



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 959**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798721 .9**

86 Fecha de presentación : **03.11.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1684702**

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

54 Título: **Uso de 2-tia-dibenzo[e,h]-azulenos para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.**

30 Prioridad: **03.11.2003 HR 20030885**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2008**

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

72 Inventor/es: **Mercep, Mladen;**  
**Mesic, Milan;**  
**Pesic, Dijana;**  
**Ozimec Landek, Ivana;**  
**Hrvacic, Boska y**  
**Stanic, Barbara**

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 2-tia-dibenzo[*e,h*]-azulenos para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central.

La presente invención se refiere al uso de compuestos de la clase de 2-tiadibenzo[*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 y trastornos del sistema nervioso central (SNC), en la que dichas enfermedades y trastornos se seleccionan del grupo que consiste en depresión y depresión modesta, ansiedad, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis límite, esquizofrenia, migraña, trastornos de la personalidad y trastornos obsesivos-compulsivos, fobias sociales o ataques de pánico, trastornos orgánicos mentales en niños, agresión, trastornos de la memoria y trastornos de la personalidad en ancianos, adicción, obesidad, bulimia, ronquidos y problemas premenstruales.

Las irregularidades en el estado equilibrado de animas 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, daños y trastornos mentales (por ejemplo, depresión, esquizofrenia, comportamiento maniaco y similares). Los cambios patológicos en el SNC provocados por trastornos en la concentración de neurotransmisores pueden producirse debido a una síntesis desequilibrada (demasiado grande o demasiado pequeña), irregularidades en el almacenamiento, liberación, metabolización y/o reabsorción de aminos biogénicas y/o ciertos 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 desempeña un papel importante en diversas enfermedades. La hipótesis de la deficiencia en monoaminas fue una de las primeras explicaciones, en la que los síntomas de la depresión estaban conectados a una reducción en la neurotransmisión de monoaminas, en especial serotonina (5-HT) y noradrenalina, que también fue confirmado por ensayos neuroquímicos, así como por un tratamiento exitoso de los pacientes con sustancias que aumentan la neurotransmisión monoaminérgica (*Expert Opin. Investig. Drugs*, 2003, 12, 531-543). Además de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, también desempeña un papel muy importante en los trastornos de las funciones del SNC el sistema dopaminérgico. La comprensión del papel exacto y de las interacciones de estos sistemas neurotransmisores se hace muy difícil debido al gran número de subtipos de receptores y su complejidad farmacológica. Por tanto, se ha observado que, por ejemplo, la neurotransmisión dopaminérgica está regulada por receptores 5-HT<sub>2A</sub> (L. G. Spampinato, *J. Neurochem.*, 2000, 74, 693-701) y, por tanto, los receptores 5-HT<sub>2A</sub> también pueden ser los receptores diana en el tratamiento de enfermedades y trastornos, en cuya patología desempeña un papel importante un trastorno de la función del sistema dopaminérgico (psicosis y diversas adicciones).

Los receptores de glutamato desempeñan un papel vital en la mediación de la transmisión sináptica excitatoria, como uno de los principales neurotransmisores excitatorios del sistema nervioso central (SNC). Se acepta ampliamente que los ligandos del receptor  $\sigma 1$  pueden modular la neurotransmisión mediada por sistemas neurotransmisores centrales, incluyendo el sistema 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 los receptores IP3 y la transmisión de señales del calcio en el retículo endoplasmático, la movilización de las proteínas citoesquelatales adaptadoras, la modulación del brote de las neuritas inducido por el factor de crecimiento de los nervios, la modulación de la liberación de neurotransmisores y de la activación neuronal, la modulación de los canales del potasio como una unidad subreguladora, la alteración de la expresión de genes inducida por psicoestimulantes y el bloqueo de la depresión extendida. Desde el punto de vista del comportamiento, el receptor  $\sigma 1$  está implicado en el aprendizaje y la memoria, la sensibilización inducida por psicoestimulantes, la preferencia de lugares condicionada inducida por cocaína, la esquizofrenia y la percepción del dolor. Por tanto, se plantea la hipótesis de 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 la medicina que se aplica con más frecuencia, a sustancias que debido a su estructura son compuestos policíclicos (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina, etc.).

