



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 686**

51 Int. Cl.:
A61K 31/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05794149 .4**

96 Fecha de presentación : **21.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1802298**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Nuevos agentes para prevenir y tratar trastornos relacionados con la neurotransmisión deficiente.**

30 Prioridad: **22.10.2004 EP 04025165**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2009

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **De Saizieu, Antoine;**
Fowler, Ann;
Goralczyk, Regina;
Mussler, Bernd y
Schueler, Goede

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 320 686 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

Nuevos agentes para prevenir y tratar trastornos relacionados con la neurotransmisión deficiente.

5 La presente invención se refiere a éteres de cumarina para usar como medicamentos, especialmente para el tratamiento de trastornos relacionados con la neurotransmisión deficiente, así como a composiciones farmacéuticas y dietéticas y materiales y extractos de plantas que contienen tales éteres de cumarina y sus usos.

10 Es bien conocido que la neurotransmisión deficiente, por ejemplo niveles de neurotransmisores bajos, está relacionada con las enfermedades mentales tales como la depresión.

Los compuestos que incrementan los niveles de neurotransmisores en el cerebro y, de este modo, mejoran su transmisión, exhiben por lo tanto propiedades antidepressivas, así como efectos beneficiosos en una variedad de otros trastornos mentales ("Neurotransmitters, drugs and brain function" R.A. Webster(ed), John Wiley & Sons, New York, 15 2001, p. 187-211, 289-452, 477-498). Los principales neurotransmisores son serotonina, dopamina, noradrenalina (= norepinefrina), acetilcolina, glutamato, ácido gamma-amino-butírico, así como los neuropéptidos. El aumento en la neurotransmisión es lograda incrementando la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica haciéndola así disponible para la neurotransmisión incrementada o prolongada a través de la inhibición de la re-captación en el extremo del nervio pre-sináptico, o evitando el catabolismo del neurotransmisor mediante la inhibición de las enzimas 20 degradadoras tales como las monoaminoxidasas A y B.

Los compuestos antidepressivos tricíclicos (TCAs), tales como imipramina, amitriptilina y clomipramina por ejemplo inhiben la re-captación de serotonina y noradrenalina. Ellos son ampliamente considerados como entre los antidepressivos más efectivos disponibles, pero ellos tienen un número de desventajas ya que interactúan con un número 25 de receptores del cerebro, por ejemplo con los receptores colinérgicos. Lo más importante, los TCAs no son seguros cuando se toman en sobredosis, mostrando frecuentemente cardiotoxicidad aguda.

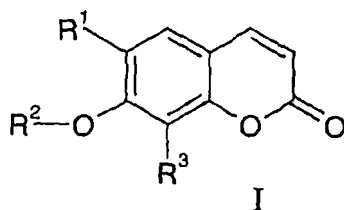
Otra clase de fármacos antidepressivos son los llamados SSRIs (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), incluyendo la fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina que bloquean el transportador de la 30 serotonina (SERT), un transportador neurotransmisor dependiente de cloruro de sodio de alta afinidad que termina la neurotransmisión serotoninérgica mediante la captación de serotonina. Ellos han sido probados como efectivos en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, y son usualmente mejor tolerados que los TCAs. Estos medicamentos son típicamente iniciados en bajas dosis y pueden ser incrementados hasta que alcancen un nivel terapéutico. Un efecto secundario común es náusea. Otros efectos secundarios posibles incluyen disminución del apetito, boca seca, 35 sudoración, infección, estreñimiento, bostezo, temblor, somnolencia y disfunción sexual.

Además, los compuestos que evitan más ampliamente el catabolismo de los neurotransmisores mediante la inhibición de las monoaminoxidasas (MAOs) A y B, exhiben efectos antidepressivos. Las MAOs catalizan la oxidación del grupo amino que contiene los neurotransmisores tales como la serotonina, noradrenalina y dopamina. 40

Además, los moduladores de la neurotransmisión ejercen efectos pleiotrópicos sobre las funciones mentales y cognitivas.

Existe una necesidad de compuestos para el tratamiento o prevención de enfermedades y/o trastornos mentales, los 45 cuales no muestran los efectos secundarios negativos de los antidepressivos conocidos. Muchos pacientes están interesados en terapias alternativas las cuales pudieran minimizar los efectos secundarios asociados con las altas dosis de fármacos y que rindan beneficios clínicos aditivos. La depresión severa es una enfermedad recurrente y de larga duración, la cual es usualmente mal diagnosticada. Además muchos pacientes sufren de depresión severa a moderada o leve. Así, hay un creciente interés en el desarrollo de compuestos así como composiciones dietéticas y/o farmacéuticas que 50 puedan ser utilizadas para tratar enfermedades/trastornos mentales o evitar el desarrollo de enfermedades/trastornos mentales tales como la depresión en personas en riesgo, y para estabilizar el humor.

De acuerdo con la presente invención esta exigencia se cumple con los éteres de cumarina de la fórmula I,



65 donde R¹ es H, OH o (*E*)-3-metil-but-2-enilo, R² es seleccionado a partir del grupo que consiste de metilo, 3-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-4-furanon-2-il)-2-(*E/Z*)-butenilo, (*E/Z*)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienilo, 7-hidroxi-3,7-dimetil-2-octen-6-on-il y (*E/Z,E/Z*)-11-acetiloxi-3,7,11,11-tetrametil-undeca-2,7-dien-10-on-il, R³ es H, R¹ y R²O juntos forman el grupo

-O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O- o el grupo -C(H)=C(H)-C(CH₃)₂-O- o R²O y R³ juntos forman el grupo -O-C(H)(C(CH₃)₂(H)-O-C(O)CH₃)-CH₂-.

Así, en un aspecto la invención se relaciona con un éter de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R¹, R² y R³ según lo definido anteriormente, preferiblemente con el éter de cumarina donde R¹ y R²O juntos forman el grupo -O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O-, más preferiblemente con la obliquina, lo más preferiblemente con la (S)-obliquina, para uso como medicamento, particularmente para uso como medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de un éter de cumarina de la fórmula I según lo definido anteriormente para la fabricación de una composición para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente, particularmente para la fabricación de un antidepresivo, un mejorador del humor, un aliviador del estrés, un mejorador de la condición, un reductor de la ansiedad y/o un reductor del comportamiento obsesivo-compulsivo.

En aún otro aspecto, la invención se relaciona con una composición dietética que contiene al menos un éter de cumarina de la fórmula I según lo definido anteriormente, así como una composición farmacéutica que contiene al menos un éter de cumarina de la fórmula I según lo definido anteriormente y un portador farmacéutico convencional.

Además, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente en animales incluyendo los humanos, dicho método que comprende administrar una dosis efectiva de un éter de cumarina de la fórmula I según lo definido anteriormente, a animales incluyendo los humanos, los cuales están en necesidad de los mismos.

