



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 289 573**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04798733 .4**

(86) Fecha de presentación : **19.11.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1684766**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

(54) Título: **Uso de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.**

(30) Prioridad: **21.11.2003 HR 20030959**

(73) Titular/es:
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovica 29
10000 Zagreb, HR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(72) Inventor/es: **Mercep, Mladen;**
Mesic, Milan;
Pesic, Dijana y
Dzapo, Iva

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de la clase de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos, así como de sus sales y solvatos farmacológicamente aceptables para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento y prevención de enfermedades, lesiones y trastornos del sistema nervioso central (SNC), provocadas por trastornos del equilibrio neuroquímico de aminas biogénicas u otros neurotransmisores.

Técnica anterior

Las irregularidades en el estado preparado de aminas biogénicas (serotonina, norepinefrina, dopamina) y de otros neurotransmisores y sus receptores que son parte del sistema neurotransmisor central en el SNC pueden ser la causa de diversas enfermedades, lesiones y trastornos mentales (p. ej. depresión, esquizofrenia, comportamiento maniaco y similar). Pueden producirse cambios patológicos en el SNC provocados por trastornos de la concentración de neurotransmisor debido a una síntesis desequilibrada (demasiado grande o demasiado pequeña), irregularidades en el almacenamiento, liberación, metabolismo y/o reabsorción de aminas biogénicas y/o determinados neurotransmisores.

Los resultados de investigaciones dirigidas a la comprensión de la patogénesis de trastornos mentales han demostrado que un trastorno en el equilibrio de serotonina juega un importante papel en diversas enfermedades. La hipótesis de la deficiencia de monoamina fue una de las primeras explicaciones, en donde los síntomas de depresión se relacionaron con una reducción en la neurotransmisión de monoaminas, en especial serotonina (5-HT) y noradrenalina, que también fue confirmada por tests neuroquímicos, así como por un tratamiento con éxito de los pacientes con sustancias que aumentan la neurotransmisión monoaminérgica (*Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 531-543). Además de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, el sistema dopaminérgico juega también un papel muy importante en trastornos funcionales del SNC. La comprensión del papel exacto y de las interacciones de estos sistemas neurotransmisores se hace más bien difícil por el gran número de subtipos de receptores y su complejidad farmacológica. Así, se ha observado que, p. ej., la neurotransmisión dopaminérgica es regulada por receptores de 5-HT_{2A} (L. G. Spampinato, *J. Neurochem.* **2000**, 74, 693-701) y, por lo tanto, receptores de 5-HT_{2A} también pueden ser los receptores diana para tratar enfermedades y trastornos en cuya patología un papel importante lo juega un trastorno de la función del sistema dopaminérgico (psicosis y diversas adicciones).

Receptores glutamato juegan un papel vital en la mediación de la transmisión sináptica excitatoria como uno de los neurotransmisores excitatorios principales en el sistema nervioso central (SNC). Se acepta ampliamente que ligandos del receptor $\sigma 1$ pueden modular la neurotransmisión mediada por sistemas neurotransmisores centrales, incluido el glutamatérgico/NMDA (F.P. Monnet, G. Debonnel, J.-L. Junien, C. de Montigny, *Eur. J. Pharmacol.*, **1990**, 179, 441-445). Muchas acciones farmacológicas y fisiológicas se han atribuido al receptor $\sigma 1$. Éstas incluyen la regulación de receptores IP3 y la señalización de calcio en el retículo endoplásmico, la movilización de proteínas adaptadoras del citoesqueleto, la modulación del brote de neuritas inducido por el factor de crecimiento nervioso, la modulación de la liberación de neurotransmisores y la descarga neuronal, la modulación de canales de potasio como una subunidad reguladora, la alteración de la expresión génica inducida por psicoestimulantes y el bloqueo de la depresión en propagación. Desde un punto de vista de comportamiento, el receptor $\sigma 1$ está implicado en el aprendizaje y la memoria, la sensibilización inducida por psicoestimulantes, la preferencia del lugar acondicionado inducida por cocaína, la esquizofrenia y la percepción del dolor. Así, se formula la hipótesis que el receptor $\sigma 1$, al menos en parte, es un amplificador intracelular que crea un estado supersensibilizado para la transducción de señales en el sistema biológico.

Para el tratamiento de trastornos patológicos del SNC y, en particular, en la terapia de trastornos mentales se otorga un papel significativo como medicinas empleadas con más frecuencia a sustancias que, de acuerdo con su estructura, son compuestos policíclicos (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, etc.).

Se abrió un nuevo área en la farmacoterapia al introducir el nuevo antidepresivo tetracíclico mianserina (Claghorn, J.; Lesem, M. D. *Prog. Drug Res.* **1996**, 46, 243-262; Sperling, W.; Demling, J. *Drugs Today* **1997**, 33, 95-102). En la bibliografía se describen numerosos derivados tetracíclicos que muestran una acción farmacológica en el tratamiento de los trastornos del equilibrio neuroquímico en el SNC. Los documentos WO 99/19317, WO 97/38991 y US 6.511.976 describen la fabricación de derivados tetracíclicos que contienen un anillo de tetrahidrofurano y su uso como sustancias con acciones antipsicóticas, cardiovasculares y gastrocinéticas. El documento US 4.145.434 describe la fabricación de derivados de dibenzo(ciclohepta-, oxepino-, tiepino-)pirrolidina y de dibenzopirrolidinoazepina, así como su uso como sustancias con una acción potencial sobre el SNC. La fabricación y una acción antidepresiva de algunas 1,2-diazadibenzoazepinas se describen en el documento EP 0063525. También se describen la fabricación y una potencial acción ansiolítica de algunos derivados de isooxazolidina tetracíclicos (*Drugs Fut.* **2002**, 27, Supl. A: C41; *Drugs Fut.* **2002**, 27, Supl. A: P182, documentos WO 96/14320, WO 96/14321). La introducción de un anillo de piperidina en una estructura tetracíclica que contiene un anillo de oxepina resultó en la formación de la molécula

Org-4428 que muestra una acción antidepresiva (Sperling, W.; Demling, *J. Drugs Today* **1997**, 33, 95-102). La molécula Org-5222 contiene un anillo de pirrolidina condensado a un núcleo de oxepina y se describe como un potencial ansiolítico y antipsicótico (Sperling, W.; Demling, *J. Drugs Today* **1997**, 33, 95-102). También se conocen algunos derivados de 1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulenos y sus sales como una nueva clase de compuestos con acción antiinflamatoria (documentos US 3.711.489, US 4.198.421 y CA 967.573).