Se abrió una nueva área en la farmacoterapia introduciendo 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 tetrahydrofurano y su uso como sustancias que tienen acciones antipsicóticas, cardiovasculares y gastrocinéticas. El documento US 4.145.434 describe la fabricación de derivados de dibenzo(ciclohepta-, oxepino-, tiepino-)pirrolidina y dibenzopirrolidinooazepina, así como su uso, como sustancias que tienen una acción potencial en el SNC. La fabricación y la acción antidepresiva de algunas 1,2-diaza-dibenzoazepinas se describen en el documento EP 0063525. La fabricación y la potencial acción ansiolítica de algunos derivados de isooxazolidina tetracíclicos también se describe (*Drugs Fut.*, 2002, 27, supl. A: C41; *Drugs Fut.*, 2002, 27, supl. A: P182, documento WO 96/14320, documento WO 96/14321). La introducción de un anillo de piperidina en una estructura tetracíclica que contiene un anillo de oxepina da como resultado 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 con un núcleo de oxepina y se describe como un potencial ansiolítico y antipsicótico (Sperling, W., Demling, J., Drugs Today, 1997, 33, 95-102).

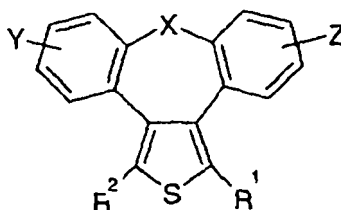
Sin embargo, las medicinas conocidas en la técnica, utilizadas en la terapia de trastornos del SNC patológicos y, en particular, en la terapia de trastornos mentales, se asocian con una amplia gama de efectos adversos. Por tanto, existe la necesidad de un tratamiento seguro y eficaz para enfermedades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

En el documento WO 03/084962 se describen compuestos de la clase de los 2-tia-dibenzo[*e,h*]azulenos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, un procedimiento y compuestos intermedios para su preparación así como sus efectos antiinflamatorios, especialmente para la inhibición de la producción del factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) de la necrosis tumoral y la inhibición de la producción de interleuquina-1 (IL-1) junto con su acción analgésica.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la clase de los 2-tiadibenzo[*e,h*]azulenos que se describen en la memoria descriptiva anteriormente mencionada son efectivos en el tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC. Los presentes compuestos difieren estructuralmente de los compuestos tetracíclicos conocidos en la técnica que actúan sobre el SNC por una estructura tetracíclica insaturada ya que contienen un anillo de tiofeno como el cuarto anillo, mientras que los compuestos tetracíclicos conocidos en la técnica que actúan sobre el (documento WO 99/19317, documento WO 97/38991; Sperling, W., Demling, J., Drugs Today, 1997, 33, 95-102) contienen al menos un anillo saturado en su estructura, y también se distinguen por propiedades farmacológicas y fisicoquímicas valiosas.

Según el conocimiento de los presentes inventores, hasta ahora no se descrito ni sugerido el uso de 2-tia-dibenzo[*e,h*]azulenos y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables descritos en el documento WO 03/084962, para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento y la prevención de enfermedades, daños y trastornos del sistema nervioso central provocado por trastornos del estado estacionario neuroquímico.

La presente invención resuelve el problema de un tratamiento y prevención eficaz de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de la clase de los 2-tiadibenzo[*e,h*]azulenos de la fórmula general I



I

en la que,

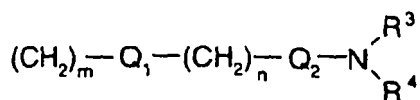
X quiere decir un grupo CH<sub>2</sub> o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S, un grupo S(=O), un grupo S(=O)<sub>2</sub> y un grupo NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo alquiloxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilalquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo aroilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alquilsililo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y un grupo alquilsililalquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>;

Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes conectados a cualquier átomo de carbono disponible seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo amino, un grupo amino(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro;

