal.

60 [0050] En una forma de realización preferida, el compuesto está representado por la estructura general (I), en la que:

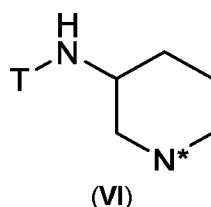
- L es una porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal;
- N^* es según la estructura (IIa);
- T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), donde R^7 es un resto alquilo de C_1 - C_6 ;

- R^1 se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de $C_1 - C_6$ o alquenilo de $C_1 - C_6$, o R^1 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R^2 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L para formar una estructura cíclica seleccionada de entre un anillo de piperidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de pirazolidina o un anillo de azepano; y
- R^3 se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de $C_1 - C_6$ o alquenilo de $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R^3 está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina.

[0051] En una forma de realización preferida alternativa, el compuesto según la invención está representado por la estructura general (I), en la que:

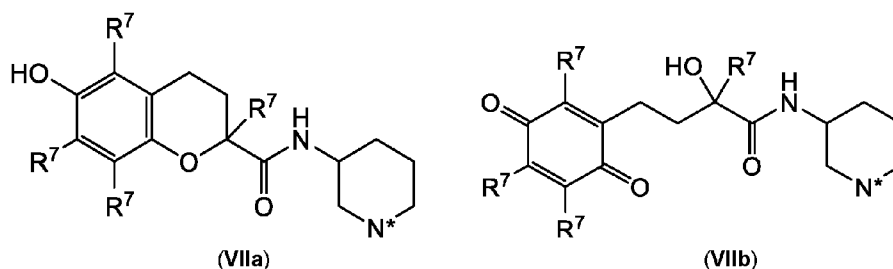
- L es una porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal que comprende de 3 a 10 átomos de la cadena principal, o 2 átomos de la cadena principal, de los cuales uno está conectado al átomo de nitrógeno distal a través de una segunda porción conectora;
- N^* es según la estructura (IIIb);
- T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), donde R^7 es un resto alquilo de $C_1 - C_6$;
- R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo de $C_1 - C_6$ o alquenilo de $C_1 - C_6$, o R^1 y R^2 están unidos entre sí y forman, por tanto, una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R^1 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica y/o R^2 está unido con un átomo de la cadena principal de la porción conectora L en una estructura cíclica;
- R^3 se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de $C_1 - C_6$ o alquenilo de $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R^3 está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina;
- R^4 se selecciona de entre hidrógeno (H) o alquilo de $C_1 - C_6$, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi; y
- X es un anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0052] Los compuestos particularmente preferidos se identifican a continuación mediante las estructuras (VI) - (IX). Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VI):



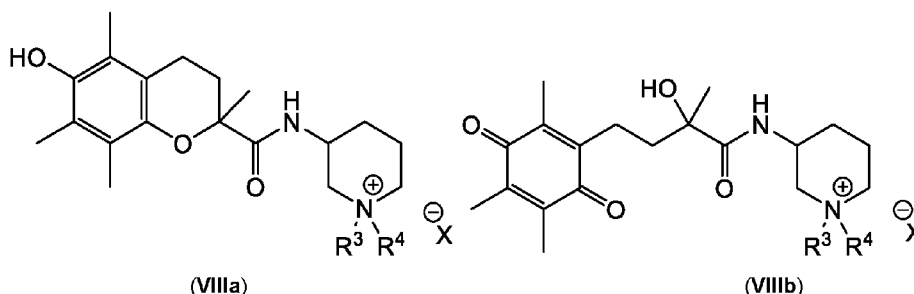
[0053] En este caso, R^2 está unido con un átomo de la cadena principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica, por lo que N^* es $-NR^3$ o $-N^+R^3R^4 X^-$. En este caso, R^3 , R^4 , X y T son tal y como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, T es según la estructura (IIIa) o (IIIb), más preferiblemente según la estructura (IVa) o (IVb), de la manera más preferible, según la estructura (IIIa) o (IVa). En el compuesto según la estructura (VI), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración R o en configuración S, está preferiblemente en configuración S. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración R o en configuración S, preferiblemente está en configuración R. Por lo tanto, la configuración de los compuestos según la estructura (VI) puede ser (R,R); (S,R); (R,S); o (S,S), es preferiblemente (S,R).

[0054] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIa) o (VIIb):



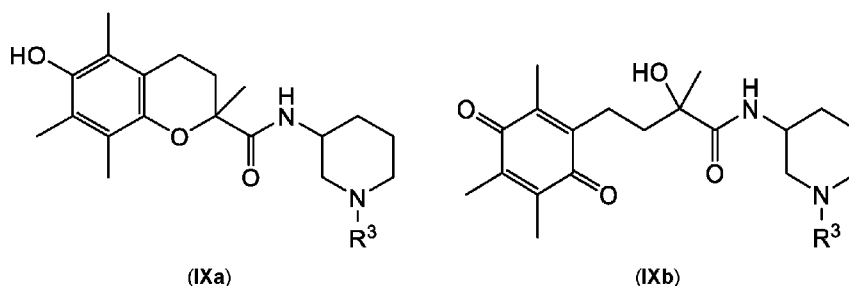
[0055] En este caso, R^2 está unido con un átomo de la cadena principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica, por lo que N^* es $-NR^3$ o $-N^+R^3R^4 X^-$. En este caso, R^3 , R^4 , X y R^7 son tal y como se ha definido anteriormente. En el compuesto según la estructura (VIIa) o (VIIb), R^7 es preferiblemente metilo. En el compuesto según la estructura (VIIa) o (VIIb), el átomo de carbono en la posición de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Por lo tanto, la configuración de los compuestos según la estructura (VIIa) o (VIIb) puede ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*), preferiblemente es (*S,R*). En una forma de realización, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIa). En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIb). En formas de realización muy preferidas, la invención proporciona un compuesto para su uso como se describió anteriormente, donde el compuesto está representado por la estructura (VIIa), donde cada R^7 es metilo; N^* es $-NR^3$ o $-N^+R^3R^4 X^-$; X es como se definió anteriormente y es preferiblemente Cl^- ; R^3 es como se definió anteriormente y es preferiblemente hidrógeno; y R^4 es como se definió anteriormente y es preferiblemente hidrógeno. Es incluso más preferido que este compuesto sea de configuración *S,R*.

[0056] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIa) o (VIIIb):



[0057] En este caso, R^2 está unido con un átomo de la cadena principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica y N^* es $-N^+R^3R^4 X^-$. En este caso, R^3 , R^4 y X son tal y como se ha definido anteriormente. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^3 es preferiblemente H o alquilo de $C_1 - C_2$, de la manera más preferible, R^3 es H. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^4 es preferiblemente H o alquilo de $C_1 - C_2$, de la manera más preferible, R^4 es H. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), X es preferiblemente Cl^- , I^- , TFA o formiato, de la manera más preferible, X es Cl^- . En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Por lo tanto, la configuración de los compuestos según la estructura (VIIIa) o (VIIIb) puede ser (*R,R*); (*S,R*); (*R,S*); o (*S,S*), preferiblemente es (*S,R*). En una forma de realización, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIa). En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (VIIIb).

[0058] En una forma de realización preferida, el compuesto de estructura general (I) está representado por la estructura (IXa) o (IXb):



[0059] En este caso, R^2 está unido con un átomo de la cadena principal a través de una segunda porción conectora que forma una estructura cíclica y N^* es $-NR^3$. En este caso, R^3 es tal y como se ha definido anteriormente. En el compuesto según la estructura (VIIIa) o (VIIIb), R^3 es preferiblemente H o alquilo de $C_1 - C_2$, de la manera más preferible, R^3 es H. En el compuesto según la estructura (IXa) o (IXb), el átomo de carbono en la posición 2 de T puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *S*. Asimismo, el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina puede estar en configuración *R* o en configuración *S*, preferiblemente está en configuración *R*. Por lo tanto, la configuración de los compuestos según

la estructura **(IXa)** o **(IXb)** puede ser (R,R) ; (S,R) ; (R,S) ; o (S,S) , preferiblemente es (S,R) . En una forma de realización, el compuesto de estructura general **(I)** está representado por la estructura **(IXa)**. En una forma de realización alternativa, el compuesto de estructura general **(I)** está representado por la estructura **(IXb)**.