Sin embargo, las medicinas conocidas en la técnica, utilizadas en la terapia de trastornos patológicos del SNC y, en particular, en la terapia de trastornos mentales están asociadas con una amplia gama de efectos adversos. Así, existe la necesidad de un tratamiento seguro y eficaz de enfermedades y trastornos del SNC.

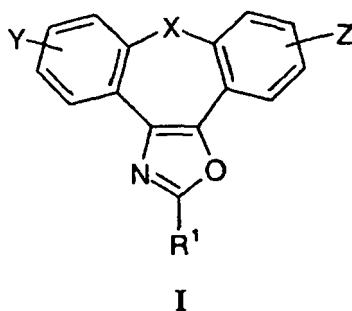
En la publicación internacional WO 03/084964 anterior de la presente solicitante, incorporada en esta memoria como referencia en su totalidad tal como se modifica con carta del 12.05.2004, se describen compuestos de la clase de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azuleno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, un procedimiento y compuestos intermedios para su preparación, así como sus efectos antiinflamatorios, en especial para la inhibición de la producción del factor α de necrosis de tumores (TNF- α) y la inhibición de la producción de interleucina-1 (IL-1) junto con su acción analgésica.

Los autores de la invención han encontrado ahora, sorprendentemente, que los compuestos de la clase de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos, según se describen en la memoria descriptiva antes mencionada, son eficaces en el tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC. Los presentes compuestos difieren estructuralmente de los compuestos tetracíclicos que actúan sobre el SNC mediante una estructura tetracíclica insaturada, ya que contienen un anillo de oxazol como cuarto anillo, mientras que los compuestos tetracíclicos conocidos por la técnica, que actúan sobre el SNC (documentos WO 99/19317, WO 97/38991; Sperling, W.; Demling, *J. Drugs Today* **1997**, 33, 95-102) contienen al menos un anillo saturado en su estructura, y se distinguen adicionalmente por valiosas propiedades farmacológicas y físico-químicas.

De acuerdo con el conocimiento de los autores de la invención, el uso de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en la publicación internacional WO 03/084964 anterior de la presente solicitante para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento y la prevención de enfermedades, lesiones y trastornos del sistema nervioso central provocados por trastornos del estado neuroquímico preparado no se ha descrito ni sugerido hasta ahora.

Solución al problema técnico

La presente invención resuelve el problema del tratamiento eficaz y la prevención de enfermedades, lesiones y trastornos del sistema nervioso central, provocados por trastornos del equilibrio de aminas biogénicas. Por consiguiente, la invención se refiere al uso de compuestos de la clase de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azulenos de la fórmula general I



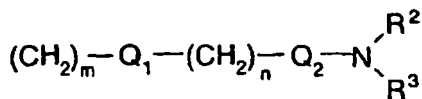
en donde

X significa O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR^a, en donde R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁-C₃, alcanóilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₇-carbonilo, arilalquiloxi C₇-C₁₀-carbonilo, aroílo C₇-C₁₀, aril C₇-C₁₀-alquilo, alquil C₃-C₇-sililo y alquil C₅-C₁₀-sililalquiloxialquilo;

Y y Z, independientemente uno de otro, significan uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, enlazados a cualquier átomo de carbono disponible, seleccionados del grupo consistente en hidrógeno; halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanóilo C₁-C₄, amino, amino-alquilo C₁-C₄, N-(alquil C₁-C₄)amino, N,N-di(alquil C₁-C₄)amino, tiol, alquil C₁-C₄-tio, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, carboxi, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, ciano y nitro;

ES 2 289 573 T3

R¹ significa hidrógeno, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃, (CH₂)_mL, en donde m tiene el significado de un número entero de 1 a 3 y L tiene el significado de OH o Br, o un sustituyente representado por la fórmula II:



II

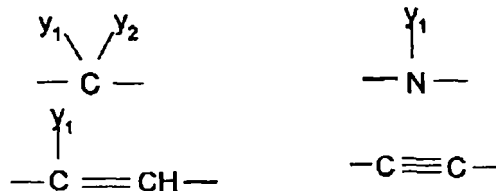
en donde

R² y R³, simultánea o independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo con el significado de un anillo aromático, así como anillos aromáticos condensados que contienen un anillo con al menos 6 átomos de carbono o dos anillos con un total de 10 átomos de carbono y con dobles enlaces alternantes entre los átomos de carbono; o, junto con N, tienen el significado de heterociclo o heteroarilo, en donde heterociclo se refiere a un grupo heterociclo de cinco miembros o seis miembros, totalmente saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, S y N, y en que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxil, alcoxi C₁-C₄, tiol, alquil C₁-C₄-tio, amino, N-alquil (C₁-C₄)amino, N,N-di (alquil C₁-C₄)amino, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo; y en donde heteroarilo se refiere a grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 12 átomos de carbono y siendo al menos uno de ellos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, S y N, y en que dicho heteroarilo puede estar opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxil, alcoxi C₁-C₄, tiol, alquil C₁-C₄-tio, amino, N-alquil (C₁-C₄)-amino, N,N-di (alquil C₁-C₄)-amino, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo;

m representa un número entero de 1 a 3;

n representa un número entero de 0 a 3;

Q₁ y Q₂, independientemente uno de otro, tienen el significado de oxígeno, azufre o un grupo:



en donde los sustituyentes

y₁ e y₂, independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, halógeno (fluoro, cloro o bromo); alquilo C₁-C₄, arilo, en donde arilo tiene el significado según se define antes, hidroxil, alquilo C₁-C₄, alcianoilo C₁-C₄, tiol, alquil C₁-C₄-tio, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, ciano, nitro o juntos forman un grupo carbonilo o imino,

y los siguientes compuestos:

2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades, lesiones y trastornos del sistema nervioso central, provocados por trastornos del equilibrio neuroquímico de aminas biogénicas u otros neurotransmisores.