Los animales en el contexto de la presente invención incluyen los humanos y abarcan mamíferos, peces y aves. Los "animales" preferidos son los humanos, los animales domésticos y los animales de granja. Ejemplos de animales domésticos son los perros, gatos, pájaros, peces ornamentales, conejillos de indias, conejos (jack), liebres y hurones. Ejemplos de animales de granja son los peces, cerdos, caballos, rumiantes (vacas, ovejas y cabras) y aves de corral.

En un aspecto preferido de la presente invención el éter de cumarina de la fórmula I es seleccionado a partir del grupo que consiste de obliquina (compuesto de la fórmula II; ver Fig. 1), xantiletina (compuesto de la fórmula III; ver Fig. 1), suberosina (compuesto de la fórmula IV; ver Fig. 1), 7-geraniloxicumarina (compuesto de la fórmula V; ver Fig. 1), 6'-dehidromarmarina (compuesto de la fórmula VI; ver Fig. 1), geiparvarina (compuesto de la fórmula de VII; ver Fig. 1), O-acetilcolumbianetina (compuesto de la fórmula IX; ver Fig. 1) y el compuesto de la fórmula VII (ver Fig. 1). Más preferiblemente el éter de cumarina de la fórmula I es obliquina, lo más preferiblemente el éter de cumarina de la fórmula I es (S)-obliquina.

El término "éter de cumarina de la fórmula I" también incluye cualquier material o extracto de una planta que contiene dicho éter de cumarina de la fórmula I, especialmente cualquier material o extracto de una planta que contiene al menos el 90% de peso de tal éter de cumarina de la fórmula I sobre la base del peso total del material o extracto de planta. Los términos "material de una planta" y "material de plantas" utilizado en el contexto de la presente invención significan cualquier parte de una planta.

"Obliquina" significa la mezcla racémica así como la R-obliquina pura o la S-obliquina pura, o cualquier mezcla de ellas. La obliquina pueden ser aislada a partir de plantas como, pero no limitado a, *Cedrelopsis grevei*, *Ptaeroxylon obliquum*, *Leontopodium alpinum*, *Helichrysum ssp.*, *Ifloga spicata*, *Nidorella anomala*, *Cneorum tricocum*, *Phae-nocoma prolifera* y *Cedrelopsis microfoliata* (Journal of Natural Products 2002, 65, 1349-1352).

Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga obliquina, son también abarcados por esta expresión. "Obliquina", significa ambas, la obliquina "natural" (aislada) y la "sintética" (fabricada).

La síntesis de obliquina es descrita en J. Chem. Soc. (C) 1969, 526-531, así como en Phytochemistry 1973, 12, 726-727.

La 7-geraniloxicumarina, también llamada "aurapteno", puede ser aislado a partir de plantas como las siguientes, pero no limitado a *Citrus ssp.*, *Aegle marmelos*, *Poncirus trifoliata*, *Afraegle paniculata*, *Severinia buxifolia*, *Atalantia monophylla*, *Ptelea trifoliata* y *Fortunella hindsii*.

Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga 7-geraniloxicumarina, son también abarcados por esta expresión. "7-Geraniloxi-cumarina", significa ambas, la 7-geraniloxicumarina "natural" (aislada) y la "sintética" (fabricada).

La 7-Geraniloxicumarina puede ser preparada de acuerdo con Tetrahedron Letters, 28 (23), 2579-82; 1987.

La suberosina puede ser aislada a partir de plantas como las siguientes, pero no limitado a *Plumbago zeylanica*, *Seseli ssp.*, *Heracleum candicans*, *Citrus ssp.*, *Prangos lipskyi* y *Prangos lophoptera*. Por lo tanto, cualquier material o

extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga suberosina, son también abarcados por esta expresión. “Suberosina”, significa ambas, la suberosina “natural” (aislada) y la “sintética” (fabricada).

La síntesis de suberosina es descrita en varios artículos, es decir, en Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1986, 16, 1264-1266.

El compuesto de fórmula VII (CAS [374702-57-5]) puede ser aislado a partir de *Ferula tadshikorum* y otras plantas. Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga el compuesto de la fórmula VII, son también abarcados por esta expresión. El “compuesto de fórmula VII” significa ambos, el compuesto “natural” (aislado) y “sintético” (fabricado).

La 6'-dehidromarmina puede ser aislada a partir de la fruta de *Geijera parviflora* y otras plantas. Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga 6'-dehidromarmina, son también abarcados por esta expresión. “6'-dehidromarmina”, significa ambas, la 6'-dehidromarmina “natural” (aislada) y “sintética” (fabricada).

La geiparvarina puede ser aislada a partir de las hojas de *Geijera parviflora* y otras plantas. Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas o cualquier otro material o extracto de plantas que contenga geiparvarina, son también abarcados por esta expresión. “Geiparvarina”, significa ambas, la geiparvarina “natural” (aislada) y la “sintética” (fabricada).

La geiparvarina puede ser preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Organic Chemistry 1985, 50 (21), 3997-4005 o en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12 (24), 3551-3555.

La (S)-O-acetilcolumbianetina puede ser aislada a partir de plantas como, pero no limitado a *Cnidium monnieri* y *Angelica ssp.* Por lo tanto, cualquier material o extracto de estas plantas es también abarcado por esta expresión. “O-Acetilcolumbianetina”, significa ambas la O-acetilcolumbianetina “natural” (aislada) y la “sintética” (fabricada). Además de los compuestos puros, obliquina, xantiletina, 7-geraniloxicumarina, suberosina, 6'-dehidromarmina, geiparvarina, O-acetilcolumbianetina y el compuesto de la fórmula VII, especialmente preferidos son los materiales y extractos de plantas que contengan al menos un 90% en peso de estos compuestos sobre la base del peso total del material/extracto de la planta.

De acuerdo con la presente invención no sólo los éteres de cumarina de fórmula I en sí mismos, con las definiciones de R¹, R² y R³ y las preferencias según lo definido anteriormente, sino también los materiales y extractos de plantas que los contengan, así como las composiciones farmacéuticas y dietéticas que los contienen, pueden ser utilizadas como medicamento, especialmente para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente.

Las composiciones dietéticas de acuerdo con la presente invención puede también contener hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), aglutinantes, agentes formadores de película, agentes/materiales encapsuladores, materiales de pared/recubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsificadores, agentes activos de superficie, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, portadores, rellenos, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesamiento (solventes), agentes de fluido, agentes para enmascarar el sabor, agentes que proporcionan peso, agentes gelatinizantes, agentes formadores de gel, antioxidantes y antimicrobianos.