- 5 [0060] En una forma de realización preferida, el compuesto es según la estructura general **(I)**, donde T está representado por la estructura **(IVa)** o **(IVb)**, N* está representado por la estructura **(IIa)** o por la estructura **(IIb)** donde $R^4 = H$ y $X = Cl$, y donde:

- 10 (A) $L = L^1$, $R^1-R^2 = L^1$, $R^3 = H$;
 (B) $L = L^1$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (C) $L = L^2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (D) $L = L^3$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (E) $L = L^4$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (F) $L = L^5$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 15 (G) $L = L^6$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (H) $L = L^3$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
 (I) $L = L^1$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
 (J) $L = L^7$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (K) $L = L^8$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 20 (L) $L = L^9$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (M) $L = L^{10}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (N) $L = L^{11}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (O) $L = L^{12}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (P) $L = L^{13}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 25 (Q) $L = L^{14}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (R) $L = L^{15}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (S) $L = L^{11}$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
 (T) $L = L^{16}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (U) $L = L^{17}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 30 (V) $L = L^{16}$, $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$;
 (W) $L = L^{18}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^3$, $R^3 = H$;
 (X) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^3$, $R^3 = H$;
 (Y) $L = L^{20}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^5' = L^3$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (Z) $L = L^{21}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^1$, $R^3 = H$;
 35 (AA) $L = L^{22}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (AB) $L = L^{23}$, $R^1-R^{1'} = L^1$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (AC) $L = L^{24}$, $R^1-R^{1'} = L^3$, $R^2 = H$, $R^3 = H$;
 (AD) $L = L^{25}$, $R^1-R^{1'} = L^3$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{ausente}$;
 (AE) $L = L^{26}$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^5-R^5' = L^1$, $R^3 = H$;
 40 (AF) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^3$, $R^3 = Me$;
 (AG) $L = L^{19}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^1$, $R^3 = H$;
 (AH) $L = L^{21}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = L^1$, $R^3 = Me$;
 (AI) $L = L^{27}$, $R^1 = H$, $R^2-R^2' = -CH_2-$, $R^3-R^3' = L^1$, $R^4 = H$, $X = Cl$;
 (AJ) $L = L^{28}$, $R = H$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$, $X = Cl$.

- 45 [0061] Por lo tanto, se prefiere que el compuesto según la estructura **(I)** se seleccione de entre los compuestos A - AJ definidos anteriormente, más preferiblemente de entre los compuestos A - AH definidos anteriormente, aún más preferiblemente se seleccione de entre los compuestos A - AJ basados en la estructura general **(IVb)**, se seleccione, de la manera más preferible, de entre los compuestos A - AH basados en la estructura general **(IVb)**. Los compuestos especialmente preferidos se seleccionan de entre F, K, N, O, U, V, T, X, Z, AE, AF, AG, AH, AI y AJ, compuestos más preferidos se seleccionan de entre F, K, N, O, U, V, T, X, Z, AE, AF, AG y AH, aún más preferiblemente N, T, X y AE, de la manera más preferible, X. En este caso, N* se representa preferiblemente por la estructura **(IIb)**, donde $R^4 = H$ y $X = Cl$, y el compuesto es preferiblemente de estructura general **(IVb)**.

- 55 [0062] El compuesto F puede tener la configuración R, la configuración S o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto F es una mezcla de los enantiómeros R y S, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto K puede tener la configuración R, la configuración S o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto K es una mezcla de los enantiómeros R y S, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto N puede tener la configuración R,R, la configuración R,S, la configuración S,R, la configuración S,S o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto N tiene la configuración R,R o la configuración S,R, de la manera más preferible, la configuración R,R. El compuesto O puede tener la configuración R,R, la configuración R,S, la configuración S,R, la configuración S,S o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto O es una mezcla de los diastereómeros R,S y S,S, más preferiblemente una mezcla de aproximadamente 1/1 (mol/mol). El compuesto U puede tener la configuración R, la configuración S o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto U tiene la configuración R o la configuración S. El compuesto V puede tener la configuración R, la configuración S o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto V tiene la

configuración *R*. El compuesto T puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto T tiene la configuración *R* o la configuración *S*, de la manera más preferible, la configuración *R*. El compuesto X puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto X tiene la configuración *R,S* o la configuración *S,R*, de la manera más preferible, la configuración *S,R*. El compuesto Z puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto Z es una mezcla de los enantiómeros *R* y *S*, más preferiblemente una mezcla racémica. El compuesto AE puede tener la configuración *R trans*, la configuración *R cis*, la configuración *S trans*, la configuración *S cis* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AE tiene la configuración *R trans* o la configuración *S trans*, de la manera más preferible, la configuración *R trans*. El compuesto AF puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AF tiene la configuración *S,R*. El compuesto AG puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o cualquier mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AG tiene la configuración *S,S* o la configuración *S,R*. El compuesto AH puede tener la configuración *R*, la configuración *S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AH tiene la configuración *S*. En este caso, el primer designador (*R* o *S*) de la configuración es para la posición 2 de T y, en caso de que esté presente un estereocentro adicional en el compuesto según la invención, su segundo designador define su configuración. El compuesto AJ puede tener la configuración *R,R*, la configuración *R,S*, la configuración *S,R*, la configuración *S,S* o una mezcla de estas, preferiblemente el compuesto AJ tiene la configuración *S,R* o la configuración *R,R* o una mezcla de estas, de la manera más preferible, el compuesto AJ tiene la configuración *R,R*.

[0063] Los compuestos muy preferidos incluyen el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*), el compuesto AJ en la configuración *R* (*R-AJ*) y el compuesto X en cualquier configuración. Los compuestos más preferidos incluyen el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, de la manera más preferible, el compuesto según la invención es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*). En una forma de realización, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl, más preferiblemente el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl. En una forma de realización, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde N* está representado por la estructura (IIa), de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde N* está representado por la estructura (IIa).

[0064] En una forma de realización, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde el compuesto es de estructura (IIIb), de la manera más preferiblemente, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde el compuesto es de estructura (IIIb).

[0065] En una forma de realización, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde el compuesto es de estructura (IIIb), donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl, de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde el compuesto es de estructura (IIb) y donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl.

[0066] En otra forma de realización, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde el compuesto es de estructura (IIIb), donde N* está representado por la estructura (IIa), de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde el compuesto es de estructura (IIIb) y donde N* está representado por la estructura (IIa).

[0067] En una forma de realización preferida, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans-AE*) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R-AJ*, donde el compuesto es de estructura (IIIa), de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R-X*), donde el compuesto es de estructura (IIIa).

[0068] En una forma de realización muy preferida, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R-N*), el compuesto T en la configuración *R* (*R-T*), el compuesto AE en la configuración *R*

trans (*R,trans*-AE) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R*-AJ, donde el compuesto es de estructura (IIIa), donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl, de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R*-X), donde el compuesto es de estructura (IIIa) y donde N* está representado por la estructura (IIb), donde R⁴ = H y X = Cl.

[0069] En otra forma de realización muy preferida, estos compuestos más preferidos son el compuesto N en la configuración *R,R* (*R,R*-N), el compuesto T en la configuración *R* (*R*-T), el compuesto AE en la configuración *R trans* (*R,trans*-AE) y el compuesto X en cualquier configuración, y opcionalmente el compuesto AJ preferiblemente como *R,R*-AJ, donde el compuesto es de estructura (IIIa), donde N* está representado por la estructura (IIa), de la manera más preferible, el compuesto es el compuesto X en la configuración *S,R* (*S,R*-X), donde el compuesto es de estructura (IIIa) y donde N* está representado por la estructura (IIa).

[0070] La invención también incluye todos los estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos, incluidos diastereómeros, enantiómeros e isómeros *cis/trans* (E/Z). La invención incluye también mezclas de estereoisómeros y/o isómeros geométricos en cualquier proporción, incluidas, entre otras, mezclas racémicas.

[0071] Los compuestos para uso según la invención se pueden preparar como se describe en los documentos W02014/011047 y en W02017/060432.