ES 2 289 573 T3

El término “halo”, “hal” o “halógeno” se refiere a un átomo de halógeno que puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo (lo más preferiblemente cloro o bromo).

El término “alquilo” se refiere a grupos alquilo con el significado de alcanos de los que se derivan radicales, radicales que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos o una combinación de lineales y cíclicos y ramificados y cíclicos. Los alquilos lineales o ramificados preferidos son, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo y *terc*.-butilo. Los alquilos cíclicos preferidos son, p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “haloalquilo” se refiere a grupos alquilo que deben estar sustituidos con al menos un átomo de halógeno. Los haloalquilos más frecuentes son, p. ej., clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo ó 1,2-dicloropropilo.

El término “alquenilo” se refiere a grupos alquenilo con el significado de radicales hidrocarbonados, que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o son una combinación de lineales y cíclicos o ramificados y cíclicos, pero con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alquenos más frecuentes son etenilo, propenilo, butenilo o ciclohexenilo.

El término “alquinilo” se refiere a grupos alquinilo con el significado de radicales hidrocarbonados, que son lineales o ramificados y contienen al menos y, a lo sumo, dos triples enlaces carbono-carbono. Los alquinos más frecuentes son, p. ej., etinilo, propinilo o butinilo.

El término “alcoxi” se refiere a cadenas lineales o ramificadas de un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos de este tipo son metoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi.

El término “arilo” se refiere a grupos con el significado de un anillo aromático, p. ej. fenilo, así como a anillos aromáticos condensados. Arilo contiene un anillo con al menos 6 átomos de carbono o dos anillos con un total de 10 átomos de carbono y con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono. Los arilos más frecuentemente utilizados son, p.ej., fenilo o naftilo. En general, grupos arilo pueden estar enlazados al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileo C₁-C₄ tal como metileno o etileno.

El término “heteroarilo” se refiere a grupos con el significado de grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 12 átomos de carbono, siendo al menos uno de ellos un heteroátomo tal como O, S o N, y el átomo de nitrógeno o átomo de carbono disponible es el sitio de unión del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileo C₁-C₄ definido antes. Ejemplos de este tipo son tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o triazinilo.

El término “heterociclo” se refiere a grupos heterocíclicos de cinco miembros o de seis miembros, totalmente saturados o parcialmente insaturados que contienen al menos un heteroátomo tal como O, S o N, y el átomo de nitrógeno o el átomo de carbono disponible es el sitio de unión del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileo C₁-C₄ definido antes. Los ejemplos más frecuentes son morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazinilo o imidazolilo.

La expresión grupo “alcanoilo” se refiere a cadenas lineales de grupo acilo tal como formilo, acetilo o propanoilo.

La expresión grupo “arilo” se refiere a grupos acilo aromáticos tal como benzoilo.

La expresión “alquilo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos alquilo que pueden estar opcionalmente sustituidos, de manera adicional, con uno, dos, tres o más sustituyentes. Sustituyentes de este tipo pueden ser un átomo de halógeno (preferiblemente fluoro o cloro), hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ (preferiblemente metoxi o etoxi), tiol, alquiltio C₁-C₄ (preferiblemente metiltio o etiltio), amino, *N*-alquil (C₁-C₄)-amino (preferiblemente *N*-metilamino o *N*-etilamino), *N,N*-di(alquil C₁-C₄)-amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino), sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo), sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo (preferiblemente metilsulfinilo).

La expresión “alquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos alquenilo opcionalmente sustituidos, de manera adicional, con uno, dos o tres átomos de halógeno. Sustituyentes de este tipo pueden ser, p. ej., 2-cloroetenilo, 1,2-dicloroetenilo ó 2-bromo-propen-1-ilo.

La expresión “arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico que pueden estar opcionalmente sustituidos, de manera adicional, con uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser halógeno (preferiblemente cloro o fluoro), alquilo C₁-C₄ (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo), ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ (preferiblemente metoxi o etoxi), tiol, alquiltio C₁-C₄ (preferiblemente metiltio o etiltio), amino, *N*-alquil (C₁-C₄)-amino (preferiblemente *N*-metilamino o *N*-etilamino), *N,N*-di(alquil C₁-C₄)-amino (preferiblemente *N,N*-dimetilamino o *N,N*-dietilamino), sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo), sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo (preferiblemente metilsulfinilo).

Cuando X tiene el significado de NR^a, R^a se refiere a hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₃ (preferiblemente metilo o etilo), alcanoilo C₁-C₃ (preferiblemente formilo o acetilo), alcoxi C₁-C₇-carbonilo (preferiblemente

metoxicarbonilo o *terc.*-butoxicarbonilo), arilalquilo C_7 - C_{10} -carbonilo (preferiblemente benciloxycarbonilo), aroflo C_7 - C_{10} (preferiblemente benzoílo), aril C_7 - C_{10} -alquilo (preferiblemente bencilo), alquil C_3 - C_7 -sililo (preferiblemente trimetilsililo) o alquil C_5 - C_{10} -sililalcóxialquilo (preferiblemente trimetilsililetoximetilo).

5 Cuando R^2 y R^3 , junto con N, tienen el significado de heteroarilo o heterociclo, esto significa que dicho heteroarilo o heterociclo tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por un átomo de nitrógeno a través del cual están enlazados los grupos al resto de la molécula. Ejemplos de grupos de este tipo son morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo o piperazin-1-ilo.

10 Dependiendo de la naturaleza de sustituyentes particulares, los compuestos de la fórmula I pueden tener isómeros geométricos y uno o más centros quirales, de manera que pueden existir enantiómeros o diastereoisómeros. La presente invención también se refiere al uso de dichos isómeros y mezclas de los mismos, incluidos racematos.

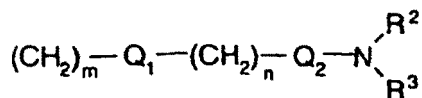
15 La presente invención también se refiere a todas las formas tautómeras posibles de compuestos particulares de la fórmula I.