R<sup>1</sup> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo y un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo; un grupo alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno; un grupo alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y dobles enlaces alternantes, y dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un

grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo, y puede estar unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible a través de un enlace directo o a través de un grupo alquilenilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene el significado de grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 átomos de carbono, y al menos uno de ellos es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, en el que el carbono o nitrógeno disponible representa el sitio de unión del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquilenilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con flúor, cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo; un grupo heterociclo de cinco miembros o de seis miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno disponible representa el sitio de unión del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con flúor, cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo y un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo; un grupo hidroxilo, un grupo hidroxil-alquilenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo hidroxil-alquínilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo tiol, un grupo tio-alquilenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo tio-alquínilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-tio, un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo *N,N*-di-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-amino, un grupo amino-alquilenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo amino-alquínilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo amino-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo aroilo (preferiblemente benzoilo), un grupo oxo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carboxi, un grupo alquiloiloxycarbonilo o ariloiloxycarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo ciano, un grupo ciano-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfinilo, un grupo nitro,

o un sustituyente representado por la fórmula II:



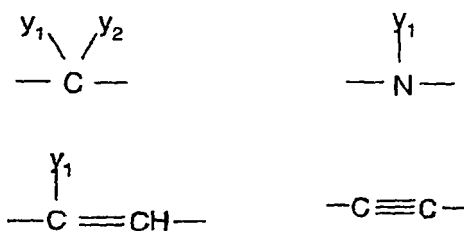
## II

en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> simultánea o independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo arilo o juntamente con un átomo de N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo morfolina-4-ilo, un grupo piperidina-1-ilo, un grupo pirrolidina-1-ilo, imidazol-1-ilo y piperazina-1-ilo;

m y n tienen el significado de un número entero de 0 a 3;

Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo:



en los que los sustituyentes

y<sub>1</sub> y y<sub>2</sub> independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo arilo opcionalmente sustituidos, en el que un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido tiene el significado definido anteriormente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo

## ES 2 291 959 T3

alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o juntos forman un grupo carbonilo o imino;

- 5 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o un grupo alquiloxicarbonilo,

en el que la expresión “grupo alquilo” se refiere a grupos alquilo que tienen el significado de radicales hidrocarburo, los cuales pueden ser lineales, ramificados o cíclicos o una combinación de radicales lineales y cíclicos y radicales ramificados y cíclicos, y la expresión “grupo alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen el significado de radicales hidrocarburo, los cuales pueden ser lineales, ramificados o cíclicos o una combinación de radicales lineales y cíclicos o radicales ramificados y cíclicos, pero que al menos tienen un doble enlace carbono-carbono;

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, en el que dichas enfermedades y trastornos se seleccionan del grupo que consiste en depresión y depresión modesta, ansiedad, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis límite, esquizofrenia, migraña, trastornos de la personalidad y trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o ataques de pánico, trastornos mentales orgánicos en niños, agresión, trastornos de la memoria y trastornos de la personalidad en ancianos, adicción, obesidad, bulimia, ronquidos, y problemas premenstruales.

20 Los términos “halo”, “hal” o “halógeno” se refieren a un átomo de halógeno que puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (más preferiblemente cloro o bromo).

25 Los grupos alquilos lineales o ramificados preferidos son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. Los alquilos cíclicos preferidos son, por ejemplo, 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, por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo o 1,2-dicloropropilo.

30 Los grupos alquenilo más frecuentes son etenilo, propenilo, butenilo o ciclohexenilo.

El término “alquinilo” se refiere a grupos alquinilo que tienen el significado de radicales de hidrocarburo, que son lineales o ramificados y contienen al menos uno y, como máximo, dos enlaces triples carbono-carbono. Los alquinilos más frecuentes son, por ejemplo, etinilo, propinilo o butinilo.

35 El término “alcoxi” se refiere a cadenas lineales o ramificadas de grupo alcoxi. Los ejemplos de estos grupos son metoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi.

40 El término “arilo” se refiere a grupos que tienen el significado de un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, así como a anillos aromáticos condensados. El grupo 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 los átomos de carbono. Los grupos arilo que se emplean con mayor frecuencia son, por ejemplo, fenilo o naftilo. En general, los grupos arilo pueden estar unidos al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono disponible a través de enlace directo o a través de un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como un grupo metileno o un grupo etileno.

45 El término “heteroarilo” se refiere a grupos que tienen 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> definido anteriormente. Los ejemplos de este tipo son tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo o triazinilo.

50 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 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> definido anteriormente. Los ejemplos más frecuentes son morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazinilo o imidazolilo.

60 La expresión “grupo alcanoilo” se refiere a un grupo acilo de cadena lineal, tal como formilo, acetilo o propanoilo.

La expresión “grupo aroilo” se refiere a grupos acilo aromáticos, tales como benzoilo.