El término “composiciones dietéticas” comprende cualquier tipo de nutrición, tales como alimentos/piensos y bebidas (fortificados) incluyendo también nutrición clínica, y también suplementos dietéticos.

Además de un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un éter de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R¹, R² y R³ y las preferencias según lo definido anteriormente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener además los aditivos farmacéuticos y adyuvantes convencionales, excipientes o diluyentes, que incluyen, pero no se limitan a, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninsulfonato, talco, azúcares, almidón, goma árabiga, aceites vegetales, polialquilén glicoles, agentes saborizantes, preservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, soluciones tamponadas, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, rellenos, y similares. El material portador puede ser material portador inerte orgánico o inorgánico apropiado para la administración oral/parenteral/inyectable.

Las composiciones farmacéuticas y dietéticas de acuerdo con la presente invención pueden estar en cualquier forma galénica que sea apropiada para administrar al cuerpo animal, incluyendo el cuerpo humano, especialmente en cualquier forma que sea convencional para la administración oral, por ejemplo, en forma sólida tal como (aditivos/suplementos) de alimento o pienso, premezcla de alimento o pienso, alimento o pienso fortificado, tabletas, píldoras, gránulos, grageas, cápsulas, y formulaciones efervescentes, tales como polvos y tabletas, o en forma líquida tales como soluciones, emulsiones o suspensiones tales como por ejemplo, bebidas, pastas y suspensiones oleosas. Las pastas pueden ser llenadas en capsulas de cubierta dura o blanda, con lo cual las cápsulas se caracterizan, por ejemplo, por una matriz de gelatina de (pescado, cerdo, aves, vaca), proteínas de plantas o ligninsulfonato. Ejemplos de otras formas de aplicación son las formas para la administración transdérmica, parenteral o inyectables. Las composiciones farmacéuticas y dietéticas pueden estar en la forma de formulaciones de liberación controlada (retardada).

Ejemplos de alimento para humanos son los productos dietéticos tales como yogures.

Ejemplos de alimento fortificado son las barras de cereales, artículos de panadería tales como pasteles y galletas.

5 Las bebidas abarcan las bebidas alcohólicas y no alcohólicas, así como preparaciones líquidas para ser añadidas al agua de beber y a los alimentos líquidos. Las bebidas no alcohólicas son por ejemplo refrescos, bebidas deportivas, jugos de frutas, limonadas, té y bebidas a base de leche. Alimentos líquidos son por ejemplo las sopas y productos dietéticos (por ejemplo, bebidas de muesli).

10 Los éteres de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, pueden ser utilizados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente.

15 En el contexto de esta invención, “tratamiento” también abarca el co-tratamiento así como la prevención. La “prevención” puede ser la prevención de la primera aparición (prevención primaria) o la prevención de una reaparición (prevención secundaria).

20 Así, la presente invención también está dirigida a un método para la prevención de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente en animales, incluyendo los humanos, dicho método que comprende administrar una dosis efectiva de un éter de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias definidas anteriormente a animales incluyendo los humanos los cuales están en necesidad de los mismos. En este sentido, una dosis efectiva de un éter de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias definidas anteriormente, pueden especialmente ser usada para mantener la salud mental, para mantener una función cognitiva equilibrada, para ayudar a reducir el riesgo de cambios de humos, para ayudar a mantener un humor positivo y para
25 apoyar el bienestar cognitivo.

En el contexto de esta invención el término “trastorno” también abarca las enfermedades.

30 Los medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con la neurotransmisión deficiente abarcan los antidepresivos, mejoradores del humor, liberadores del estrés, mejoradores de la condición, reductores de la ansiedad y reductores del comportamiento obsesivo-compulsivo. Todos ellos mejoran, aumentan y apoyan la neurotransmisión fisiológica, especialmente en el sistema nervioso central, y, por tanto, alivian el mal funcionamiento mental.

35 Los antidepresivos son medicamentos para tratar los trastornos mentales, del comportamiento emocional/afectivo, neuróticos, neurodegenerativos, relacionados con el estrés y la ingestión de comida, tales como por ejemplo, depresión unipolar, depresión bipolar, depresión aguda, depresión crónica, depresión subcrónica, distimia, depresión posparto, disforia/síndrome premenstrual (MPS), síntomas depresivos del climaterio, agresividad, trastornos de déficit de atención (ADS), trastornos de ansiedad social, trastornos afectivos estacionales, ansiedad (trastornos), síndrome de fibromialgia, fatiga crónica, trastornos del sueño (insomnio), trastornos de estrés postraumático, trastornos de pánico, 40 trastornos obsesivos compulsivos, síndrome de piernas inquietas, nerviosismo, dolores de cabeza primarios/migraña y dolor en general, emesis, bulimia, anorexia nerviosa, trastornos de atracón de comida, trastornos gastrointestinales, síndrome del quemado, irritabilidad y cansancio.

45 Los antidepresivos también pueden ser utilizados para (la fabricación de composiciones para) la prevención y/o el tratamiento de la disfunción neurocognitiva primaria y secundaria. Además también son eficaces en el tratamiento de los síntomas depresivos u otros síntomas relacionados con la neurotransmisión alterada que ocurren como la comorbilidad en enfermedades crónicas tales como las enfermedades cardiovasculares, ataques, cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y otros.

50 Los éteres de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, así como los materiales de plantas y extractos de plantas (esencialmente) que los contienen y composiciones farmacéuticas/dietéticas que los contienen son así apropiados para el tratamiento de los animales, incluyendo los humanos.

55 Especialmente los animales domésticos y los animales de granja pueden estar en condiciones de necesidad de mejorar o incrementar la neurotransmisión. Tales condiciones, por ejemplo, se producen después de la captura o el transporte o con el alojamiento, cuando los animales desarrollan trastornos análogos y están ansiosos y agresivos, o exhiben comportamiento estereotípico, o ansiedad y comportamiento obsesivo-compulsivo.

60 De esta manera, los éteres de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente se puede utilizar en general como antidepresivos para los animales, incluyendo los humanos, preferiblemente para los humanos, animales domésticos y animales de granja.

65 En una realización adicional de la presente invención, los éteres de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, encuentran uso como mejoradores del humor en general, así como para la fabricación de composiciones para tal uso (extractos/materiales de plantas; composiciones farmacéuticas/dietéticas). “Mejorador del humor” o “potenciador del bienestar emocional” significa que el humor de una persona tratada con este es mejorado, que el autoestima es incrementada y/o que los pensamientos negativos y/o las

tensiones negativas es/son reducidas. Esto también significa que las emociones están equilibradas y/o que el bienestar general, especialmente el mental, es mejorado o mantenido, así como que el riesgo de cambios de humor es (ayudado a ser) reducido y que el humor positivo es (ayudado a ser) retenido.