Siempre que se utilice en lo que sigue en esta memoria, la expresión “compuestos de fórmula I” o “compuestos de la presente invención” pretende incluir también las sales por adición y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización de la presente invención compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde X representa O, S, o NR^a , en donde R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo C_1 - C_3 (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo), alcanóilo C_1 - C_3 (preferiblemente formilo o acetilo), aroflo C_7 - C_{10} (preferiblemente benzoílo) y aril C_7 - C_{10} -alquilo (preferiblemente bencilo).

25 En otra realización de la presente invención compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde Y y Z, independientemente uno de otro, significan uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, enlazados a cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo), halo-alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi C_1 - C_4 (preferiblemente metoxi), trifluorometoxi, alcanóilo C_1 - C_4 (preferiblemente formilol o acetilo), amino, amino-alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente aminometilo), *N*-(alquil C_1 - C_4)amino (preferiblemente *N*-metilo o *N*-etilo), *N,N*-di(alquil C_1 - C_4)amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino), tiol, alquil C_1 - C_4 -tio (preferiblemente metiltio), ciano y nitro.

35 Todavía en otra realización de la presente invención compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R^1 tiene el significado de hidrógeno, CHO, $(CH_2)_2COOH$, $(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$, $(CH_2)_mL$, en donde m tiene el significado de un número entero de 1 a 3 y L tiene el significado de OH o Br, o un sustituyente representado por la fórmula II:



II

45 en donde

50 R^2 y R^3 , simultánea o independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo), arilo, en donde arilo tiene el significado según se define antes; o, junto con N, tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo consistente en morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo y piperazin-1-ilo,

m representa un número entero de 1 a 3;

55 n representa un número entero de 0 a 3;

Q_1 y Q_2 , independientemente uno de otro, tienen el significado de oxígeno o grupo CH_2 .

60 Todavía en otra realización de la presente invención los compuestos específicamente preferidos de fórmula I son:

1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

65 éster etílico del ácido 3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

éster etílico del ácido 3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

ES 2 289 573 T3

- 2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 5 11-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 5-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 11-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 10 5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]-azuleno-2-carbaldehído;
- 15 ácido 3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;
- ácido 3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;
- (1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
- 20 3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol;
- 3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol;
- 25 2-bromometil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 2-bromometil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 2-bromometil-5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 30 2-bromometil-11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 2-bromometil-5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- 35 2-bromometil-11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;
- dimetil-[2-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-amina;
- dimetil-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-amina;
- 40 dimetil-{2-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-etil}-amina;
- dimetil-{3-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-propil}-amina;
- 45 {2-[3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-etil}-dimetilamina;
- {3-[3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-propil}-dimetilamina;
- [2-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;
- 50 [3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;
- 2-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;
- 55 [3-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;
- [2-(11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;
- [3-(11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;
- 60 [2-(5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;
- [3-(5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;
- 65 [2-(11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina; y
- [3-(11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina.

Generalmente, los compuestos de la clase de 3-aza-1-oxa-dibenzo[e,h]azuleno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, representados por la fórmula I, se pueden preparar mediante los procedimientos recogidos en la publicación internacional WO 03/084964 anterior de la presente solicitante, incorporada en esta memoria como referencia en su totalidad tal como se modifica con carta del 12.05.2004.

Los compuestos de la presente invención son especialmente eficaces para tratar aquellas enfermedades y trastornos en los que fue perturbado el equilibrio neuroquímico de aminas biogénicas tales como serotonina, norepinefrina y dopamina y que pueden ser provocadas por una síntesis desequilibrada (demasiado grande o demasiado pequeña), irregularidades en el almacenamiento, la liberación, metabolismo y/o reabsorción de un determinado neurotransmisor.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una importante afinidad de unión y tienen un alto grado de selectividad para receptores de serotonina, especialmente para 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, así como para el receptor σ 1.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula I, o sal, o solvato del mismo muestra una afinidad de unión a receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} en la concentración expresada como un valor CI₅₀ menor que 1 μ M y con un valor K_i menor que 1 μ M.

En otra realización de la presente invención el compuesto de fórmula I, o sal, o solvato del mismo muestra una afinidad de unión al receptor de serotonina 5-HT_{2A} en la concentración expresada como un valor CI₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y con un valor K_i menor que aproximadamente 100 nM.

Todavía en otra realización de la presente invención el compuesto de fórmula I, o sal, o solvato del mismo muestra una afinidad de unión al receptor de serotonina 5-HT_{2C} en la concentración expresada como un valor CI₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y con un valor K_i menor que aproximadamente 100 nM.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una importante afinidad de unión al receptor σ 1.

En una realización de la presente invención el compuesto de fórmula I, o sal, o solvato del mismo muestra una afinidad de unión al receptor σ 1 en la concentración expresada como un valor CI₅₀ menor que 1 μ M y con un valor K_i menor que 1 μ M.

En otra realización de la presente invención el compuesto de fórmula I, o sal, o solvato del mismo muestra una afinidad de unión al receptor σ 1 en la concentración expresada como un valor CI₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y con un valor K_i menor que aproximadamente 100 nM.

Dado que los receptores de serotonina son cruciales en la patofisiología de una serie de trastornos del SNC (directa o indirectamente al participar en la activación de algún otro neurotransmisor (p. ej., dopamina y/o receptor), los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades, lesiones y trastornos en los cuales juegan un importante papel aminas biogénicas y sus receptores.

A la vista de las favorables propiedades biológicas, antes explicadas, de los compuestos de la presente invención, la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I proporciona un método eficaz de tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC asociados con menos efectos secundarios debido a su selectividad mejorada por el receptor σ 1 y receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

En general, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de formulaciones farmacéuticas que se utilizan como antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos o como fármacos para tratar la migraña.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos que son el resultado de trastornos del equilibrio neuroquímico en el sistema nervioso central tales como, p. ej., depresión y depresión modesta, ansiedad, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis de la línea fronteriza, esquizofrenia, migraña, trastornos de personalidad y trastornos obsesivos-compulsivos, fobias sociales o ataques de pánico, trastornos mentales orgánicos en niños, agresión, trastornos de la memoria y trastornos de personalidad en personas de edad, adicción, obesidad, bulimia y trastornos similares, ronquido, problemas premenstruales.

De igual manera, estos compuestos se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención de lesiones del SNC causadas por trauma, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cardiovasculares tales como alta presión sanguínea, trombosis, infarto y enfermedades similares, así como en trastornos gastrointestinales.