[0072] Según esta invención, los compuestos, como los descritos anteriormente, se utilizan para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con al menos uno de:

- a) un trastorno del estado de ánimo; y,
- b) cefalea y/o migraña.

[0073] En consecuencia, los compuestos como los descritos anteriormente se utilizan para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con al menos uno de un trastorno del estado de ánimo, cefalea y migraña.

[0074] Como se ha indicado anteriormente, en un primer aspecto, la invención, por tanto, se refiere a un método para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con un trastorno del estado de ánimo, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos definidos a continuación en el presente documento. En una forma de realización preferida de este aspecto, el trastorno del estado de ánimo comprende depresión.

[0075] Los trastornos del estado de ánimo, como la depresión, pueden diagnosticarse cuando un sujeto presenta ciertos síntomas de dichos trastornos. Los síntomas de un trastorno del estado de ánimo pueden incluir: apatía, sentimientos persistentes de tristeza, sensación de desesperanza o impotencia, baja autoestima, sensación de incompetencia, culpa excesiva, sentimientos de querer morir, pérdida de interés en actividades habituales o actividades que antes disfrutaba, dificultad en las relaciones, trastornos del sueño, cambios en el apetito o el peso, disminución de la energía, dificultad para concentrarse, disminución de la capacidad para tomar decisiones, pensamientos o intentos suicidas, quejas físicas frecuentes (por ejemplo, cefalea, dolor de estómago y fatiga), huida o amenazas de huida del hogar, hipersensibilidad al fracaso o al rechazo, irritabilidad, hostilidad y agresión.

[0076] En consecuencia, el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo según la presente invención puede incluir la eliminación o reducción de la frecuencia o gravedad de cualquiera de los síntomas observados u otros síntomas en los que se basa un sujeto o un profesional médico para realizar un diagnóstico de un trastorno del estado de ánimo. Por lo tanto, en algunas formas de realización, la presente invención incluye el tratamiento de un sujeto que presenta al menos un síntoma de un trastorno del estado de ánimo mediante la administración al sujeto de un compuesto de la invención, como se define en este documento anteriormente, solo o en combinación con uno o más principios activos adicionales, como se describe en este caso, en una cantidad eficaz para eliminar o reducir la frecuencia o gravedad del síntoma. En formas de realización particulares, el trastorno del estado de ánimo es la depresión. En otras formas de realización, la invención se puede describir específicamente como la eliminación o reducción de la frecuencia o gravedad de cualquiera de los síntomas específicos de un trastorno del estado de ánimo, como se ha indicado anteriormente.

[0077] En una forma de realización específica, el método incluye la eliminación o reducción de la frecuencia o gravedad de un síntoma específico de depresión. En dichas formas de realización, el método puede incluir la administración a un sujeto de un compuesto de la invención, como se ha definido en este documento anteriormente, solo o en combinación con uno o más principios activos adicionales, como se describe en este caso. La eficacia del método se puede establecer mediante el análisis de un sujeto tratado, mediante el autoinforme del sujeto tratado o mediante un diagnóstico de tratamiento eficaz proporcionado por un profesional médico después de la evaluación del sujeto tratado. En una forma de realización preferida, la eficacia del método se determina usando el índice de depresión de Beck (BDI, por sus siglas en inglés) y/o la escala de ansiedad y

depresión hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés), donde el BDI es preferiblemente el BDI-II (Beck *et al.*, 1996, *J Personality Assessment*. 67: 588-97).

[0078] En otra forma de realización, el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo según la presente invención puede comprender, además, la administración o el uso de uno o más principios activos adicionales para tratar un trastorno del estado de ánimo. Dichos principios activos adicionales pueden administrarse, aunque no es necesario, simultáneamente con la administración del compuesto. Preferiblemente, el principio activo adicional se selecciona entre un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa y combinaciones de estos.

[0079] Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina también se conocen como inhibidores de la recaptación de norepinefrina y, en general, funcionan para elevar la concentración de norepinefrina en el sistema nervioso central al inhibir la recaptación de norepinefrina desde la hendidura sináptica hacia el terminal neuronal presináptico. La norepinefrina es una catecolamina y feniletilamina que funciona como neurotransmisor y se sabe que afecta a muchas afecciones. El término "inhibidor de la recaptación de norepinefrina" incluye cualquier compuesto que se reconoce normalmente como inhibidor de la recaptación de norepinefrina en el sistema nervioso central. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina útiles según la invención incluyen atomoxetina, reboxetina, viloxazina, maprotilina, bupropión, radafaxina y combinaciones de estos.

[0080] Los ejemplos no limitativos de inhibidores selectivos específicos de la recaptación de serotonina útiles según la invención incluyen fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina y combinaciones de estos.

[0081] Los antidepresivos tricíclicos son una clase de compuestos antidepresivos que se pueden describir como cualquier compuesto que presente actividad antidepresiva y que tenga una fórmula química que incluya una estructura de tres anillos fusionados. Los antidepresivos tricíclicos ejemplares para su uso según la presente invención incluyen, pero de forma no limitativa, amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina y combinaciones de estos.

[0082] Los inhibidores de la monoaminoxidasa incluyen una clase de compuestos que actúan inhibiendo la actividad de la monoaminoxidasa, una enzima que se encuentra generalmente en el cerebro y el hígado, cuya función es descomponer los compuestos monoamínicos, generalmente a través de la desaminación. Existen dos isoformas de compuestos inhibidores de la monoaminoxidasa: MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A desamina preferentemente las monoaminas que se encuentran normalmente como neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). De este modo, los inhibidores de la monoaminoxidasa se han prescrito históricamente como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, como la agorafobia y la ansiedad social. La isoforma MAO-B desamina preferentemente la feniletilamina y las aminas traza. La dopamina es desaminada por igual por ambas isoformas. Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden ser reversibles o no reversibles y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, se sabe que el inhibidor de la monoaminoxidasa moclobemida (también conocido como Manerix o Aurorix) es aproximadamente tres veces más selectivo para la MAO-A que para la MAO-B. Cualquier compuesto generalmente reconocido como inhibidor de la monoaminoxidasa puede ser útil según la presente invención. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la monoaminoxidasa útiles en combinación con los compuestos de la invención incluyen los siguientes: isocarboxazida, moclobemida, fenelzina, tranilcipromina, selegilina, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, harmala, brofaromina, benmoxina, 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, 5-metoxi- α -ametilriptamina y combinaciones de estos.

[0083] Como se ha indicado anteriormente, en un segundo aspecto, la invención, por tanto, se refiere a un método para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con al menos uno de una cefalea y migraña, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención, como se define a continuación en el presente documento.

[0084] Una cefalea es un dolor de cabeza, como de cuero cabelludo, cara, frente o cuello. Una cefalea puede ser una cefalea primaria o una cefalea secundaria. Una cefalea primaria es una cefalea que no es causada por otra afección. Por el contrario, una cefalea secundaria se debe a una enfermedad o afección médica, como una infección, lesión, un derrame cerebral u otra anomalía. Por lo tanto, con una cefalea secundaria existe un trastorno subyacente que produce la cefalea como síntoma de ese trastorno subyacente.

[0085] La cefalea tensional es el de tipo más común de cefalea primaria y las cefaleas tensionales representan aproximadamente el 90 % de todas las cefaleas. Una cefalea tensional se experimenta a menudo en la frente, en la parte posterior de la cabeza y el cuello, o en ambas regiones. Se ha descrito como una sensación de opresión, como si la cabeza estuviera en un torno. El dolor en los hombros o el cuello es común. Las náuseas son poco comunes en las cefaleas tensionales. En una forma de realización, la invención se refiere a un método para

tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con una cefalea, donde la cefalea comprende cefaleas de tipo tensional.

[0086] En otra forma de realización, el tratamiento de una cefalea según la presente invención puede comprender, además, la administración o el uso de uno o más principios activos adicionales para tratar una cefalea. Dichos principios activos adicionales pueden administrarse, aunque no es necesario, simultáneamente con la administración del compuesto de la invención. El principio activo adicional en el tratamiento es analgésico, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que incluye, por ejemplo, diclofenaco e ibuprofeno, o paracetamol y aspirina y combinaciones de estos, por ejemplo, con cafeína.