65 La expresión “alquilo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos alquilos que pueden estar además opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes. Estos sustituyentes pueden ser un átomo de halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente metoxi o etoxi), tiol, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio (preferiblemente metiltio o etiltio), amino, *N*-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente *N*-metilamino o *N*-etilamino), *N,N*-di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino), sulfonilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo), sulfinilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo (preferiblemente metilsulfinilo).

La expresión “alquenilo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos alquenilo opcionalmente sustituidos además con uno, dos o tres átomos de halógeno. Estos sustituyentes pueden ser, por ejemplo, 2-cloroetenilo, 1,2-dicloroetenilo o 2-bromopropen-1-ilo.

La expresión “arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido” se refiere a grupos arilo, heteroarilo o heterocíclicos que además pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser un átomo de halógeno (preferiblemente cloro o flúor), un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente metoxi o etoxi), un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio (preferiblemente metiltio o etiltio), un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente N-metilamino o N-etilamino), un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente N,N-dimetilamino o N,N-dietilamino), un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo (preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo), un grupo sulfinilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfinilo (preferiblemente metilsulfinilo).

Cuando X tiene el significado de NR<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de un grupo alquilo (preferiblemente un grupo metilo o etilo), un grupo alcanilo (preferiblemente un grupo acetilo), un grupo alcoxicarbonilo (preferiblemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo *tert*-butoxicarbonilo), un grupo arilmecarbonilo (preferiblemente un grupo benciloxycarbonilo), un grupo aroilo (preferiblemente un grupo benzoilo), un grupo arilalquilo (preferiblemente bencilo), un grupo alquilsililo (preferiblemente un grupo trimetilsililo) o un grupo alquilsililalcoxialquilo (preferiblemente un grupo trimetilsililetoximetilo).

Cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con N tienen el significado de heteroarilo o heterociclo, esto significa que dicho heteroarilo o heterociclo tiene al menos un átomo de carbono sustituido por un átomo de nitrógeno a través del cual los grupos se unen al resto de la molécula. Los ejemplos de dichos grupos son morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo o piperazin-1-ilo.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes particulares, los compuestos de fórmula I pueden tener isómeros geométricos y uno o más centros quirales, de forma que pueden existir enantiómeros o diastereoisómeros. La presente invención también se refiere a tales isómeros y sus mezclas, incluyendo a los racematos.

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

Siempre que se utilice en lo sucesivo en la presente memoria, se pretende que las expresiones “compuestos de fórmula I” o “compuestos de la presente invención” también incluyan las sales de adición y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

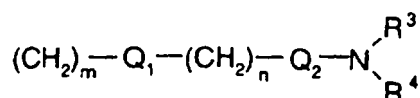
En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que X representa un grupo CH<sub>2</sub>, un átomo de O, un átomo de S, o un grupo NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo), un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (preferiblemente un grupo acetilo), un grupo aroilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> (preferiblemente un grupo benzoilo) y un grupo (arilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo (preferiblemente un grupo bencilo).

En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes unidos a cualquier átomo de carbono disponible seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo), un grupo trifluorometilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo trifluorometoxi, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo acetilo), un grupo amino, un grupo aminoalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo N-metilo o un grupo N-etilo), un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo dimetilamino o un grupo dietilamino), un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo ciano y un grupo nitro.

En aún otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que R<sup>1</sup> tiene el significado de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor o de cloro), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo amino, un grupo N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo N-metilo o N-etilo) y un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo dimetilamino o dietilamino); un grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno; un grupo alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y un doble enlace alternante y dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo amino, un grupo N-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo N-metilo o N-etilo), un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo dimetilamino o dietilamino) y puede estar

unido al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono disponible a través de un enlace directo o a través de un grupo metileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene el significado de grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 átomos de carbono, y al menos uno de ellos es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno disponible representa el sitio de unión del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo *N*-metilo o *N*-etilo), un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino); un grupo heterociclo de cinco o de seis miembros completamente saturado o parcialmente insaturado que al menos contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N en el que el átomo de carbono o de nitrógeno representa el sitio de enlace del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo amino, un grupo *N*-alquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo *N*-metilo o *N*-etilo), un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino (preferiblemente un grupo dimetilamino o dietilamino); un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-tio (preferiblemente un grupo metiltio), un grupo amino, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino (preferiblemente un grupo *N*-metilo o *N*-etilo), un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino (preferiblemente un grupo dimetilamino o dietilamino), un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> (preferiblemente un grupo acetilo), un grupo aroilo (preferiblemente un grupo benzoilo), un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo ciano, un grupo ciano-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo nitro,

o un sustituyente representado por la fórmula II:



## II

en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> simultánea o independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo arilo o juntamente con un átomo de N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo morfolina-4-ilo, un grupo piperidina-1-ilo, un grupo pirrolidina-1-ilo, un grupo imidazol-1-ilo y un grupo piperazina-1-ilo;

m y n tienen el significado de un número entero de 0 a 3;

Q<sub>1</sub> y Q<sub>2</sub> independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de oxígeno.

En otra realización de la presente invención, los compuestos específicamente preferidos de fórmula I son:

8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno,

2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno,

5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno;

éster de monoetilo del ácido 8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de 1-metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de 3-metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de monoetilo del ácido 2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de etilo del ácido 8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

## ES 2 291 959 T3

éster de metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

éster de metilo del ácido 11-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

éster de etilo del ácido 2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carbaldehído;

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

(5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilo)-metanol;

(11-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilo)-metanol;

(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilo)-metanol;

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

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

3-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina;

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

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

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

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

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

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

[2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina y

3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina.

En general, los compuestos de la clase del 2-tia-dibenzo[e,h]azuleno, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables representados por la fórmula I pueden prepararse mediante los procedimientos indicados en el documento WO 03/084962.

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

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención exhiben una afinidad significativa de unión y que tienen un alto grado de selectividad por los receptores de serotonina, en especial por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, así como por el receptor  $\sigma 1$ .

Los compuestos de fórmula I, o su sal, o sus solvatos muestran afinidad de unión por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina en la concentración expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que 1  $\mu$ M y tienen un valor de K<sub>i</sub> menor que 1  $\mu$ M.

En especial, los compuestos de fórmula I, o sus sales, o sus solvatos muestran afinidad de unión por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina en la concentración expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de K<sub>i</sub> menor que aproximadamente 100 nM.

En especial, los compuestos de fórmula I, o sus sales, o sus solvatos muestran afinidad de enlace por el receptor 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina en la concentración expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de K<sub>i</sub> menor que aproximadamente 100 nM.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una significativa afinidad de unión al receptor  $\sigma 1$ .

Los compuestos de fórmula I, o su sal, o sus solvatos muestran afinidad de unión por el receptor  $\sigma 1$  en la concentración expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que 1  $\mu$ M y tienen un valor de K<sub>i</sub> menor que 1  $\mu$ M.



En especial, los compuestos de fórmula I, o sus sales, o sus solvatos muestran afinidad de unión por el receptor  $\sigma_1$  en la concentración expresada como un valor  $IC_{50}$  menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de  $K_i$  menor que aproximadamente 100 nM.

Puesto que los receptores de serotonina son cruciales en la patofisiología de una serie de trastornos del SNC (directa o indirectamente participando en la activación de algún otro neurotransmisor, por ejemplo, dopamina y/o receptor), los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y la prevención de enfermedades, daños y trastornos, en los que las aminas biogénicas y sus receptores desempeñan un papel importante.

A la vista de las propiedades biológicas favorables explicadas anteriormente de los compuestos de la presente invención, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I proporciona un método eficaz de tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC, asociado con menos efectos secundarios debido a su mejor selectividad hacia el receptor  $\sigma_1$  y los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina.

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.

La dosis eficaz de la sustancia activa de la presente invención y de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables depende de la eficacia del compuesto de fórmula general I, de la naturaleza y 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 con un peso medio de 70 kg es de 0,07-1000 mg del compuesto de fórmula general I o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Una dosis unitaria puede administrarse una o varias veces diarias, por ejemplo, 2, 3 ó 4 veces diarias, de manera más frecuente de 1 a 3 veces diarias.

La presente invención se refiere, de modo más específico, 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).