La dosis eficaz de la sustancia activa de la presente invención y de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma depende de la eficacia del compuesto de la fórmula general I, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad y el trastorno del SNC, así como del peso corporal del paciente tratado, y puede ser de 0,001-10 mg/kg de peso corporal. En cualquier caso, se entiende que una dosis unitaria para un adulto de un peso medio de 70 kg es de

0,07-1000 mg del compuesto de la fórmula general I o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Una dosis unitaria puede administrarse una o varias veces al día, p. ej. 2, 3 ó 4 veces al día, lo más frecuentemente 1 a 3 veces al día.

- 5 La presente invención se refiere, más específicamente, a una dosis eficaz de los compuestos que se unen a receptores de serotonina, sigma, adrenérgicos, de dopamina o muscarínicos y/o actúan como inhibidores de la reabsorción de una o más aminas biogénicas (serotonina, dopamina, norepinefrina).

10 El término “sales” puede incluir sales por adición de ácidos o sales por adición de bases libres. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos tales como nítrico, fosfórico, sulfúrico, o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoidicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxil-alcanoicos, ácidos alcanodiodicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico. Ejemplos no limitantes de sales de este tipo incluyen napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge S. M. *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. of Pharma. Sci., 1977; 661).

15 Las sales por adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. La base libre difiere de alguna manera de sus formas de sales respectivas en determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero, por otra parte, las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

20 Las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalino-térreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.

25 Las sales por adición de bases de dichos compuestos de carácter ácido se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre.

30 Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de acuerdo con la invención se refieren a sales de ácido bromhídrico, clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, fumárico, tartárico, citrónico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, bencenosulfónico, oxálico, p-toluenosulfónico, 2-naftalenosulfónico y fosfórico.

35 Solvatos farmacéuticamente aceptables formados por los compuestos representados por la fórmula I o sus sales se refieren a hidratos, etanolatos y similar (lo más frecuentemente hidratos).

40 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, como se usa en este documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o de un estado o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otras farmacopeas reconocidas generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

45 Además, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene una dosis eficaz, no tóxica, de los compuestos de la presente invención, así como soportes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

50 El término “soporte” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Tales soportes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Sin embargo, dado que memantina es muy soluble, se prefieren soluciones acuosas. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18ª edición. Se prefieren particularmente para la presente invención soportes adecuados para liberación inmediata, es decir, liberación de la mayor parte o de todo el ingrediente activo durante un breve periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que hacen posible la absorción rápida del fármaco.

65 Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un “excipiente

farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas se obtienen mezclando una cantidad terapéuticamente activa de una determinada sustancia como el ingrediente activo con un soporte farmacéuticamente aceptable que puede tener diferentes formas en función de la vía de administración deseada. Estas formulaciones farmacéuticas se refieren especialmente a la vía de administración oral, sublingual, rectal, percutánea o parenteral.

Formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando compuestos auxiliares farmacéuticos convencionales y vías de fabricación. Formas para la administración oral pueden ser jarabes, cápsulas, comprimidos y formas similares, en que soportes sólidos usuales son sustancias inertes tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y similar, y compuestos auxiliares orales líquidos usuales incluyen etanol, glicerol, agua y similar. Todos los compuestos auxiliares se pueden mezclar opcionalmente con desintegrantes, diluyentes, agentes granulantes, agentes humectantes, aglutinantes y similares, utilizando métodos convencionales. Formas parenterales se pueden fabricar utilizando agua o algún otro soporte estéril. Cuando para la fabricación de formulaciones orales se utilizan algunos de los soportes líquidos comunes, p. ej. agua, glicol, aceites, alcoholes y similares, la formulación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsulas de gelatina blanda o líquidos inyectables estériles, p. ej. ampollas, o de suspensiones líquidas no acuosas. Cuando para la fabricación de formulaciones orales se utiliza un soporte sólido tal como almidón, azúcar, caolín, agentes humectantes, aglutinantes, desintegrantes y similares, la formulación puede estar en forma de un polvo, cápsula, comprimido, cápsulas de gelatina dura o gránulos que se pueden administrar en cápsulas, y la cantidad del soporte sólido puede variar (lo más frecuentemente de 1 mg a 1 g). Debido a su fácil uso, comprimidos y cápsulas son las formulaciones orales más convenientes en las que se utiliza un soporte sólido. Para formulaciones parenterales, el soporte es, la mayoría de las veces, agua estéril, aunque en ellas también pueden estar contenidos otros ingredientes con el fin de mejorar la solubilidad. Para la fabricación de soluciones inyectables, se utiliza solución de cloruro de sodio, solución de glucosa o una mezcla de las mismas. Soluciones inyectables también pueden contener un componente para una liberación retardada de componente activo. Aceites convenientes que se pueden utilizar para este fin son, p. ej., aceite aráquico, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga o una mezcla de algunos de dichos aceites. Suspensiones inyectables se pueden fabricar de tal manera que un soporte líquido adecuado utilizado se mezcla con un agente de suspensión. En formulaciones convenientes para la administración percutánea, como un soporte se entiende una sustancia que mejora la penetración de la sustancia activa y/o un agente humectante adecuado, el cual se puede combinar con un aditivo adecuado de cualquier origen, aditivos que no provocan efectos perjudiciales en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o se pueden utilizar en la fabricación de las formulaciones deseadas, las cuales se pueden aplicar de diversas maneras, p. ej. por vía transdermal, en el sitio mismo, o en forma de un ungüento.

Para mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los presentes compuestos, en formulaciones farmacológicas se pueden utilizar α -, β - o γ -ciclodextrinas o derivados de las mismas, especialmente ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, es decir 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Co-disolventes tales como, p. ej., alcoholes también pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los presentes compuestos en diversas formulaciones farmacéuticas.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o condición incluye:

- (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que no experimenta ni exhibe aún síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección,
- (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o
- (3) aliviar la enfermedad, es decir provocar la regresión del estado, trastorno o afección, o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El efecto beneficioso en un sujeto a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o el médico.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del mamífero a tratar.