[0087] Las cefaleas de tipo migraña son cefaleas recurrentes que pueden ser unilaterales o bilaterales. Las cefaleas de tipo migraña pueden presentarse con o sin pródomos. El aura de una migraña puede consistir en síntomas neurológicos, tales como mareos, acúfenos, escotomas, fotofobia o centelleos visuales (por ejemplo, líneas brillantes en zigzag). Las migrañas sin aura son las más comunes y representan más del 80 % de todas las migrañas. Se estima que del 10 al 20 % de la población sufre cefaleas de tipo migraña. Por lo tanto, una migraña incluye generalmente una cefalea unilateral, pulsátil, moderada a intensa. Otros síntomas de o asociados con las migrañas incluyen, pero no se limitan a, aura, visión borrosa, náuseas, vómitos, delirio, congestión nasal, diarrea, acúfenos, poliuria, palidez, sudoración, edema localizado en el cuero cabelludo o la cara, dolor en el cuero cabelludo, prominencia de una vena o arteria en la sien, rigidez y dolor en el cuello, deterioro de la concentración y el estado de ánimo, sensación de frío y humedad en los apéndices y sensibilidad a la luz, el sonido o el olor.

[0088] En una forma de realización, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir o suprimir los síntomas asociados con una migraña, donde la migraña comprende migraña común, migraña clásica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica esporádica, migraña con aura del tronco encefálico, migraña retiniana, migraña recurrente y migraña crónica. Se entiende que un paciente es un paciente con migraña crónica o recurrente cuando el paciente experimenta cefaleas más de la mitad del tiempo, durante 15 días o más en un mes, durante al menos tres meses.

[0089] En una forma de realización preferida, el tratamiento según la invención elimina, reduce la gravedad y/o reduce la frecuencia de aparición de al menos un síntoma de (o asociado con) migraña, por lo que los síntomas de (o asociados con) migraña son preferiblemente tal y como se definieron con anterioridad.

[0090] En otra forma de realización, el tratamiento de una migraña según la presente invención puede comprender, además, la administración o el uso de uno o más principios activos adicionales para tratar una migraña. Dichos principios activos adicionales pueden administrarse, aunque no es necesario, simultáneamente con la administración del compuesto de la invención. El principio activo adicional en el tratamiento puede ser un medicamento preventivo contra la migraña, como, por ejemplo, topiramato, divalproex/valproato de sodio, propranolol o metoprolol. Además, el principio activo adicional puede ser un analgésico, un triptán o una ergotamina. Los analgésicos preferidos son los AINE, incluidos, por ejemplo, el diclofenaco y el ibuprofeno, o el paracetamol y la aspirina y sus combinaciones, por ejemplo, con cafeína. Un triptán preferido es, por ejemplo, el sumatriptán (por ejemplo, en combinación con naproxeno). La ergotamina y la dihidroergotamina son ejemplos de ergotaminas adecuadas.

[0091] Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad, o para retardar la progresión de uno o más síntomas de una enfermedad, o para reducir la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de una enfermedad, o para suprimir la manifestación de síntomas adversos de una enfermedad. Se puede administrar una cantidad eficaz en una o más administraciones.

[0092] La "cantidad eficaz" de que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una única forma galénica variará dependiendo del huésped al que se administra el ingrediente activo y del modo particular de administración. La dosis unitaria elegida suele fabricarse y administrarse para proporcionar una concentración final deseada del compuesto en la sangre.

[0093] La cantidad eficaz (es decir, la dosis diaria total eficaz), preferiblemente para adultos, se define en el presente documento como una dosis diaria total de aproximadamente 5 a 2000 mg, o de aproximadamente 10 a 1000 mg, o de aproximadamente 20 a 800 mg, o de aproximadamente 30 a 800 mg o de aproximadamente 30 a 700 mg, o de aproximadamente 20 a 700 mg o de aproximadamente 20 a 600 mg, o de aproximadamente 30 a 600 mg, o de aproximadamente 30 a 500 mg, o de aproximadamente 30 a 450 mg o de aproximadamente 30 a 400 mg, o de aproximadamente 30 a 350 mg o de aproximadamente 30 a 300 mg o de aproximadamente 50 a 600 mg, o de aproximadamente 50 a 500 mg, o de aproximadamente 50 a 450 mg, o de aproximadamente 50 a 400 mg o de aproximadamente 50 a 300 mg, o de aproximadamente 50 a 250 mg, o de aproximadamente 100 a 250 mg o de aproximadamente 150 a 250 mg. En la forma de realización más preferida, la cantidad eficaz es de aproximadamente 200 mg.

[0094] Alternativamente, la cantidad eficaz del compuesto, preferiblemente para adultos, se administra preferiblemente por kg de peso corporal. Por lo tanto, la dosis diaria total, preferiblemente para adultos, es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg o de aproximadamente 0,4 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 14 mg/kg o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 14 mg/kg o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 13 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 13 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 11 mg/kg.

[0095] La dosis diaria total para niños es preferiblemente de 200 mg como máximo. Más preferiblemente, la dosis diaria total es de aproximadamente de 5 a 200 mg, de aproximadamente 10 a 200 mg, de aproximadamente 20 a 200 mg de aproximadamente 30 a 200 mg, de aproximadamente 40 a 200 mg o de aproximadamente 50 a 200 mg. Preferiblemente, la dosis diaria total para niños es de aproximadamente de 5 a 150 mg, de aproximadamente 10 a 150 mg, de aproximadamente 20 a 150 mg, de aproximadamente 30 a 150 mg, de aproximadamente 40 a 150 mg o de aproximadamente 50 a 150 mg. Más preferiblemente, la dosis diaria total es de aproximadamente 5 a 100 mg, de aproximadamente 10 a 100 mg, de aproximadamente 20 a 100 mg, de aproximadamente 30 a 100 mg, de aproximadamente 40 a 100 mg o de aproximadamente 50 a 100 mg. Aún más preferiblemente, la dosis diaria total es de aproximadamente 5 a 75 mg, de aproximadamente 10 a 75 mg, de aproximadamente 20 a 75 mg, de aproximadamente 30 a 75 mg, de aproximadamente 40 a 75 mg o de aproximadamente 50 a 75 mg.

[0096] Otros ejemplos alternativos de dosis que se pueden usar son una cantidad eficaz de los compuestos de la invención dentro del rango de dosis de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10,0 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal, o dentro de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, o dentro de aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Otras dosis que se pueden usar son aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 125 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 175 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 225 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 275 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

[0097] Los compuestos pueden administrarse en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

[0098] En una forma de realización preferida de la invención, se entiende por "sujeto", "individuo" o "paciente" un organismo individual, preferiblemente un vertebrado, más preferiblemente un mamífero, aún más preferiblemente un primate y, de la manera más preferible, un ser humano.

[0099] La dosis tal y como se define en el presente documento es preferiblemente adecuada para su administración a seres humanos. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se definió en el presente documento anteriormente, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis eficaz, tal y como se define en el presente documento, donde el sujeto que se va a tratar es un primate, donde preferiblemente el sujeto es un ser humano.

[0100] En otra forma de realización preferida de la invención, el humano es un adulto, por ejemplo, una persona que tiene 18 años o más. Además, en el presente documento se entiende que el peso medio de una persona adulta es de 62 kg, aunque se sabe que el peso medio varía entre países. En otra forma de realización de la invención, el peso medio de una persona adulta se encuentra, por tanto, entre aproximadamente 50 y 90 kg. Se entiende en este caso que la dosis eficaz, tal y como se define en este documento, no se limita a sujetos con un peso medio. Preferiblemente, el sujeto tiene un IMC (índice de masa corporal) entre 18,0 y 40,0 kg/m², y más preferiblemente un IMC entre 18,0 y 30,0 kg/m².

[0101] Alternativamente, el sujeto que se va a tratar es un niño, por ejemplo, una persona que tiene 17 años o más. Además, el sujeto que se va a tratar puede ser una persona entre el nacimiento y la pubertad o entre la pubertad y la edad adulta. Se entiende que la pubertad comienza en las mujeres a la edad de 10 a 11 años y en los hombres a la edad de 11 a 12 años. Además, el sujeto que se va a tratar puede ser un neonato (primeros 28 días después del nacimiento), un bebé (0-1 año), un niño pequeño (1-3 años), un niño en edad preescolar (3-5 años); un niño en edad escolar (5-12 años) o un adolescente (13-18 años).

