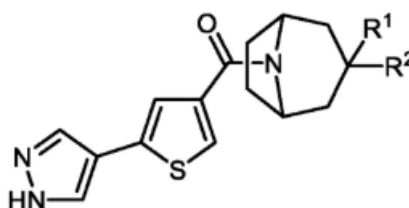


REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o prevenir la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:

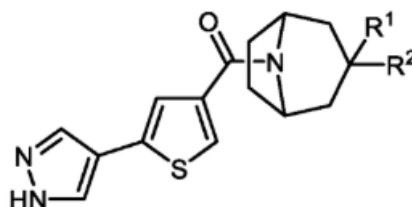


Fórmula I;

en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴; en donde R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros; en donde cada carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶; y donde cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

2. Un método para tratar o prevenir el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo, que comprende administrar al

sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



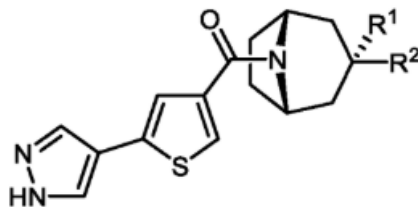
Fórmula I;

en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴; en donde R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros; en donde cada carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶; y donde cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

3. El método de conformidad con la reivindicación 1 y la reivindicación 2, en donde el tratamiento es para la depresión y el deterioro cognitivo asociado a la depresión en el sujeto.

4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula Ia, o una sal, solvato o

profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula Ia;

en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, -CN, -CF₃, -OR³, -SR³, -NR³R⁴, -COR³, -CO₂R³, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴ y -NR³SO₂R⁴;

en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros;

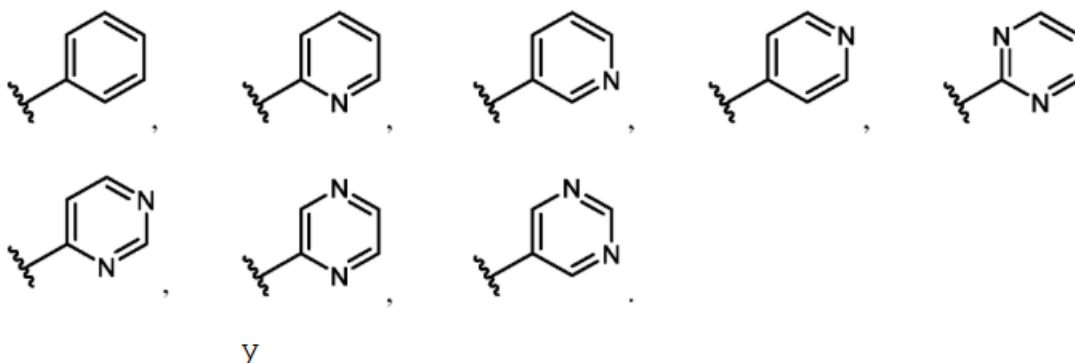
en donde cada carbociclilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 3-10 miembros, carbociclilo de 3-7 miembros y heterociclilo de 3-7 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -CN, -CF₃, -OR⁵, -SR⁵, -NR⁵R⁶, -COR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁵SO₂R⁶; y donde cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carbociclilo de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, -OH, -CN y -NH₂; y en donde, si está presente, cada carbociclilo de 3 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 10 miembros puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH,

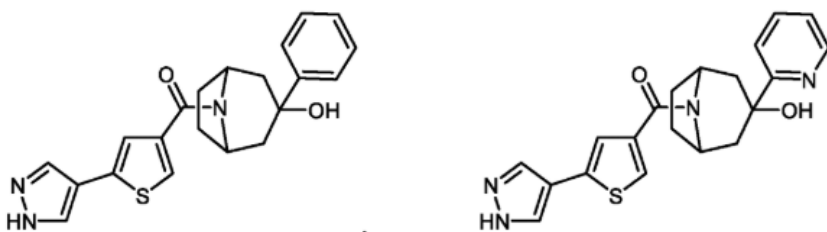
-CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆.