Dosificaciones y el régimen de administración se pueden ajustar dependiendo de la edad, sexo, estado físico, así como del beneficio alcanzado al emplear los compuestos de la presente invención y los efectos secundarios en el paciente o el sujeto mamífero a tratar y el criterio del médico, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

El término huésped o sujeto que lo necesita, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

El efecto de los compuestos de la presente invención sobre el estado neuroquímico preparado se determinó mediante investigaciones *in vitro* tales como un ensayo de unión del radioligando marcado con radionucleidos para receptores de 5-HT_{2A} (Bonhaus D.W. Br. *J. Pharmacol.* **1995**, 115:622; Saucier C. *J. Neurochem.* **1997**, 68:1998) y 5-HT_{2C} (Wolf W.A. *J. Neurochem.* **1997**, 69:1449), ensayo de unión *in vitro* para el receptor σ 1 (Thomson W. y Donn R. *Arthritis Res.* **2002**, 4: 302-306) y mediante investigaciones *in vivo* en un ensayo de suspensión de la cola (Vogel H.G. y Vogel W.H. *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays*, Springer **1997**, 304), en hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones (Millan M.J. *et al.*, **1998** *J Pharmacol. Exp. Ther.* 287: 167-186), en un ensayo de natación forzada en ratones (Porsolt R.D. *et al.* *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1977**, 229:327-336), en un ensayo con meta-clorofenil-piperazina (m-CPP) en ratas (*Drug Dev. Res.* **1989**, 18:119-144) y en un ensayo con apomorfina, triptamina, norepinefrina (ATN) en ratas (*Arch. Int. Pharmacodyn.* **1977**, 227:238-253).

Método *in vitro* para determinar la afinidad de unión a receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}

Una pequeña concentración de un radioligando con una gran afinidad de unión a un receptor se incubó con una muestra de tejido enriquecida con un determinado receptor (1-5 mg de tejido) en un medio tamponado (0,2-5 mL). Receptores HT_{2A} y HT_{2C} humanos recombinantes se expresaron en células CHO-K1 o COS-7 y también se utilizaron para la unión competitiva. Durante la incubación, el radioligando se unió al receptor. Cuando se alcanzó un equilibrio de unión, los receptores a los que se unió el radioligando se separaron de aquellos a los que no se unió dicho ligando, y se midió la radiactividad del complejo receptor/radioligando. La interacción de los compuestos testados con los receptores se testó en experimentos de unión competitivos. Diversas concentraciones de compuestos testados se añadieron a la mezcla de incubación que contenía un tejido preparado, enriquecido con receptores correspondientes y el radioligando. La unión del radioligando se inhibió mediante los compuestos de ensayo proporcionalmente a la afinidad de un determinado compuesto por el receptor y a la concentración del compuesto.

El radioligando utilizado para la determinación de la unión al receptor 5-HT_{2A} era [³H]-ketanserina y el tejido utilizado era cortex humano o el receptor 5-HT_{2A} recombinante expresado en CHO-K1.

El radioligando utilizado para la determinación de la unión al receptor 5-HT_{2C} era [³H]-mesulergina y el tejido utilizado era el plexo corioide o el receptor 5-HT_{2C} recombinante expresado en células CHO-K1.

Compuestos que muestran CI₅₀ y K_i en concentraciones menores que 1 μ M se consideraron activos.

Compuestos: 1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno, dimetil-[2-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-amina, [2-(1-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina, [2-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina y 5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno mostraron una afinidad de unión a receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de serotonina, expresada como valor CI₅₀ menor que 200 nM y un valor K_i menor que 100 nM.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

Método *in vitro* para determinar la afinidad de unión al receptor σ 1

Células Jurkat se hicieron desarrollar en un medio, RPMI suplementado con suero de bovino fetal al 10%, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin, se recogieron y su suspensión se homogeneizó. Después de la centrifugación, se separó la fracción de membrana, se resuspendió en tampón fosfato (pH = 7,5) y se almacenó en pequeñas partes alícuotas en nitrógeno líquido hasta su uso. Se midió la unión de diferentes ligandos radiomarcados a membranas de células Jurkat según se describe previamente (Ramamoorthy *et al.*, 1995). Para caracterizar los sitios de unión a σ en la línea de células Jurkat, [³H]haloperidol se utilizó primero como el ligando. Haloperidol es un ligando de alta afinidad a receptores σ tanto de tipo 1 como de tipo 2. Los ensayos de unión se realizaron utilizando membranas de células Jurkat en presencia de [³H]haloperidol (10 nM) solo para determinar la unión total, y en presencia de [³H]haloperidol (10 nM) y haloperidol no marcado (10 μ M) para determinar la unión no específica.

Membranas se incubaron con ligandos en tampón fosfato durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después de haber lavado el filtro, la radiactividad asociada con el filtro se determinó mediante espectrometría por centelleo líquido.

Compuestos que muestran CI₅₀ y K_i en concentraciones menores que 1 μ M se consideraron activos.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

Test de natación forzada en ratones

Para el experimento se utilizaron ratones CD1 machos con un peso de 20-25 g. Grupos de 10 animales se trataron con los compuestos de ensayo, imipramina (control positivo) o el vehículo (control negativo) *per os* mediante sonda 30 min antes del test para determinar la eficacia. El día del experimento los animales se colocaron en un cilindro de vidrio (altura 18,2 cm, diámetro 13,3 cm) lleno de agua calentada hasta 22°C hasta una altura de 10 cm. La inmovilidad definida como el final del forcejeo del animal y el comienzo de la flotación, en donde los movimientos se redujeron a los indispensables para que el animal mantuviera su cabeza por encima de la superficie del agua, comenzó a registrarse al cabo de dos minutos y luego se vigiló durante 4 minutos.

ES 2 289 573 T3

Se calculó el porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo y se comparó con un grupo control tratado con un soporte. Los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg reducían la inmovilidad de los animales en un 30% y más frente al grupo control se consideraron activos.