[0102] En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se definió en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento, la prevención o la supresión de los síntomas asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis eficaz, tal y como se define en este documento, a un sujeto (humano) que padece un trastorno mitocondrial, tal y como se define en el presente documento a continuación, mientras que en otra forma de realización el sujeto que se va a tratar no es un sujeto (humano) que padece dicho trastorno mitocondrial. Más específicamente, el sujeto que se va a tratar es o no es un sujeto (humano) que padece una enfermedad mitocondrial relacionada con m.3243A>G.

[0103] Un trastorno mitocondrial se entiende preferiblemente, pero no exclusivamente, en el presente documento como un trastorno mitocondrial con una función de fosforilación oxidativa afectada. Un trastorno mitocondrial preferido con función de fosforilación oxidativa afectada es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: epilepsia mioclónica; epilepsia con fibras de rojo rasgado (MERRF, por sus siglas en inglés); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés); neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP, por sus siglas en inglés); miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS, por sus siglas en inglés); síndrome de Leigh; síndrome similar al de Leigh; atrofia óptica dominante (DOA, por sus siglas en inglés); síndrome de Kearns-Sayre (KSS, por sus siglas en inglés); diabetes y sordera de herencia materna (MIDD, por sus siglas en inglés); síndrome de Alpers-Huttenlocher; espectro de neuropatía atáxica; oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, por sus siglas en inglés); síndrome de Pearson; encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE, por sus siglas en inglés); síndrome de Sengers; aciduria 3-metilglutacónica, sordera neurosensorial, encefalopatía y hallazgos neuroradiológicos del síndrome similar a Leigh (MEGDEL, por sus siglas en inglés); síndrome de Leigh SURF1; miopatía; miopatía mitocondrial; miocardiopatía; y encefalomiopatía y trastornos de fosforilación oxidativa aislados o combinados.

[0104] Las enfermedades mitocondriales pueden estar asociadas con mutaciones específicas en el ADN nuclear (ADNn) y/o ADN mitocondrial (ADNm). En una forma de realización preferida de la invención, el trastorno o la enfermedad mitocondrial o la afección asociada con la disfunción mitocondrial están asociadas, por lo tanto, con una o varias mutaciones específicas en el ADN nuclear y/o ADN mitocondrial. Los ejemplos no limitativos de dichos genes causales son MT-ND1 (gen de ADNmt), NDUFS1 (gen de ADNn), POLG (gen de ADNn), MT-TL1 (gen de ADNmt) y C10ORF2 (gen de ADNn) (Niyazov *et al.*, Mol. Syndromol

[0105] (2016) 7(3):122-137). En otra forma de realización preferida de la invención, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación en el gen MT-TL1 (leucina de ARNt codificado mitocondrial 1). Más preferiblemente, la mutación en el gen MT-TL1 es al menos una de las siguientes: m.3243A>G, m.3271T>C y m.3251A>G. En una forma de realización más preferida, el trastorno mitocondrial está asociado con una mutación m.3243A>G del gen de ARNt mitocondrial (Leu).

[0106] Un compuesto para su uso, tal y como se define en el presente documento, (es decir, para su uso en el tratamiento, la prevención o supresión de los síntomas asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis diaria total eficaz) se puede administrar como una composición.

[0107] Las composiciones que comprenden los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar como una preparación medicinal o cosmética o en varios otros medios, como alimentos para seres humanos o animales, incluidos alimentos médicos y suplementos dietéticos. Un "alimento médico" es un producto que está destinado al tratamiento dietético específico de una enfermedad o afección para la que existen requisitos nutricionales distintivos. A modo de ejemplo, pero sin limitarse a ello, los alimentos médicos pueden incluir formulaciones de vitaminas y minerales que se administran a través de una sonda de alimentación (lo que se denomina administración enteral). Un "suplemento dietético" significará un producto que está destinado a complementar la dieta humana y que normalmente se proporciona en forma de píldora, cápsula y comprimido o formulación similar. A modo de ejemplo, pero sin limitación, un suplemento dietético puede incluir uno o varios de los siguientes ingredientes: vitaminas, minerales, hierbas, productos botánicos; aminoácidos, sustancias dietéticas destinadas a complementar la dieta al aumentar la ingesta nutricional total y concentrados, metabolitos, componentes, extractos o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los suplementos dietéticos también se pueden incorporar a los alimentos, entre los que se incluyen, pero de forma no limitada, barritas alimenticias, bebidas, polvos, cereales, alimentos cocinados, aditivos alimentarios y dulces; u otros alimentos funcionales diseñados para mejorar la salud cerebral o para prevenir o detener la progresión de un trastorno del estado de ánimo, cefalea y migraña.

[0108] Las composiciones en cuestión pueden combinarse con otros materiales fisiológicamente aceptables que se pueden ingerir, incluidos, entre otros, los alimentos. Además, o alternativamente, las composiciones para su uso como se describe en este caso pueden administrarse por vía oral en combinación con la administración (separada) de alimentos.

5

[0109] Las composiciones se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes farmacéuticos o cosméticos y se pueden combinar con un vehículo fisiológicamente aceptable de estas. En particular, los compuestos descritos en este documento se pueden formular como composiciones farmacéuticas mediante formulación con aditivos, tales como excipientes, vehículos y sustancias de transporte aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico. Los excipientes, vehículos y las sustancias de transporte aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico adecuados incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores de la administración de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil-P-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más de estos. Otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 20ª edición (2003), 21ª edición (2005) y 22ª edición (2012).

10

15

20

[0110] Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para su uso según la invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto, que incluye, por ejemplo, una solución, una suspensión o una emulsión. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra en forma sólida o en forma líquida.

25

[0111] Las formas galénicas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas galénicas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas galénicas también pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas galénicas también pueden comprender reguladores del pH. Además, se pueden preparar comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos.

30

[0112] Las formas galénicas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables desde el punto de vista farmacéutico que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, como agua o solución salina. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

35

[0113] Los vehículos líquidos se utilizan normalmente para preparar soluciones, suspensiones y emulsiones. En una forma de realización preferida, los vehículos líquidos/las formas galénicas líquidas contempladas para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, disolvente(s) orgánico(s) aceptable(s) desde el punto de vista farmacéutico, aceites o grasas aceptables desde el punto de vista farmacéutico y similares, así como mezclas de dos o más de estos. En una forma de realización preferida, el compuesto para su uso, tal y como se define en el presente documento, se mezcla con una solución acuosa antes de la administración. La solución acuosa debería ser adecuada para la administración y dichas soluciones acuosas son bien conocidas en la técnica. Además, se sabe en la técnica que la idoneidad de una solución acuosa para la administración puede depender de la vía de administración.

40

45

[0114] En una forma de realización preferida, la solución acuosa es una solución acuosa isotónica. La solución acuosa isotónica es preferiblemente casi (o completamente) isotónica con respecto al plasma sanguíneo. En una forma de realización aún más preferida, la solución acuosa isotónica es solución salina.

50

[0115] El vehículo líquido puede contener otros aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, reguladores del pH, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores, aromatizantes y similares. Los aromatizantes preferidos son edulcorantes, tales como monosacáridos y/o disacáridos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, como etanol, y alcoholes polihídricos, como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y similares.

55

[0116] Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso, como oleato de etilo, miristato de isopropilo y similares. Las composiciones para su uso en la presente invención también pueden estar presentes en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales y similares, así como combinaciones de dos o más de estos.

60

[0117] Se pueden utilizar sistemas de administración de liberación prolongada, de liberación sostenida o de liberación controlada, como un sistema de matriz controlada por difusión o un sistema erosionable, como se

65

describe, por ejemplo, en: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", págs. 155-198 y Ron y Langer, "Erodible Systems", págs. 199-224, en "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que puede degradarse de forma espontánea *in situ* e *in vivo*, ejemplo, mediante hidrólisis o escisión enzimática, por ejemplo, mediante proteasas.