5 Más aún, los éteres de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, así como composiciones que comprenden una dosis efectiva de ellos, son útiles para el tratamiento, prevención y alivio de los síntomas relacionados con el estrés, para el tratamiento, prevención y alivio de los síntomas relacionados con la sobrecarga de trabajo, agotamiento y/o quemazón, para el incremento de la resistencia o tolerancia al estrés y/o para favorecer y facilitar la relajación en individuos sanos normales, es decir tales composiciones tienen
10 un efecto como “aliviador del estrés”.

Además, los éteres de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, así como composiciones que comprenden una dosis efectiva de ellos, son útiles para el tratamiento, prevención y alivio de la ansiedad y el comportamiento obsesivo compulsivo en humanos y animales.
15

Una adicional realización de la presente invención se relaciona con el uso de los éteres de cumarina de la fórmula I, con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente y con el uso de composiciones que los contienen (extractos de plantas; composiciones farmacéuticas/dietéticas) como “mejorador de la condición”, es decir, como medio para reducir la irritabilidad y el cansancio, para reducir o prevenir o aliviar la fatiga física y mental, para favorecer el sueño no perturbado, que es actuar contra el insomnio y los trastornos del sueño y mejorar el sueño, y para incrementar la energía en términos más generales, especialmente para incrementar la producción de energía del cerebro, en individuos sanos normales o enfermos. Más aún para el mejoramiento de la cognición en general, y especialmente para el mantenimiento o mejoramiento de la atención y la concentración, de la memoria y de la capacidad para recordar, de la capacidad de aprender, del procesamiento del lenguaje, de resolver problemas y del funcionamiento intelectual; para el mejoramiento de la memoria a corto plazo, para aumentar la alerta mental; para incrementar la vigilancia mental, para reducir la fatiga mental; para apoyar el bienestar cognitivo, para mantener la función cognitiva equilibrada, para la regulación del hambre y la saciedad, así como para la regulación de la actividad motora.
20
25

La presente invención no solamente se refiere a los éteres de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente y sus composiciones (es decir, extractos de plantas que esencialmente los contienen; composiciones dietéticas/farmacéuticas que los contienen) para su uso como medicamentos, especialmente para el tratamiento de trastornos relacionados con la neurotransmisión deficiente, pero también para los métodos para el tratamiento de tales trastornos en sí mismos, como ya se ha mencionado anteriormente.
30

En una realización especialmente preferida de tal método, son tratados los animales domésticos o animales de granja cuyos trastornos están asociados con el alojamiento, captura o transporte, y los cuales pueden aparecer en forma de ansiedad o comportamiento obsesivo-compulsivo.
35

Para humanos una apropiada dosificación diaria de un éter de cumarina de la fórmula I, con la definición para R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente para los propósitos de la presente invención, puede estar dentro del rango desde 0.001 mg por kg de peso corporal hasta aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por día. Más preferida es una dosis diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal, y especialmente preferido es una dosificación diaria de aproximadamente 0.05 a 5.0 mg por kg de peso corporal. La cantidad de un material de planta o extracto de planta que contiene tal éter de cumarina de la fórmula I puede ser calculada en conformidad.
40
45

En preparaciones sólidas de dosificación unitaria para humanos, el éter de cumarina de la fórmula I, con la definición para R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, está apropiadamente presente en una cantidad desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por dosificación unitaria.
50

En las composiciones dietéticas, especialmente en alimentos y bebidas para humanos, el éter de cumarina de la fórmula I, con la definición para R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente, está apropiadamente presente en una cantidad aproximadamente desde 0.0001 (1 mg/kg) hasta aproximadamente 5% en peso (50 g/kg), preferiblemente desde aproximadamente 0.001% (10 mg/kg) hasta aproximadamente 1% en peso, (10 g/kg) más preferiblemente desde aproximadamente 0.01 (100 mg/kg) hasta aproximadamente 0,5% en peso (5 g/kg), sobre la base del peso total del alimento o la bebida.
55

En alimentos y bebidas en una realización preferida de la invención, la cantidad del éter de cumarina de la fórmula I con las definiciones de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente es de 10 a 30 mg por porción, es decir de 120 mg por kg de alimento o bebida.
60

Para los animales excluyendo los humanos una dosificación diaria apropiada de un éter de cumarina de la fórmula I, con la definición de R^1 , R^2 y R^3 y las preferencias según lo definido anteriormente para los propósitos de la presente invención, puede estar dentro del rango de 0.001 mg por kg de peso corporal a aproximadamente 1000 mg por kg de peso corporal por día. Más preferida es una dosificación diaria de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal, y especialmente preferida es una dosificación diaria de aproximadamente 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal.
65

La invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

En el ejemplo 1 se usó una mezcla racémica de obliquina obtenida a partir de MicroSource Discovery Systems Inc., 21 George Washington Plaza, Gaylordsville, CT 06755 USA. Esta tenía una pureza $\geq 96\%$. En los ejemplos 2 y 3 se usó una mezcla racémica de obliquina sintetizada de acuerdo con J. Chem. Soc. (C) 1969, 526-531. Las xantiletinas fueron obtenidas también a partir de Microsource. La 7-geraniloxicumarina, 6'-dehidromarmina, geiparvarina, (S)-O-acetilcolumbianetina y suberosina se obtuvieron a partir de APIN Chemicals, 43d Milton Park, Abingdon, Oxon, OX14 4RU, Reino Unido. Y el compuesto de la fórmula VII fue obtenido a partir de InterBioScreen Ltd., Institutsky Prospect, 7a 142432 Chernogolovka, Rusia.

Ejemplo 1

Inhibición de la recaptación de serotonina y el desplazamiento del citalopram marcado mediante éteres de cumarina de la fórmula I

Las células HEK-293 que expresan establemente el transportador de la recaptación de la serotonina humana (hSERT) fueron obtenidas a partir de R. Blakely, Vanderbilt University, USA. Las células fueron cultivadas rutinariamente en Medio de Eagles Modificado por Dulbeco, comprado a partir de Bioconcept, Allschwil, Suiza que contiene 10% de suero fetal bovino, penicilina, estreptomycin, L-glutamina y el antibiótico G418 y pasadas por trip-sinización. 1 día anterior al ensayo las células fueron sembradas en el medio antes mencionado. Inmediatamente antes del ensayo el medio fue reemplazado por la solución tamponada de bicarbonato Ringers Krebs, comprada a partir de Sigma Chemicals Ltd., complementada con 35 μM de pargilina, 2.2 mM de CaCl_2 , 1 mM de ácido ascórbico y 5 mM de ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N'-2-etanosulfónico (solución tamponada llamado "Hepes"). La captación de serotonina en las células fue determinada mediante la adición de serotonina radio-marcada (3H) (Amersham Biosciences GE Healthcare, Slough, Reino Unido) a una concentración de 20 nM, e incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras la remoción del marcador no incorporado mediante lavado suave tres veces con la solución tamponada antes mencionada, la serotonina incorporada fue cuantificada mediante conteo por centelleo líquido.