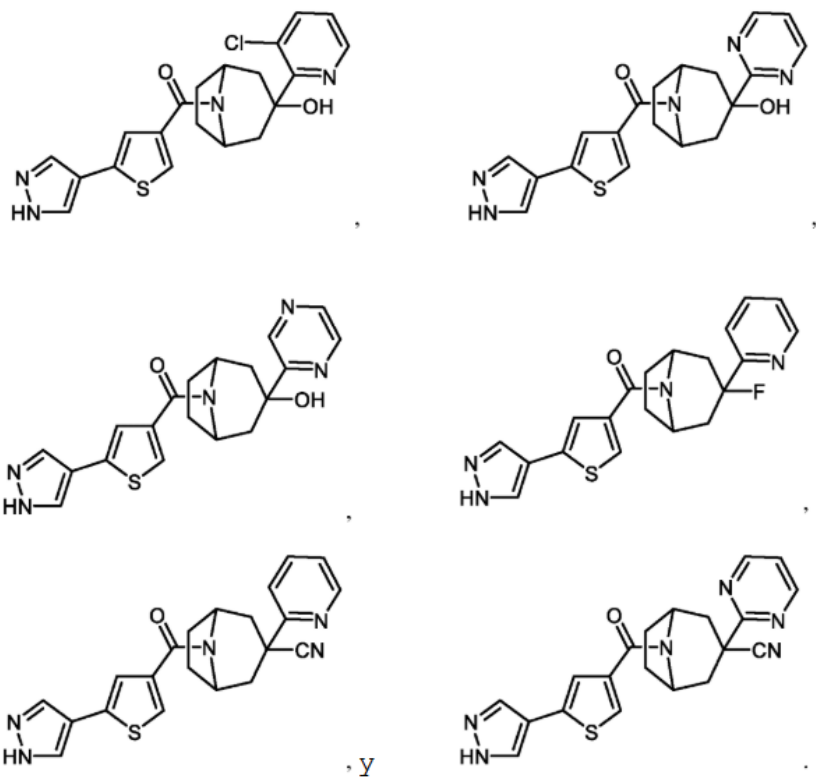
6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, carbociclilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros, -OH, -CN y -NH₂; y en donde, si está presente, cada carbociclilo de 6 miembros y heterociclilo de 6 miembros puede estar sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, -CF₃, -NH₂ y alquilo C₁₋₆, y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

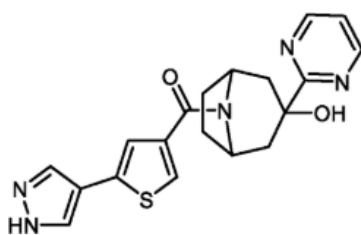


8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

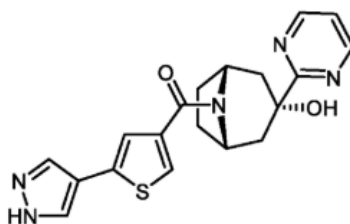




9. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto de Fórmula I es:



10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto de Fórmula Ia es:



11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRNA), antidepresivos serotoninérgicos específicos y de noradrenalina (SSANa), agonistas melatoninérgicos (MA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y moduladores de serotonina (SM).

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en imipramina, amitriptilina, dotieping, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropión, clomipramina, fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina, tianeptina, nefazadona, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, reboxetina, mianserina, agomelatina y vortioxetina.

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde el ISRS se selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, dapoxetina, indalpine, zimelidina, alaproclato, centropazina, cericlamine, femoxetina, ifoxetina, omiloxetina, panuramina, pirandamina y seproxetina.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13, en donde el ISRS se

selecciona entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI).

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, en donde el NARI es reboxetina.

18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en noradrenalina y antidepresivos serotoninérgicos específicos (NaSSA).

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, en donde el NaSSA se selecciona entre mirtazapina y mianserina.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en agonistas melatoninérgicos (MA).

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, en donde el MA es agomelatina.

22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, en donde el SNRI se selecciona entre atomoxetina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran,

milnacipran, sibutramina, tramadol y venlafaxina.

24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA).

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde el RIMA es moclobemida.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en antidepresivos tricíclicos (TCA).

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, en donde el TCA se selecciona entre amitriptilina, clomipramina, dotiepina, imipramina, nortriptilina y doxepina.

28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

29. El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el IMAO se selecciona entre fenelzina y tranilcipromina.

30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es resistente a uno o más antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en moduladores de serotonina (SM).

31. El método de conformidad con la reivindicación 30, en donde el SM es vortioxetina.

32. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde el sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es un sujeto resistente al tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, en donde el TDM se diagnostica identificando un sujeto que tiene un HAM-D de al menos 17 o un criterio DSM-V utilizando la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional de al menos 20.

34. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en donde la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una mejora de la depresión en el sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado.

35. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde se determina una mejora de la depresión en el sujeto tratado utilizando criterios de prueba MADRS.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el deterioro cognitivo asociado a la depresión en un sujeto resistente al tratamiento antidepresivo es un sujeto que tiene un deterioro de al menos 0,5 DE en la prueba de codificación WAIS en relación con la edad, la educación y el género.

37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en donde la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una capacidad cognitiva mejorada del sujeto tratado en relación con un sujeto no tratado utilizando uno o más métodos de criterios de prueba seleccionados entre los criterios de pruebas neuropsicológicas de Cogstate, la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins, la prueba de asociación de palabras controladas y las pruebas Trail Making A y B.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, en donde la administración de un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente

aceptable del mismo, proporciona una mejora al mostrar un cambio en la línea base en la Función Ejecutiva y/o la Memoria Episódica.

39. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad tal que se suministre una dosis diaria total de aproximadamente 1 a 70 mg de Fórmula I o de aproximadamente 5 a 40 mg de Fórmula I.

40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una dosis única una vez al día o una dosis dos veces al día.

41. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una dosis dos veces al día de 10 mg por dosis.

42. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde el compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral o se administra por vía oral con alimentos.

43. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, en donde el sujeto tiene entre 18 y 75 años de edad.