El sistema de administración puede ser, por ejemplo, un polímero o copolímero sintético o de origen natural, por ejemplo, en forma de hidrogel. Los polímeros ejemplares con enlaces escindibles incluyen poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfacenos).

[0118] Los compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se encuentran dispersos en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presente composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto tal y como se define en el presente documento, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y., pág. 33 y siguientes (1976).

[0119] Una composición farmacéutica puede comprender una formulación de dosis unitaria, donde la dosis unitaria es una dosis suficiente para tener un efecto terapéutico o supresor de un trastorno o una afección, tal y como se define en este documento. La dosis unitaria puede ser suficiente como dosis única para tener un efecto terapéutico o supresor de un trastorno o una afección, tal y como se define en este documento. Alternativamente, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en un curso de tratamiento o supresión de un trastorno o una afección, tal y como se define en este documento. Durante el curso del tratamiento, se puede monitorear la concentración de las composiciones en cuestión para asegurar que se mantenga la concentración deseada del compuesto de la invención.

[0120] En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento, la prevención o supresión de síntomas mediados por o asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, y donde preferiblemente el compuesto alcanza una concentración en sangre en estado estacionario a los 5 días. Más preferiblemente, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan a los 4 días, aún más preferiblemente a los 3 días y, de la manera más preferible, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan a los 2 días después de la primera administración.

[0121] En el presente documento, se entiende por estado estacionario que la ingesta total de un compuesto según se definió anteriormente está (aproximadamente) en equilibrio dinámico con su eliminación. Durante el estado estacionario, la concentración plasmática del compuesto se mantiene preferiblemente dentro del rango terapéutico eficaz. En otras palabras, las concentraciones del compuesto en la sangre se mantienen entre la concentración mínima terapéuticamente eficaz y la concentración máxima terapéuticamente eficaz. Por debajo de la concentración mínima, el compuesto no tiene suficiente efecto terapéutico para ser considerado eficaz. Por encima de la concentración máxima, los efectos secundarios aumentan y eventualmente conducen a la toxicidad.

[0122] Para mantener un rango terapéutico eficaz durante el tratamiento, la concentración plasmática media (C_{av} , por sus siglas en inglés) del compuesto, tal y como se define en el presente documento, se mantiene entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 20 000 ng/ml, o aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 10 000 ng/ml, o aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 4000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 2000 ng/ml, o aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 100 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 4000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 3000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 2000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml. En una forma de realización aún más preferida, la concentración plasmática media del compuesto se mantiene entre aproximadamente 50 ng/ml y 500 ng/ml o entre 100 ng/ml y 500 ng/ml.

[0123] La concentración plasmática media se puede determinar usando cualquier método convencional conocido en la técnica. Sin embargo, en una forma de realización preferida, la concentración plasmática se determina extrayendo el compuesto, tal y como se define en el presente documento, del plasma humano mediante precipitación de proteínas, seguido de cromatografía líquida - espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés). La concentración del compuesto se puede determinar posteriormente usando estándares de calibración.

[0124] El compuesto, tal y como se define en este documento, se puede metabolizar y, en vez de, o además del compuesto no metabolizado, el rango terapéutico eficaz del compuesto metabolizado puede mantenerse durante

el tratamiento. En una forma de realización preferida de la invención, la concentración plasmática media (C_{av}) del compuesto metabolizado se mantienen entre aproximadamente 5 ng/ml y aproximadamente 5000 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 2000 ng/ml, o aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 800 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 600 ng/ml, o entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml, o aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 200 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 1000 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 800 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml, o entre aproximadamente 30 ng/ml y aproximadamente 200 ng/ml. En una forma de realización aún más preferida, la concentración plasmática media del compuesto se mantiene entre aproximadamente 40 ng/ml y 500 ng/ml o entre 50 ng/ml y 200 ng/ml.

[0125] Durante o después de la administración del compuesto, tal y como se define en este documento, la concentración plasmática máxima (C_{max} , por sus siglas en inglés) permanece por debajo de aproximadamente 20 000 ng/ml o por debajo de 10 000 ng/ml o por debajo de 5000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 4000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 3000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 2000 ng/ml o por debajo de aproximadamente 1000 ng/ml. En la forma de realización más preferida, la concentración plasmática máxima permanece por debajo de aproximadamente 500 ng/ml.

[0126] De forma similar, la concentración plasmática máxima del compuesto metabolizado permanece por debajo de aproximadamente 5000 ng/ml, o 2000 ng/ml, o 1000 ng/ml, o por debajo de aproximadamente 800 ng/ml o por debajo de aproximadamente 600 ng/ml o por debajo de aproximadamente 400 ng/ml. En la forma de realización más preferida, la concentración plasmática máxima del compuesto metabolizado permanece por debajo de aproximadamente 250 ng/ml.

[0127] Para mantener un rango eficaz durante el tratamiento, el compuesto puede administrarse una vez al día, o una vez cada dos, tres, cuatro o cinco días. Sin embargo, preferiblemente, el compuesto puede administrarse al menos una vez al día. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se definió en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento, la prevención o supresión de los síntomas mediados por o asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, donde la dosis eficaz se definió en este documento anteriormente. La dosis diaria total puede administrarse como una dosis diaria única. Alternativamente, el compuesto se administra al menos dos veces al día. Por lo tanto, el compuesto, tal y como se define en el presente documento, puede administrarse una vez, dos, tres, cuatro o cinco veces al día. Como tal, la dosis diaria total puede dividirse en varias dosis (unidades), lo que da como resulta la administración de la dosis diaria total, tal y como se define en el presente documento. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra dos veces al día. Se entiende, además, que los términos "dos veces al día", "*b.i.d.*" y "*bis in die*" se pueden usar indistintamente en el presente documento.

[0128] En una forma de realización preferida, la dosis diaria total se divide en varias dosis al día. Estas dosis separadas pueden diferir en cantidad. Por ejemplo, para cada dosis diaria total, la primera dosis puede tener una cantidad mayor del compuesto que la segunda dosis o viceversa. Sin embargo, preferiblemente, el compuesto se administra en dosis similares o iguales. Por lo tanto, en la forma de realización más preferida, el compuesto se administra dos veces al día en dos dosis similares o iguales.

[0129] En otra forma de realización preferida de la invención, la dosis diaria total del compuesto, tal y como se definió en este documento anteriormente, se administra en al menos dos dosis separadas. El intervalo entre la administración de al menos dos dosis separadas es de al menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas, preferiblemente el intervalo entre al menos dos dosis separadas es de al menos aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas y más preferiblemente el intervalo entre al menos dos dosis separadas es de al menos aproximadamente 8, 9, 10, 11 o 12 horas.

[0130] La composición se puede administrar en una dosis diaria total eficaz, tal y como se define en este documento, ya sea como profilaxis o tratamiento, a un paciente en cualquiera de varios métodos. En particular, el método de administración puede variar en función del sujeto individual, la afección o el estadio de la enfermedad y otros factores evidentes para un experto en la técnica.

[0131] Los compuestos para un uso, tal y como se define en el presente documento, pueden administrarse por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, por inhalación (por ejemplo, como pulverizadores de niebla fina o de aerosol), por vía rectal o tópica en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y sustancias de transporte convencionales no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o fisiológico, según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen la administración oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, a través de la mucosa nasal), subdural, rectal, gastrointestinal y similares, y directamente a un órgano o tejido específico o afectado. Para la administración al sistema nervioso central, se puede utilizar la

administración espinal y epidural, o la administración a los ventrículos cerebrales. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, como se utiliza en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

[0132] Los compuestos se mezclan con vehículos, adyuvantes y sustancias de transporte aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados para la vía de administración deseada. La administración oral es la vía preferida de administración, y las formulaciones adecuadas para la administración oral son las formulaciones preferidas. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar mediante suplementación a través de sondas gástricas o percutáneas.

[0133] Por lo tanto, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un compuesto, tal y como se definió en este documento anteriormente, para su uso en el tratamiento, la prevención o supresión de los síntomas mediados por o asociados con trastornos del estado de ánimo, cefaleas y migraña mediante la administración de una dosis diaria total eficaz, donde el compuesto se administra por vía oral.