Las membranas que contienen hSERT fueron preparadas a partir de la línea celular anterior de acuerdo con Galli y otros, Journal of Experimental Biology 1995, 198, 2197-2212. 3 μg de la proteína de membrana y 0.8 mg de gránulos de aglutinina de germen de trigo recubiertos con SPA[®] (ensayo de proximidad de centelleo) (Amersham Biosciences GE Healthcare, Slough, Reino Unido) por punto de datos fueron mezcladas con citalopram radio-marcado (3H) (Amersham Biosciences GE Healthcare, Slough, Reino Unido) hasta una concentración final de 3.3 nM en 50 mM de Tris-HCl, 300 mM de NaCl (pH 7.4). Después de la incubación durante 18 horas a temperatura ambiente, el citalopram unido fue cuantificado mediante conteo por centelleo líquido.

El efecto de los éteres de cumarina de la fórmula I en la captación de serotonina y la unión del citalopram fue determinado mediante su inclusión en el ensayo en un rango de concentraciones entre 0.03 y 100 μM durante 10 minutos antes y durante la adición de serotonina/citalopram (3H). La captación de serotonina a través del transportador y la unión del citalopram fueron ambos inhibidos por los éteres de cumarina de la fórmula I en un modo dependiente de la dosis. Las constantes de inhibición K_i calculadas, derivadas a partir de la IC_{50} medida usando la ecuación de Cheng - Prusoff (YC Cheng, W.H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22, p. 3099 - 3108), para la inhibición de la captación de serotonina y la unión de citalopram mediante los éteres de cumarina de la fórmula I son mostradas en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Las constantes de inhibición para la inhibición de la captación de serotonina en células HEK-293 transfectadas y el desplazamiento del citalopram marcado a partir de hSERT que contienen membranas mediante los éteres de cumarina de la fórmula I

Sustancia	Constante de inhibición K_i [μ M] para la captación de serotonina tritiada	Constante de inhibición K_i [μ M] para el desplazamiento del citalopram tritiado
Obliquina	4.9	6.1
Xantiletina	20.2	11.9
Suberosina	9.8	39.3
7-Geranioloxycumarina	22.4	24.2
Compuestos de la fórmula VII	4.3	7.4
6'-Dehidromarmina	12.1	10.3
Geiparvarina	7.0	5.6
(S)-O-Acetilcolumbianetina	21.7	11.6

Si un experimento fue llevado a cabo dos o varias veces, el valor promedio fue tomado.

Ejemplo 2

Inhibición de monoaminoxidasa por obliquina

A partir de una solución stock de 0.0405 g de obliquina racémica (92.5%, igual a 37.5 mg del compuesto puro) en 750 μ l de dimetilsulfóxido (DMSO), las soluciones de trabajo fueron preparadas con una concentración de obliquina de 4×10^{-4} M en solución tamponada de reacción (0.05 M fosfato de sodio, pH 7.4, 0.2% de DMSO). Las concentraciones finales de obliquina en el sistema de prueba fueron de 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M.

Para determinar la inhibición de la actividad de las monoaminoxidasas, el Amplex Red Monoamine Oxidase Assay Kit (Molecular Probes Nr. A-12214, versión colorimétrica) fue conducido de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes.

Se utilizaron como sustratos para la enzima MAO-A (Sigma Nr. M7316) la p-tiramina y como sustrato para la enzima MAO-B (Sigma Nr. M7441) la bencilamina. La concentración de la enzima MAO-A fue de 8 Unidades/ml, y de la MAO-B 4 Unidades/ml en la solución de trabajo.

Ensayo de MAO-A y MAO-B, versión colorimétrica

Para el ensayo, fueron utilizados 50 μ l de cada solución de trabajo (véase más arriba). Como solución de control, la solución de trabajo que contiene obliquina fue reemplazada por 50 μ l de solución tamponada de reacción. Se añadieron 50 μ l de MAO-A diluida con una concentración final de 2 Unidades/ml y 50 μ l de MAO-B diluida con una concentración final de 1 Unidad/ml, respectivamente. Se añadieron 100 μ l de la solución de Amplex que contiene peroxidasa de rábano picante (2U/ml) y el sustrato tiramina (para la MAO-A) o el sustrato bencilamina (para la MAO-B). Para permitir una sustracción de la absorción de fondo, una mezcla de 100 μ l de la solución de Amplex y 100 μ l de la solución tamponada de reacción fue medida como un "blanco".

Las muestras fueron incubadas a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora, y luego determinada la extinción a 535 nm en un fotómetro Softmax Microplate (Molecular Device).

Los resultados son presentados en las Tablas 2 y 3.

TABLA 2

Inhibición de MAO-A con concentraciones de obliquina en aumento

Concentración de obliquina [10 ⁻⁷ M]	Inhibición de MAO-A [%]
1	2.0
10	2.0
100	6.5
1000	24.1

TABLA 3

La inhibición de MAO-B con concentraciones de obliquina en aumento

Concentración de obliquina [10 ⁻⁷ M]	Inhibición de MAO-B [%]
1	8.3
10	33.3
100	76.9
1000	91.5

De esta manera la obliquina mostró inhibición de MAO con una mayor especificidad para la MAO-B que para la MAO-A.

Ejemplo 3

Prueba de natación de Porsolt

La “Prueba de Desesperación Conductual” o “Prueba de Natación Forzada de Porsolt” es un modelo animal validado para la depresión (ver T. Nagatsu, NeuroToxicology 2004, 25, 11-20, especialmente p. 16, columna derecha en el centro, en combinación con Porsolt y otros., Arch. Int. Pharmacodyn. 1977, 229, 327-336). Esta responde al mejoramiento de la transmisión de varios neurotransmisores incluyendo la serotonina, dopamina y noradrenalina.

La prueba, la cual detecta la actividad antidepresiva, fue llevada a cabo según lo descrito por Porsolt y otros en Arch. Int. Pharmacodyn. 1977, 229, 327-336. Los ratones los cuales son forzados a nadar en una situación a partir de la que ellos no pueden escapar rápidamente se vuelven inmóviles. Los antidepresivos disminuyen la duración de la inmovilidad.

Los ratones fueron colocados individualmente en un cilindro (Altura = 24 cm, Diámetro = 13 cm) que contiene 10 cm de agua (22°C) a partir del cual no podían escapar. Los ratones fueron colocados en el agua durante 6 minutos y la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos fue medida.