- 5 El compuesto dimetil-[2-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-amina a las dosis de ensayo de 1 mg/kg y 0,1 mg/kg mostró una reducción de la inmovilidad en un intervalo de 30 a 40%.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

10 *Test de suspensión de la cola en ratones*

- Para el experimento se utilizaron ratones Balb/cJ machos con un peso de 20-25 g. Grupos de 9 animales se trataron con los compuestos de ensayo, imipramina (control positivo) o el vehículo (control negativo) mediante inyección intraperitoneal, inyección subcutánea o por vía oral mediante sonda 30 min antes del test para medir una potencial actividad antidepresiva. Los ratones se suspendieron de sus colas a una altura de aproximadamente 90 cm y se observaron durante 5 minutos. Los ratones que colgaban completamente inmóviles durante 1 minuto durante el periodo de observación se definieron como depresivos. En animales tratados con una sustancia con acción antidepresiva se acortó el periodo de inmovilidad.

- 20 Se calculó el porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo y se comparó con un grupo control tratado con un vehículo. La significancia de los resultados se analizó utilizando el test exacto de Fischer. Los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg reducían la inmovilidad de los animales en un 40% y más frente a un grupo control se consideraron activos.

- 25 Compuestos: dimetil-[2-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-amina, [2-(5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina, [2-(11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina, [2-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina, [2-(11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina y 5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno a las dosis de ensayo de 1 mg/kg, 0,03 mg/kg y 0,001 mg/kg mostraron una reducción del 40-100% de la inmovilidad.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

35 *Hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones*

- Ratones Swiss OFA machos de un peso de 30-35 g se trataron con vehículo (solución salina) o compuestos de ensayo 30 minutos antes de la inducción de la hiperlocomoción. Sulfato de dexanfetamina se administró por vía intraperitoneal a razón de 2 mg/kg. Treinta minutos más tarde, los animales se colocaron en una caja de madera de 80 x 80 cm en un recinto con una baja intensidad de la luz (100 lux) para registrar la actividad locomotora. La actividad locomotora se determinó durante un periodo de 30 min utilizando un analizador de imágenes de vídeo. Se midieron la duración total del movimiento, la ocurrencia del movimiento y la distancia total recorrida. Haloperidol se sometió a ensayo a una dosis de 0,25 mg/kg (preparado en metilcelulosa al 0,5%) y servía como sustancia de referencia.

- 45 Los compuestos se consideraron activos si en una dosis de 10 mg/kg reducían la hiperlocomoción inducida por anfetamina en animales experimentales en un 30% y más cuando se comparaban con el grupo control tratado con vehículo.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

50 *Test de meta-clorofenil-piperazina (m-CPP) en ratas*

- La sustancia testada se administró a ratas *per os* 1 hora antes del ensayo y m-CPP en una dosis de 1 mg/kg se administró por vía intravenosa 15 minutos antes del test. Al comienzo del experimento, los animales tratados se sometieron a un test al aire libre en ratas (*Drug Dev. Res.* **1989**, 18, 119-144): el aparato consistía en una caja abierta con las dimensiones de 80 x 65 x 35 cm, que en una pared tenía una abertura con un diámetro de 10 cm, mediante la cual estaba conectada a un compartimiento no iluminado con las dimensiones de 25 x 21 x 21 cm, y la abertura se iluminó mediante una fuente luminosa (fuente IR o Kleverlux®; 12 V/20 W) a una distancia de 66 cm; una hora después de administrar la sustancia sometida a ensayo, los animales se alojaron en el compartimiento oscuro (no iluminado), de manera que se giraron sus cabezas apartándolas de la salida iluminada y el paso de los animales desde el compartimiento oscuro al iluminado se midió durante 10 minutos.

- 60 Como dosis activa de la sustancia se definió una dosis a la que el efecto inducido por m-CPP se reducía en un 40% y más.

- 65 Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

ES 2 289 573 T3

Tests de apomorfina, triptamina, norepinefrina (ATN) en ratas

Al comienzo del experimento ($t = 0$) a los animales se les inyectaron por vía intravenosa 1,25 mg/kg de apomorfina, luego 40 mg/kg de triptamina ($t = 60$ minutos) y 1,25 mg/kg de norepinefrina ($t = 90$ minutos).

Se observó un estado de agitación excepcional y un comportamiento normal durante 60 minutos (test de apomorfina), después convulsiones clónicas bilaterales de las zarpas traseras y un temblor general del cuerpo en el test de triptamina (periodo de observación de 5 minutos) y la letalidad durante 120 minutos después de la inyección en el test de norepinefrina.

Se calculó el porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo y se comparó con un grupo control tratado con un soporte.

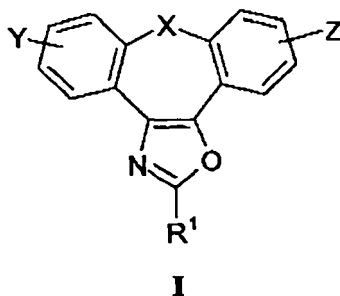
Los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg reducían el periodo de la duración de los efectos observados (movilidad) en un 40% frente a un grupo control se consideraron activos en ensayos *in vivo*.

Se anticipa que resultados similares se observarán para otros compuestos de la invención.

Algunos de los presentes compuestos testados en los ensayos anteriores mostraban una acción en al menos dos de dichos ensayos, aunque estos resultados representan solamente una ilustración de la acción biológica de los compuestos y no limitan de modo alguno la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de los compuestos de la fórmula general I

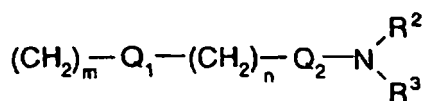


en donde

20 X significa O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR^a, en donde R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo C₁-C₃, alcanóilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₇-carbonilo, arilalquiloxi C₇-C₁₀-carbonilo, aroílo C₇-C₁₀, aril C₇-C₁₀-alquilo, alquil C₃-C₇-sililo y alquil C₅-C₁₀-sililalquiloxialquilo;

25 Y y Z, independientemente uno de otro, significan uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, enlazados a cualquier átomo de carbono disponible, seleccionados del grupo consistente en hidrógeno; halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanóilo C₁-C₄, amino, amino-alquilo C₁-C₄, N-(alquil C₁-C₄)amino, N,N-di(alquil C₁-C₄)amino, tiol, alquil C₁-C₄-tio, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, carboxi, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, ciano y nitro;