[0134] La vía oral es el medio de administración preferido y (al menos para adultos) preferiblemente la forma galénica usada es una forma galénica oral sólida. La clase de formas galénicas orales sólidas consiste principalmente en comprimidos y cápsulas, aunque se conocen otras formas en la técnica y pueden ser igualmente adecuadas. Cuando se usa como una forma galénica oral sólida, el compuesto, tal y como se define en el presente documento, puede administrarse en forma de un comprimido de liberación inmediata (o una cápsula y similares) o un comprimido de liberación sostenida (o una cápsula y similares). En el contexto de la invención se puede utilizar cualquier forma galénica sólida de liberación inmediata o de liberación sostenida adecuada, como será evidente para la persona experta.

[0135] Los compuestos descritos para su uso, como se describe en este caso, se puede administrar en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol, o en forma de comprimidos, píldoras, mezclas en polvo, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones colónicas, emulsiones, dispersiones, premezclas de alimentos y en otras formas adecuadas. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones de liposomas. Los compuestos también se pueden administrar como profármacos, donde el profármaco sufre una transformación en el sujeto tratado a una forma que es terapéuticamente eficaz. En la técnica se conocen métodos adicionales de administración.

[0136] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0137] Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

[0138] Si bien los compuestos para su uso, como se describe en este caso, se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden usar en combinación con uno o más agentes usados en el tratamiento o la supresión de trastornos.

[0139] Cuando se utilizan principios activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, los principios activos adicionales se pueden emplear generalmente en cantidades terapéuticas, como se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 53ª edición (1999) (vademécum de especialidades farmacéuticas de EE. UU.), o en cantidades terapéuticamente útiles como las que conocería un experto en la técnica. Los compuestos de la invención y los otros principios terapéuticamente activos pueden administrarse en la dosis clínica máxima recomendada o en dosis más bajas. Las concentraciones de las dosis de los compuestos activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una única composición.

[0140] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usa en su sentido no limitativo para significar que se incluyen los elementos que siguen a la palabra, pero no se excluyen los elementos que no se mencionan específicamente. Además, la referencia a un elemento mediante el artículo

indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que haya solo uno de los elementos. Por tanto, el artículo indefinido "un" o "una" significa normalmente "al menos un/a".

5 [0141] La palabra "alrededor de" o "aproximadamente", cuando se usa en asociación con un valor numérico (por ejemplo, aproximadamente 10) significa preferiblemente que el valor puede ser el valor dado (de 10) más o menos el 0,1 % del valor.

10 [0142] La presente invención se describe con más detalle mediante los siguientes ejemplos que no se deben interpretar como limitativos del alcance de la invención.

Referencias

[0143]

- 15 Ahmed, F. (2012). Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. *Br. J. Pain* 6: 124-32.
- Ashina, S., *et al.*, (2012). Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J. Headache Pain* 13: 615-624.
- 20 Bansal, Y. y Kuhad, A. (2016). Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr. Neuropharmacol.* 14: 610-618.
- Fuller-Thomson, E., *et al.*, (2013). *Depress. Res. Treat.* 2013: 1-10.
- Goadsby, P.J., Lipton, R.B., y Ferrari, M.D. (2002). Migraine - Current Understanding and Treatment. *N. Engl. J. Med.* 346: 257-270.
- Janssen, M.C.H. *et al.*, 2018, *Clin. Pharm. Ther.* DOI: 10.1002/cpt.1197
- 25 Kalra, A.A. y Elliott, D. (2007). Acute migraine: Current treatment and emerging therapies. *Ther. Clin. Risk Manag.* 3: 449-59.
- Koene, S., *et al.*, (2009). Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *J. Affect. Disord.* 114: 327-332.
- Kraya, T., *et al.*, (2017). Prevalence of Headache in Patients With Mitochondrial Disease: A Cross-Sectional Study. *Headache J. Head Face Pain.*
- 30 Obermann, M. y Holle, D. (2016). Recent advances in the management of migraine. *F1000Research* 5: 2726.
- Verhaak, C., Laat, P. De, Koene, S., Tibosch, M., Rodenburg, R., Groot, I. De, *et al.* Quality of life, fatigue and mental health in patients with the m.3243A > G mutation and its correlates with genetic characteristics and disease manifestation.
- 35 Vollono, C., Primiano, G., Marca, G. Della, Losurdo, A., and Servidei, S. (2017). Migraine in mitochondrial disorders: Prevalence and characteristics. *Cephalalgia* 33310241772356.
- Yang, Y., *et al.*, (2016). Familial Aggregation of Migraine and Depression: Insights From a Large Australian Twin Sample. *Twin Res. Hum. Genet.* 19: 312-21.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio Khenergy

45 [0144] El ensayo Khenergy (identificador NCT02909400 de clinicaltrials.gov) fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de un solo centro y de dos vías. Se aleatorizaron 20 pacientes con una mutación confirmada del ARNt Leu(UUR) m.3243A>G del ADN mitocondrial y con signos clínicos de enfermedad mitocondrial en 2 grupos (primero, grupo activo o placebo). Después de un período de selección y una sesión de entrenamiento, cada grupo tuvo 2 períodos de dosificación de 28 días, con un período de lavado de al menos 28 días entre ellos. En estas ocasiones (es decir, durante los períodos de dosificación), los pacientes recibieron 100 mg de KH176 dos veces al día (tratamiento A) o un placebo equivalente (tratamiento B) dos veces al día durante 28 días. Se realizaron valoraciones clínicas una vez en una sesión de entrenamiento antes del inicio, en el inicio y en la semana 4 después de la dosificación durante cada fase del tratamiento (A y B). Las condiciones y circunstancias de las pruebas, en lo que respecta al momento de las evaluaciones, la hospitalización y las comidas, se estandarizaron para cada período de evaluación. Además, se realizaron evaluaciones semanales de biomarcadores de funcionamiento mitocondrial, farmacocinética y evaluaciones de seguridad específicas. Se han publicado los resultados de los ensayos (Janssen, Koene, De Laat, *et al.*, 2018)

Efecto de KH176 sobre la depresión

[0145] Se evaluó el efecto de KH176 sobre los síntomas de depresión en pacientes portadores de la mutación m.3243A>G en el ADN mitocondrial con la puntuación del inventario de depresión de Beck-II (BDI) y la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) durante el ensayo clínico de fase 2 Khenergy (identificador NCT02909400 en clinicaltrials.gov). El inventario de depresión de Beck mostró diferencias estadísticas entre el período de tratamiento con KH176 y el de placebo en la puntuación total (tamaño del efecto, -2,9 (95 % IC, -5,7 a

-0,13); $P = 0,04$) y la subescala afectiva (tamaño del efecto, -1,1 (95 % IC, -1,7 a -0,4) $P = 0,004$). Esta observación fue apoyada por una tendencia positiva en la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (tamaño del efecto, -1,9 (95 % IC, -3,6 a -0,2); $P = 0,03$).

- 5 Tabla 1. Inventario de depresión de Beck-II y escala de ansiedad y depresión hospitalaria. Estimación del efecto del tratamiento y valores de p entre el tratamiento (KH176) y el placebo.