10 ratones fueron estudiados por cada uno de los cuatro grupos. La prueba se realizó a ciegas, es decir, la persona que lleva a cabo el experimento fue diferente de la persona que inyecta a los ratones y por lo tanto, no se sabe a cuál de los cuatro grupos pertenecía cada ratón.

La obliquina fue evaluada en 3 dosis cada vez: a 10, 30 y 80 mg/kg de peso corporal, administrada intraperitonealmente 30 minutos antes de la prueba, y comparada con un grupo de control. La así administrada obliquina, fue disuelta en una solución salina que contiene 3% en peso de DMSO y 3% en peso de Tween® 80 (también llamado “vehículo”). Para el grupo control el vehículo que consiste de la solución salina que contiene 3% en peso de DMSO y 3% en peso de Tween® 80 se administró intraperitonealmente.

Los datos fueron analizados mediante la comparación de los grupos de tratamiento con el grupo usando pruebas de T de Student no apareadas y Análisis de Varianza (ANOVA). Estos son presentados en la Tabla 4.

TABLA 4

Reducción del “tiempo de inmovilidad” con concentraciones de obliquina en aumento

Grupo	Concentración de obliquina [mg/kg de Peso corporal]	Duración de la Inmovilidad [segundos] ± media del Error Estándar
Grupo 1	0	176.2 ± 9.4
Grupo 2	10	170.4 ± 11.1
Grupo 3	30	150.9 ± 9.6
Grupo 4	80	132.1 ± 10.5*

* significativamente diferente (p <0.01, Prueba T de Student) comparado con el grupo control

De este modo, con la obliquina el tiempo de inmovilidad se redujo significativamente en un 25% en el grupo de la dosis más alta. En general, hubo un efecto significativo dependiente de la dosis de obliquina (ANOVA p <0.05).

Ejemplo 4

Prueba de enterramiento de esferas como prueba para el comportamiento obsesivo-compulsivo o similar a la ansiedad

El comportamiento de “enterramiento defensivo” fue demostrado por las ratas enterrando objetos nocivos, tales como el bebedero llenado con un líquido de sabor desagradable (Wilkie y otros, Journal of the Experimental Analysis of Behavior 1979, 31, p. 299-306) o por pulso eléctrico (Pinel y Treit, Journal of Comparative y Physiological Psychology 1978, 92, página 708-712). La prueba de enterramiento de esferas se concibió como una modificación de dicha prueba. Poling y otros (Journal of the Experimental Analysis of Behavior 1981, 35, página 31-44) expusieron ratas en jaulas individuales cada una con 25 esferas, diariamente durante 10 ó 21 días consecutivos. El número de esferas enterradas, en cada día del período de 10 d, o 24 h después de los 21 d de exposición, fueron contadas. Los autores reportaron que el enterramiento de las esferas no estuvo determinado por novedad, o debido a cualquier estímulo nocivo.

El comportamiento de enterramiento de esferas de los ratones es reportado ser sensible a un rango de tranquilizantes menores (por ejemplo, diazepam) y mayores (por ejemplo, haloperidol) (Broekkamp y otros, Eur J Pharmacol. 1986, 126, página 223-229), además a SSRIs (por ejemplo, fluvoxamina, fluoxetina, citalopram), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina) e inhibidores selectivos de la captación de noradrenalina (por ejemplo, reboxetina), a dosis las cuales no induzcan sedación. El modelo puede reflejar ya sea el comportamiento obsesivo-compulsivo o el similar la ansiedad (véase De Boer and Koolhaas, European Journal of Pharmacology 2003, 463, página 145-161).

El método aplicado aquí sigue lo descrito por Broekkamp y otros (1986). Los ratones (n = 15 por grupo de tratamiento) fueron colocadas individualmente en jaulas de plástico transparentes (33 x 21 x 18 cm) con 5 cm de aserrín en el piso y 25 esferas (diámetro de 1 cm) agrupadas en el centro de la jaula. Una segunda, jaula volteada sirvió como una tapa. El número de esferas cubiertas de aserrín (de al menos dos tercios) se contó al final de los 30 minutos del período de prueba. Las pruebas fueron desempeñadas por investigadores ciegos para el protocolo de tratamiento del fármaco.

Antes de la prueba, todas las jaulas de prueba y las esferas fueron “impregnadas” dejando 10 ratones naive (sin tratamiento) en cada jaula durante 15 minutos.

La 7-Gerani-oxicumarina fue evaluada a los 3, 10 y 30 mg/kg, administrada i.p. 30 minutos antes de la prueba, y comparada con un grupo control del vehículo. La 7-gerani-oxicumarina se disolvió en una solución salina que contiene 3% en peso de DMSO y 3% en peso de Tween® 80 (también llamado “vehículo”). Al grupo control, el vehículo que consiste de la solución salina que contiene 3% en peso de DMSO y 3% en peso de Tween® 80 se le administró intraperitonealmente. La fluoxetina (32 mg/kg), administrada en las mismas condiciones experimentales, fue usada como sustancia de referencia.

ES 2 320 686 T3

Los datos fueron analizados mediante la comparación de los grupos tratados con el control del vehículo usando pruebas T de Student no apareadas.

Resultados

TABLA 5

Efectos de la 7-geranil-oxicumarina y fluoxetina en la prueba de enterramiento de esferas en ratones

7-geranil-oxicumarina (mg/kg)	Número de esferas cubiertas por aserrín		
	media ± m.e.e.	Valor	% cambio a partir del control
i.p. -30 minutos			
vehículo	18.4 ± 1.3	-	-
3	13.4 ± 2.0 *	0.0488	-27%
10	11.3 ± 2.4 *	0.0151	-39%
30	4.7 ± 1.5 ***	<0.0001	-74%
fluoxetina 32 mg/kg			
i.p. -30 min	0.3 ± 0.2 ***	<0.0001	-98%

n = 15; prueba t de Student; *= $p<0.05$; ***= $p<0.001$.

La 7-geranil-oxicumarina (3, 10 y 30 mg/kg), administrada intraperitonealmente ("i.p.") 30 minutos antes de la prueba, disminuyó dependientemente de la dosis el número de esferas cubiertas, en comparación con el control del vehículo (-27%, $p<0.05$, -39%, $p<0.05$ y -74%, $p<0.001$, respectivamente).

La fluoxetina (32 mg/kg i.p.), administrada bajo las mismas condiciones experimentales, casi abolió el enterramiento de las esferas, en comparación con el control del vehículo (-98%, $p<0.001$).

Estos resultados muestran que la 7-geranil-oxicumarina tiene una actividad similar para la reducción de comportamiento obsesivo-compulsivo/ansiedad al igual que los SSRI como la fluoxetina.