El término “sales” puede incluir las sales de adición de ácidos o las sales de adición de bases libres. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxilalcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácido acético, ácido maleico, ácido succínico o ácido cítrico. Los ejemplos de tales sales incluyen sales napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, 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, bencensulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato y metanosulfonato. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginato y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge S. M. *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. of Pharma. Sci., 1977; 66: 1).

Las sales de 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 una 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. Las formas de base libre se diferencian algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero en lo demás, para los fines de la presente invención, las sales son equivalentes a sus respectivas bases libres.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio y calcio. Los ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas según la invención se refieren a las sales del ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico y ácido fosfórico.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables formados por los compuestos representados por la fórmula I o sus sales se refieren a hidratos, etanolatos y similares (con más frecuencia hidratos).

La frase “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en conexión con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y a otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y, de forma típica, no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, tal como se usa en la presente, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en mamíferos, y más en concreto en seres humanos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una formulación farmacéutica que contenga una dosis efectiva no tóxica de los compuestos de la presente invención así como vehículos o disolventes farmacéuticamente aceptables.

El término “vehículo” aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones 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 y aceite de sésamo. Se prefieren las disoluciones acuosas. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin, 18ª edición. Se prefieren particularmente para la presente invención vehículos 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.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para un uso veterinario, así como para un uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno y más de uno de estos excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas se obtienen mezclando una cantidad terapéuticamente activa de cierta sustancia como ingrediente activo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tener diferentes formas dependiendo de la vía de administración deseada. Estas formulaciones farmacéuticas se relacionan, en especial, con la vía de administración oral, sublingual, rectal, percutánea o parenteral.

Las formulaciones farmacéuticas pueden fabricarse utilizando sustancias auxiliares farmacéuticas y rutas de fabricación convencionales. Las formas para la administración oral pueden ser jarabes, cápsulas, comprimidos y formas similares, en las que los vehículos sólidos usuales son sustancias inertes tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y los compuestos auxiliares líquidos usuales para la administración oral incluyen etanol, glicerol y agua. Todos los compuestos auxiliares pueden opcionalmente mezclarse con agentes desintegrantes, agentes diluyentes, agentes granulantes, agentes humectantes y agentes ligantes, usando métodos convencionales. Las formas parenterales pueden fabricarse utilizando agua o algún otro vehículo estéril. Cuando para la fabricación de formulaciones orales se usan algunos de los vehículos líquidos habituales, por ejemplo, agua, glicol, aceites y alcoholes, la formulación puede estar en la forma de jarabe, emulsión, cápsulas de gelatina blanda o líquidos inyectables estériles, por ejemplo, ampollas, o de suspensiones líquidas no acuosas. Cuando para la fabricación de formulaciones orales se usa un vehículo sólido, tal como almidón, azúcar, caolín, agentes humectantes, agentes ligantes y agentes disgregantes, la formulación puede estar en forma de un polvo, cápsula, comprimido, cápsulas de gelatina dura o gránulos, que pueden administrarse en cápsulas, y la cantidad del vehículo sólido puede variar (con más frecuencia de 1 mg a 1 g). Debido a la facilidad de su uso, los comprimidos y las cápsulas son las formulaciones orales más convenientes cuando se emplea un vehículo sólido. Para formulaciones parenterales, el vehículo es, en su mayor parte, agua estéril, aunque puede contener otros ingredientes también para mejorar la solubilidad. Para la fabricación de disoluciones inyectables se utiliza disolución de cloruro de sodio, disolución de glucosa o una mezcla de éstas. Las disoluciones inyectables también pueden contener un componente para la liberación retrasada del componente activo. Los aceites convenientes que pueden utilizarse para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite 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. Las suspensiones inyectables pueden fabricarse de tal forma que el vehículo líquido adecuado utilizado se mezcle con un agente suspensor. En formulaciones convenientes para la administración percutánea, se entiende como vehículo una sustancia para mejorar la penetración de la sustancia activa y/o un agente humectante adecuado, que puede combinarse con un aditivo adecuado de cualquier procedencia, no provocando dichos aditivos efectos perjudiciales a la piel. Estos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden utilizarse para la fabricación de las formulaciones deseadas, que pueden aplicarse de diferentes maneras, por ejemplo, por vía transdérmica, mediante rociado, o en forma de un ungüento.

Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los presentes compuestos, en formulaciones farmacológicas pueden utilizarse  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en especial ciclodextrinas sustituidas con un grupo hidroxialquilo, es decir, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Codisolventes, tales como, por ejemplo, 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 afección incluyen:

- (1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se está desarrollando en un mamífero que puede sufrir, o está predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o muestra 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 uno de sus síntomas clínicos o subclínicos, 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 que se va 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 dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero que se va a tratar.

Las dosificaciones y el régimen de administración pueden ajustarse dependiendo de la edad, sexo, estado físico, así como del beneficio logrado, aplicando los compuestos de la presente invención y los efectos secundarios en el paciente o el mamífero sujeto que se va a tratar y el criterio del médico, según lo aprecian los expertos en la técnica.

La expresión hospedante o sujeto que lo necesita, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

El efecto de los compuestos de la presente invención sobre el estado equilibrado neuroquímico se determinó mediante investigaciones *in vitro*, tal como un ensayo de unión de radioligandos marcados con radionúclidos para 5-HT<sub>2A</sub> (Bonhaus, D.W., Br. J. Pharmacol., 1995, 115:622; Saucier C., J. Neurochem., 1997, 68:1998) y receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Wolf W.A., J. Neurochem., 1997, 69:1449), *in vitro* binding assay for  $\sigma$ 1 receptor (Thomson W. y Donn R., Arthritis Res., 2002, 4: 302-306) y mediante investigaciones *in vivo* en un ensayo de suspensión de cola (Vogel H.G. y Vogel W.H., Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays, Springer, 1997, 304), en hiperlocomoción inducida por anfetaminas 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 de metaclorofenilpiperazina (m-CPP) en ratas (Drug Dev. Res., 1989, 18:119-144), y en un ensayo de apomorfina, triptamina y norepinefrina (ATN) en ratas (Arch. Int. Pharmacodyn., 1977, 227:238-253).

*Método in vitro para determinar la afinidad de unión a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>*

Una pequeña concentración de un radioligando que tiene una gran afinidad de unión por un receptor se incubó con una muestra de tejido enriquecida con cierto receptor (1-5 mg de tejido) en un medio tamponado (0,2-5 ml). Receptores HT<sub>2A</sub> y HT<sub>2C</sub> 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 logró un equilibrio de unión, los receptores a los que se unió el radioligando se separaron de aquellos a los que dicho ligando no se unió, y se midió la radiactividad del complejo receptor/radioligando. La interacción de los compuestos ensayados con los receptores se ensayó en experimentos de unión competitiva. Se añadieron diversas concentraciones de los compuestos ensayados a la mezcla de incubación que contiene un tejido preparado enriquecido con los correspondientes receptores y el radioligando. La unión del radioligando fue inhibida por los compuestos de ensayo proporcionalmente a la afinidad de cierto compuesto por el receptor y a la concentración del compuesto.

El radioligando utilizado para la determinación de la unión al receptor 5-HT<sub>2A</sub> fue [<sup>3</sup>H]-quetanserina, y el tejido utilizado fue corteza de ser humano o receptor 5-HT<sub>2A</sub> recombinante expresado en células CHO-K1.

El radioligando utilizado para la determinación de la unión al receptor 5-HT<sub>2C</sub> fue [<sup>3</sup>H]-mesulergina, y el tejido utilizado fue plexo coroide o receptor 5-HT<sub>2C</sub> recombinante expresado en células CHO-K1.

Compuestos que muestran una IC<sub>50</sub> y K<sub>i</sub> en concentraciones menores que 1  $\mu$ M se consideraron activos. Compuestos: [3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina, [2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina, dimetil-[3-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-amina, dimetil-[2-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-amina, [2-(5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina, 3-(11-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina y 3-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina mostraron afinidad de enlace a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> de la serotonina expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que 200 nM y un valor K<sub>i</sub> menor que 100 nM.

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

## ES 2 291 959 T3

### *Método in vitro para determinar la afinidad de unión al receptor $\sigma 1$*

Se cultivaron células Jurkat en medio RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U/ml y estreptomicina 100  $\mu$ g/ml, se recogieron y su suspensión se homogeneizó. Después de una centrifugación, se separó la fracción de membranas, se resuspendió en tampón fosfato (pH = 7,5) y se conservó en pequeñas partes alícuotas en nitrógeno líquido hasta su uso.