Parámetro	Comparación KH176-Placebo	
	Tamaño del efecto	Valor de p
Inventario de depresión de Beck-II	-2,9	0,041
Subescala afectiva de depresión de Beck	-1,1	0,004
Escala de ansiedad y depresión hospitalaria	1,9	0,03

Efecto de KH176 sobre la migraña

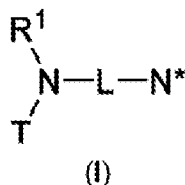
- 10 [0146] Dos pacientes del ensayo clínico de fase 2 Khenergy han manifestado tener de forma espontánea una disminución de la frecuencia de episodios de migraña durante el período de tratamiento con KH176 (manifestado antes de que se desvelara el estudio). Un tercer paciente manifestó retrospectivamente que tuvo más migrañas durante el período de tratamiento con placebo que durante el período de tratamiento con KH176. Todos los demás pacientes incluidos en el estudio no tenían migrañas, lo que revela que KH176 tuvo un efecto positivo sobre la migraña en 3 de cada 3 pacientes que sufren migraña crónica.
- 15

Informes de pacientes del estudio Khenergy:

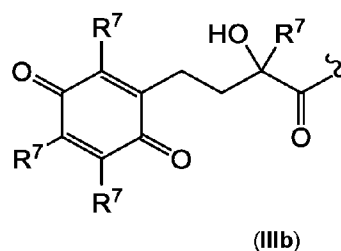
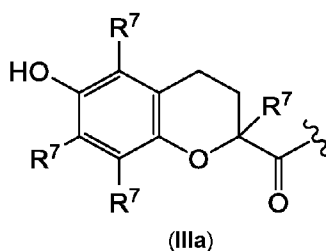
- 20 [0147] Paciente A: "Durante años tuve fuertes cefaleas todos los días y migraña dos veces por semana. Tomaba analgésicos y medicamentos para la migraña todos los días. **Tres días después de comenzar a tomar KH176 ya no tuve más cefaleas**, durante las cuatro semanas que lo tomé, NO tuve cefaleas y NO tomé ningún medicamento. Desafortunadamente, tres días después de dejar de tomar KH176, las cefaleas y la migraña volvieron a ser tan intensos como antes".
- 25 [0148] Paciente B: "Siempre tengo migraña 4 veces por semana, incluso durante las vacaciones. **Durante el período de KH176 tuve menos cefaleas y migraña**, de 0 a 2 veces por semana. Después de dejar la medicación, la migraña regresó como nunca antes".
- 30 [0149] Paciente C: "En retrospectiva, este paciente manifestó tener **más migraña en el grupo de placebo**".

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la estructura general (I):



donde, T está representado por la estructura (IIIa) o (IIIb):



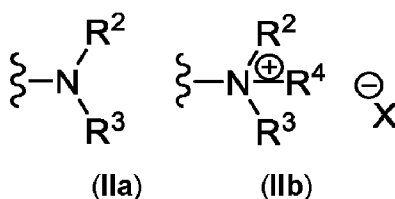
donde R⁷ es individualmente un resto alquilo de C₁ - C₆;

- L es una porción conectora seleccionada de entre:

- CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-NH-C(NH₂)=
- CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH-C(NH₂)=
- CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(NH₂)=
- CH₂-CH₂-NH-C(Me)=
- CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-NH-C(Me)=
- CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(Me)=
- CH₂-CH₂-NR₁-C(NH₂)=
- C(CO₂H)-CH₂-CH₂-CH₂-
- C(CO₂H)-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(NH₂)=
- C(CO₂H)-CH₂-
- C(CO₂H)-CH₂-CH₂-
- C(CO₂H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
- CHR^{2'}-C(O)-
- CHR^{2'}-CH₂-
- CHR⁵-CH₂-NR^{5'}-C(Me)=
- CHR^{2'}-CH₂-CH₂-
- CH₂-CH₂-CHR^{1'}-
- CH₂-CH₂-CHR^{1'}-NH-C(O)-C(Me)-
- CH₂-CHR^{1'}-
- CH₂-CHR^{1'}-NH-C(Me)=
- CHR⁵-CH₂-CH₂-CHR^{5'}-
- CHR^{2'}-CHR^{3'}-CH₂-CH₂-
- CR⁵=CH-CH=CR^{5'}-CH₂- donde R⁵-R^{5'} es -
- CH=CH-

donde R⁵ y R^{5'} están unidos para formar una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones;

- N* está representado por la estructura (IIa) o (IIb)



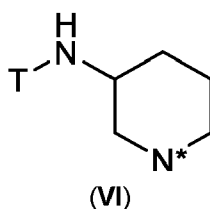
- R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno (H), alquilo de C₁ - C₆ o alquenilo de C₁ - C₆, o R¹ y R² están unidos entre sí y, por tanto, forman una segunda porción conectora entre el átomo de nitrógeno de la amida y el átomo de nitrógeno distal, o R¹ está unido con R^{1'} formando una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones y/o R² está unido con R^{2'} para formar una estructura cíclica de 4 a 10 eslabones;

- R³ se selecciona de entre hidrógeno (H), alquilo de C₁ - C₆ o alquenilo de C₁ - C₆, donde el resto alquilo o alquenilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, restos hidroxilo o restos (halo)alcoxi, o R³ está ausente cuando el átomo de nitrógeno distal forma parte de un resto imina; u opcionalmente R³ está unido con R^{3'}, por lo que forma un puente -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-; y

- R⁴ se selecciona de entre hidrógeno (H) o alquilo de C₁ - C₆, donde el resto alquilo puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno o restos (halo)alcoxi;

- X es un anión, preferiblemente un anión aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la estructura (VI):



donde, N* es -NR³ o -N⁺R³R⁴ X⁻, donde T, X, R³ y R⁴ son tal y como se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde cada R⁷ es metilo.

4. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde el trastorno del estado de ánimo comprende depresión.

5. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, donde el tratamiento elimina, reduce la gravedad de y/o reduce la frecuencia de aparición de al menos un síntoma del trastorno del estado de ánimo, preferiblemente según se determina usando el índice de depresión de Beck.

6. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, donde el síntoma del trastorno del estado de ánimo incluye al menos uno de los siguientes: apatía, sentimientos persistentes de tristeza, sentimientos de desesperanza o impotencia, baja autoestima, sentirse inadecuado, culpa excesiva, sentimientos de querer morir, pérdida de interés en actividades habituales o actividades que antes disfrutaba, dificultad en las relaciones, trastornos del sueño, cambios en el apetito o el peso, disminución de la energía, dificultad para concentrarse, disminución de la capacidad para tomar decisiones, pensamientos o intentos de suicidio, quejas físicas frecuentes, huida o amenazas de huida del hogar, hipersensibilidad al fracaso o al rechazo, irritabilidad, hostilidad o agresión.

7. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, donde el tratamiento comprende, además, la administración de un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un antidepresivo tricíclico, un inhibidor de la monoaminoxidasa y combinaciones de estos.

8. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, donde la cefalea comprende cefaleas de tipo tensional, donde la migraña comprende migraña común, migraña clásica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica esporádica, migraña con aura del tronco encefálico, migraña retiniana, migraña recurrente y migraña crónica.

9. Compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 y 8, donde el tratamiento elimina, reduce la gravedad y/o reduce la frecuencia de aparición de al menos un síntoma de cefaleas tensionales o migraña, donde el síntoma incluye preferiblemente al menos uno de los siguientes: cefaleas (de moderadas a graves), y síntomas asociados que incluyen aura, visión borrosa, náuseas, vómitos, delirio, congestión nasal, diarrea,

acúfenos, poliuria, palidez, sudoración, edema localizado del cuero cabelludo o la cara, dolor en el cuero cabelludo, prominencia de una vena o arteria en la sien, rigidez y dolor en el cuello, deterioro de la concentración y del estado de ánimo, sensación de frío y humedad en los apéndices y sensibilidad a la luz, el sonido o el olor.

- 5 10. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 y 8 - 9, donde el tratamiento comprende, además, la administración de un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en un medicamento preventivo contra la migraña, un analgésico, un triptán y una ergotamina.
- 10 11. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, donde la dosis diaria total que se administra se encuentra en el rango de aproximadamente 5 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 a 800 mg, más preferiblemente la dosis diaria total se encuentra en el rango de entre aproximadamente 30 a 400 mg y, de la manera más preferible, la dosis diaria total se encuentra el rango de aproximadamente 150 a 250 mg.
- 15 12. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, donde el compuesto se administra por vía oral, donde, preferiblemente, el compuesto se administra en forma sólida o en forma líquida, donde más preferiblemente el compuesto se mezcla con una solución acuosa antes de la administración, donde aún más preferiblemente la solución acuosa es una solución acuosa isotónica y donde, de la manera más preferible, la solución acuosa isotónica es solución salina.
- 20 13. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, donde el compuesto se administra al menos dos veces al día, preferiblemente donde el compuesto se administra dos veces al día, donde más preferiblemente el compuesto se administra dos veces al día en dos dosis similares o iguales.
- 25 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, donde el intervalo entre dos administraciones es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas.
15. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, donde el sujeto que se va a tratar es un primate, donde preferiblemente el sujeto es un ser humano, donde preferiblemente el sujeto que se va a tratar es un paciente que padece una enfermedad mitocondrial.