Ejemplo 5

Preparación de una cápsula de gelatina blanda

Una cápsula de gelatina blanda (500 mg) puede ser preparada que comprenda los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad por Capsula
Obliquina	200 mg
Lecitina	50 mg
Aceite de soya	250 mg

Dos cápsulas al día durante 3 meses se pueden administrar a un humano adulto para el tratamiento de la distimia crónica leve.

Ejemplo 6

Preparación de una cápsula de gelatina blanda

Una cápsula de gelatina blanda (600 mg) puede ser preparada que comprenda los siguientes ingredientes:

Ingredientes	cantidad por capsula
Obliquina	200 mg
aceite de Oenothera (primavera nocturna)	300 mg
Vitamina B6	100 mg

Una cápsula por día, preferiblemente en la segunda mitad del ciclo menstrual puede ser tomada durante 14 días para el tratamiento del síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual.

Ejemplo 7

Preparación de una tableta

Una tableta de 400 mg puede ser preparada que comprenda los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad por tableta
Obliquina	100 mg
Extracto estandarizado de Pasiflora	150 mg
Extracto de Te Verde por Ej. TEAVIGO® provenientes de Productos Nutricionales, Kaiseraugst, Switzerland	150 mg

Para el bienestar general, energizar y aliviar el estrés, una tableta puede ser tomada dos veces al día durante 3 meses.

Ejemplo 8

Preparación de un refresco saborizado instantáneo

Ingredientes	Cantidad [g]
Obliquina	0.9
Sucrosa, polvo fino	922.7
Acido ascórbico, polvo fino	2.0
Acido cítrico anhidro en polvo	55.0
Sabor a limón	8.0
Citrato trisódico anhidro en polvo	6.0
Fosfato tricálcico	5.0
β-caroteno 1% CWS a partir de DNP AG, Kaiseraugst, Suiza	0.4
Cantidad total	1000

Todos los ingredientes son mezclados y tamizados a través de un tamiz de 500 μ m. El polvo resultante es colocado en un recipiente apropiado y mezclado en una mezcladora tubular durante al menos 20 minutos. Para preparar la bebida, 125 g del polvo mezclado obtenido son tomados y llenados con agua para un litro de bebida.

ES 2 320 686 T3

El refresco listo para beber contiene aprox. 30 mg de obliquina por ración (250 ml).

Como fortificante y para el bienestar general 2 porciones por día (240 ml) pueden ser bebidas.

Ejemplo 9

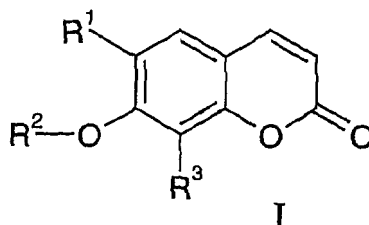
Preparación de una barra de cereal fortificada no horneada

Ingredientes	Cantidad [g]
Obliquina	0.95
Azúcar	114.55
Agua	54.0
Sal	1.5
Jarabe de Glucosa	130.0
Jarabe de azúcar invertido	95.0
Jarabe de sorbitol	35.0
Grasa de nuez de palma	60.0
Grasa para hornear	40.0
Lecitina	1.5
Aceite de palma endurecido	2.5
Manzana cortada y seca	63.0
Hojuelas de maíz	100.0
Arroz crocante	120.0
Germén de trigo crocante	90.0
Avellanas tostadas	40.0
Leche descremada en polvo	45.0
Sabor a manzana 74863-33	2.0
Acido cítrico	5.0
Cantidad total	1000

La obliquina es premezclada con leche descremada en polvo y colocada en un mezclador de tazón planetario. Las hojuelas de maíz y el arroz crocante son añadidos y el total es mezclado suavemente. A continuación, las manzanas secas y cortadas son añadidas. En una primera olla, el azúcar, agua y sal son mezcladas en las cantidades dadas anteriormente (solución 1). En una segunda olla la glucosa, el jarabe de sorbitol e invertido son mezclados en las cantidades dadas anteriormente (solución 2). Una mezcla de grasa para hornear, grasa de nuez de palma, lecitina y emulsificante es la fase grasa. La solución 1 es calentada a 110°C. La solución 2 es calentada a 113°C y luego es enfriada en un baño de agua fría. Más tarde las soluciones 1 y 2 son combinadas. La fase grasa es derretida a 75°C en un baño de agua. La fase grasa, es añadida a la mezcla combinada de las soluciones 1 y 2. El sabor de manzana y el ácido cítrico se añaden a la mezcla líquida de grasa-azúcar. La masa líquida es añadida a los ingredientes secos y mezclados bien en el mezclador de tazón planetario. La masa es colocada sobre una placa de mármol y enrollada para el espesor deseado. La masa es enfriada a temperatura ambiente y cortada en trozos. La barra de cereal no horneada contiene aprox. 25 mg de obliquina por porción (30g). Para el bienestar general y para energizar pueden comerse 1-2 barras de cereal por día.

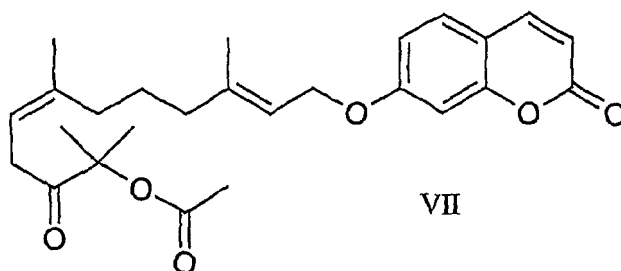
REIVINDICACIONES

1. Una composición dietética en la forma de un alimento o bebida que contiene al menos un éter de cumarina de la fórmula I



donde R¹ es H, OH o (E)-3-metil-but-2-enil, R² es seleccionado a partir del grupo que consiste de metilo, 7-hidroxi-3,7-dimetil-2-octen-6-on-il y (E/Z,E/Z)-11-acetiloxi-3,7,11-tetrametil-undeca-2,7-dien-10-on-il, R³ es H, R¹ y R²O juntos forman el grupo -O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O- o el grupo -C(H)=C(H)-C(CH₃)₂-O- o R²O y R³ juntos forman el grupo -O-C(H)(C(CH₃)₂(H)-O-C(O)CH₃)-CH₂-, preferiblemente el éter de cumarina donde R¹ y R²O juntos forman el grupo -O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O-, más preferiblemente obliquina.

2. La composición dietética de acuerdo con la reivindicación 1, donde el éter de cumarina de la fórmula I es seleccionado a partir del grupo que consiste de obliquina, xantiletina, 6'-dehidromarmina, O-acetilcolumbianetina y el compuesto de la fórmula VII.