30 R¹ significa hidrógeno, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃, (CH₂)_mL, en donde m tiene el significado de un número entero de 1 a 3 y L tiene el significado de OH o Br, o un sustituyente representado por la fórmula II:



en donde

45 R² y R³, simultánea o independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo con el significado de un anillo aromático, así como anillos aromáticos condensados que contienen un anillo con al menos 6 átomos de carbono o dos anillos con un total de 10 átomos de carbono y con dobles enlaces alternantes entre los átomos de carbono; o, junto con N, tienen el significado de heterociclo o heteroarilo, en donde heterociclo se refiere a un grupo heterociclo de cinco miembros o seis miembros, totalmente saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, S y N, y en que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, tiol, alquil C₁-C₄-tio, amino, N-alquil (C₁-C₄)amino, N,N-di(alquil C₁-C₄)amino, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo; y en donde heteroarilo se refiere a grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico con 4 a 12 átomos de carbono y siendo al menos uno de ellos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, S y N, y en que dicho heteroarilo puede estar opcionalmente con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, tiol, alquil C₁-C₄-tio, amino, N-alquil (C₁-C₄)amino, N,N-di(alquil C₁-C₄)amino, sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfonilo, sulfinilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo;

m representa un número entero de 1 a 3;

60 n representa un número entero de 0 a 3;

Q₁ y Q₂, independientemente uno de otro, tienen el significado de oxígeno, azufre o un grupo:





en donde los sustituyentes

Y_1 e Y_2 , independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, halógeno (fluoro, cloro o bromo); alquilo C_1-C_4 , arilo, en donde arilo tiene el significado según se define antes, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcanilo C_1-C_4 , tiol, alquil C_1-C_4 -tio, sulfonilo, alquil C_1-C_4 -sulfonilo, sulfinilo, alquil C_1-C_4 -sulfinilo, ciano, nitro o juntos forman un grupo carbonilo o imino,

y los siguientes compuestos:

2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades, lesiones y trastornos del sistema nervioso central, provocados por trastornos del equilibrio neuroquímico de aminas biogénicas u otros neurotransmisores.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las aminas biogénicas seleccionadas son serotonina, norepinefrina y dopamina.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el neurotransmisor es glutamato.

4. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde los compuestos de la fórmula general I actúan tras el equilibrio neuroquímico regulando la síntesis, el almacenamiento, la liberación, el metabolismo y/o la reabsorción de aminas biogénicas o neurotransmisores y la unión a sus receptores.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los compuestos de la fórmula general I muestran una afinidad de unión a un receptor de una o más aminas biogénicas.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos de la fórmula general I muestran una afinidad de unión significativa a receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de serotonina.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos de la fórmula general I muestran una afinidad a receptores de serotonina seleccionados en una concentración de $CI_{50} < 1 \mu M$.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos de la fórmula general I actúan como ligandos al receptor $\sigma 1$ en una concentración de $CI_{50} < 1 \mu M$ al modular el sistema neurotransmisor central.

9. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 6 u 8, en donde los compuestos de la fórmula general I muestran una afinidad de unión dual al receptor $\sigma 1$ y a al menos un receptor de serotonina seleccionado de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

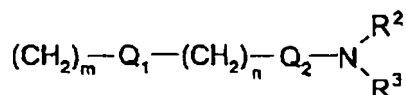
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las enfermedades y trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo consistente en ansiedad, depresión y depresión modesta, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis de la línea fronteriza, esquizofrenia, migraña, trastornos de personalidad y trastornos obsesivos-compulsivos, fobias sociales o ataques de pánico, trastornos mentales orgánicos en niños, agresión, trastornos de la memoria y trastornos de personalidad en personas de edad, adicción, obesidad, bulimia y trastornos similares, ronquido, problemas premenstruales.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las lesiones del sistema nervioso central son provocadas por trauma, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cardiovasculares tales como alta presión sanguínea, trombosis, infarto, así como por trastornos gastrointestinales.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa O, S o NR^a, en donde R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo C_1-C_3 , alcanoilo C_1-C_3 , aroilo C_7-C_{10} y aril C_7-C_{10} -alquilo.

13. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 12, en donde Y y Z, independientemente uno de otro, significan uno o más sustituyentes, idénticos o diferentes, enlazados a cualquier átomo de carbono disponible, seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanoilo C₁-C₄, amino, amino-alquilo C₁-C₄, N-(alquil C₁-C₄)amino, N,N-di(alquil C₁-C₄)amino, tior, alquiltio C₁-C₄, ciano y nitro.

14. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 12 ó 13, en donde R¹ tiene el significado de hidrógeno, CHO, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂CO₂CH₂CH₃, (CH₂)_mL, en donde m tiene el significado de un número entero de 1 a 3 y L tiene el significado de OH o Br; o un sustituyente representado con la fórmula II:



II

en donde

R² y R³, simultánea o independientemente uno de otro, tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, en donde arilo tiene el significado según se define antes; o, junto con N, tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo consistente en morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo y piperazin-1-ilo,

m representa un número entero de 1 a 3;

n representa un número entero de 0 a 3;

Q₁ y Q₂, independientemente uno de otro, tienen el significado de oxígeno o grupo CH₂.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos de la fórmula general I, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo consistente en:

1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

éster etílico del ácido 3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

éster etílico del ácido 3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

11-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-2-metil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]-azuleno-2-carbaldehído;

ácido 3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

ácido 3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propiónico;

(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol;

3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol;

2-bromometil-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

ES 2 289 573 T3

2-bromometil-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

2-bromometil-5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

5 2-bromometil-11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

2-bromometil-5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

10 2-bromometil-11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azuleno;

dimetil-[2-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-amina;

dimetil-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-amina;

15 dimetil-{2-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-etil}-amina;

dimetil-{3-[3-(1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-propil}-amina;

20 {2-[3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-etil}-dimetilamina;

{3-[3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoxi]-propil}-dimetilamina;

[2-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;

25 [3-(1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;

2-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;

30 [3-(5-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;

[2-(11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;

[3-(11-cloro-1-oxa-8-tia-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;

35 [2-(5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina;

[3-(5-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;

40 [2-(11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina; y

[3-(11-cloro-1,8-dioxa-3-aza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina;

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde las enfermedades y trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo consistente en ansiedad, depresión, trastornos del sueño, psicosis de la línea fronteriza y esquizofrenia.

50

55

60

65