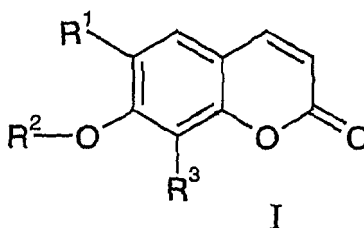


3. La composición dietética de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que está en forma de alimento tal como productos lácteos (yogures), en forma de alimentos fortificados, tales como barras de cereales y artículos de panadería tales como pasteles y galletas, en forma de suplementos dietéticos tales como tabletas, píldoras, gránulos, grageas, cápsulas y formulaciones efervescentes, en forma de bebidas no alcohólicas tales como refrescos, bebidas deportivas, jugos de frutas, limonadas, tes y bebidas a base de leche, en forma de alimentos líquidos, tales como sopas y productos lácteos (bebidas de muesli).

4. Uso de la composición dietética de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para usar como antidepresivo, mejorador del humor, aliviador del estrés, mejorador de la condición, reductor de ansiedad y/o reductor del comportamiento obsesivo-compulsivo.

5. Uso de la composición dietética de acuerdo con la reivindicación 4 para usar en animales, incluyendo los humanos, los animales domésticos y los animales de granja.

6. Uso de un éter de cumarina de la fórmula I,



ES 2 320 686 T3

donde R^1 es H, OH o (E)-3-metil-but-2-enil, R^2 es seleccionado a partir del grupo que consiste de metilo, 3-(4,5-dihidro-5,5-dimetil-4-furan-2-il)-2-(E/Z)-butenilo, (E/Z)-3,7-dimetil-octa-2,6-dienilo, 7-hidroxi-3,7-dimetil-2-octen-6-on-il y (E/Z,E/Z)-11-acetilo-xi-3,7,11,11-tetrametil-undeca-2,7-dien-10-on-il, R^3 es H, R^1 y R^2O juntos forman el grupo -O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O- o el grupo -C(H)=C(H)-C(CH₃)₂-O- o R^2O y R^3 juntos forman el grupo -O-C(H)(C(CH₃)₂(H)-O-C(O)CH₃)-CH₂-, preferiblemente el éter de cumarina donde R^1 y R^2O juntos forman el grupo -O-C(C(=CH₂)CH₃)H-CH₂-O-, más preferiblemente obliquina, para la fabricación de una composición para el tratamiento de un trastorno relacionado con la neurotransmisión deficiente.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 donde la composición es un antidepresivo, un mejorador del humor, un aliviador del estrés, un mejorador de condición, un reductor de la ansiedad y/o reductor del comportamiento obsesivo-compulsivo.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 donde la composición esta en la forma de aditivos/suplementos para alimento o pienso, premezclas de alimento o pienso, alimento o pienso fortificados, tabletas, píldoras, gránulos, grageas, capsulas, y formulaciones efervescentes, en forma de bebidas no alcohólicas tales como refrescos, bebidas deportivas, jugos de frutas, limonadas, tes, y bebidas a base de leche, en forma de alimentos líquidos tales como sopas y productos lácteos (bebidas de muesli).

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en animales, incluyendo los humanos, los animales domésticos y los animales de granja.

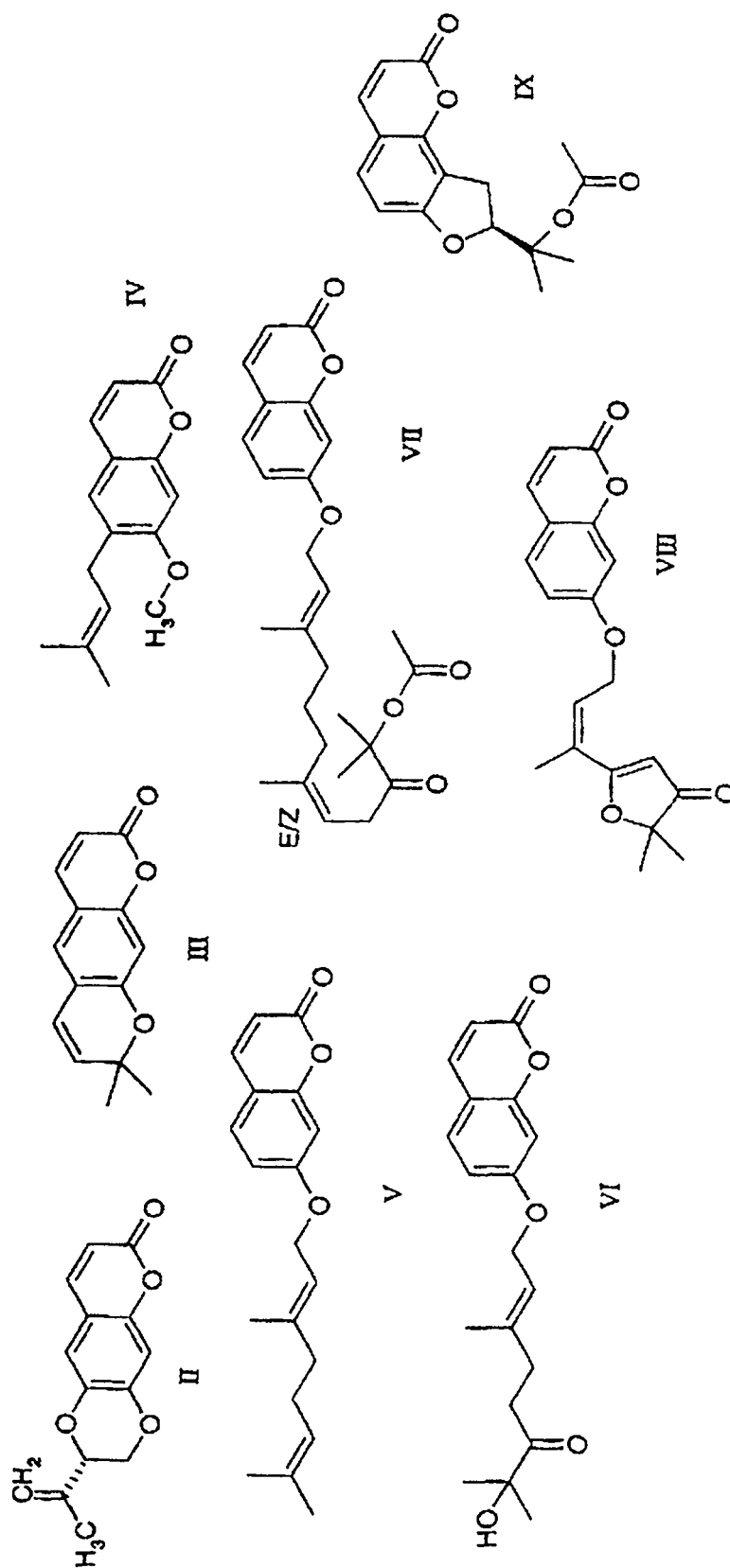


Fig. 1: Compuestos de la Formula II a X