La unión de diferentes ligandos radiomarcados a membranas de células Jurkat se midió como se ha descrito previamente (Ramamoorthy *et al.*, 1995). Para caracterizar los sitios de unión  $\sigma$  en la línea de células Jurkat se utilizó en primer lugar [<sup>3</sup>H]haloperidol como ligando. El haloperidol es un ligando de alta afinidad por los receptores  $\sigma$  de tipo 1 y de tipo 2. Los ensayos de unión se realizaron utilizando membranas de células Jurkat en presencia de [<sup>3</sup>H]haloperidol (10 nM) por sí solo para determinar la unión total, y en presencia de [<sup>3</sup>H]haloperidol (10 nM) y haloperidol sin marcar (10  $\mu$ M) para determinar la unión no específica.

Las membranas se incubaron con ligandos en tampón fosfato durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de lavar el filtro se determinó la radiactividad asociada con el filtro mediante espectrometría de centelleo líquido.

Los compuestos que muestran una IC<sub>50</sub> y una K<sub>i</sub> en concentraciones menores que 1  $\mu$ M se consideraron activos. Los compuestos: [3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina, [2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina, dimetil-[2-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-amina y [2-(5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina mostraron una afinidad de enlace al receptor  $\sigma 1$  expresada como un valor IC<sub>50</sub> menor que 200 nM y un valor K<sub>i</sub> menor que 100 nM.

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

### *Ensayo de la natación forzada en ratones*

Para el experimento se usaron ratones CD1 macho de peso 20-25 g. Grupos de 10 animales se trataron con los compuestos de ensayo, imipramina (testigo positivo) o el vehículo (testigo negativo) mediante sonda oral 30 min antes de realizar el ensayo para determinar la eficacia. El día del experimento, los animales se colocaron sobre un cilindro de vidrio (altura 18,2 cm, diámetro 13,3 cm) lleno de agua calentada hasta 22°C hasta la altura de 10 cm. La inmovilidad, definida como el final del forcejeo del animal y el comienzo de la flotación, en la que los movimientos se redujeron a los indispensables para que el animal mantuviese la cabeza fuera del agua, comenzó a registrarse después de dos minutos y entonces se controló durante 4 minutos.

El porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo se calculó y se comparó con un grupo testigo tratado con un vehículo. Se consideraron activos los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg redujeron la inmovilidad de los animales en 30% y más respecto al grupo control.

El compuesto [3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina a las dosis de ensayo de 0,1 mg/kg y 0,01 mg/kg mostró una reducción de la inmovilidad en un intervalo de 30 a 40%.

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

### *Ensayo de la suspensión de cola en ratones*

Ratones Balb/cJ macho de peso 20-25 g se utilizaron para el experimento. Grupos de 9 animales se trataron con los compuestos de ensayo, imipramina (testigo positivo) o el vehículo (testigo negativo) mediante inyección intraperitoneal, inyección subcutánea o mediante sonda oral 30 min antes de realizar el ensayo para medir la actividad antidepresiva potencial. Los ratones se suspendieron de las colas a una altura de aproximadamente 90 cm y se observaron durante 5 minutos. Los ratones que colgaron totalmente inmóviles durante 1 minuto durante el periodo de observación se definieron como depresivos. En animales tratados con una sustancia que tiene una acción antidepresiva, el periodo de inmovilidad se acortó.

El porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo se calculó y se comparó con un grupo control tratado con un vehículo. La significancia de los resultados se analizó utilizando el ensayo exacto de Fischer. Los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg redujeron la inmovilidad de los animales en 40% y más respecto al grupo testigo se consideraron activos. Compuestos: [3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-dimetilamina, [2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamina, dimetil-[3-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propil]-amina y dimetil-[2-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-amina a las dosis de ensayo de 0,1 mg/kg y 0,01 mg/kg mostraron una reducción de la inmovilidad de 40-100%.

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

### *Hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones*

Ratones Swiss OFA macho con un peso de 30-35 g se trataron con vehículo (disolución salina) o compuestos de ensayo 30 minutos antes de la inducción de la hiperlocomoción. Se administró sulfato de dexanfetamina por vía

## ES 2 291 959 T3

intraperitoneal a 2 mg/kg. Treinta minutos después, los animales se colocaron en una caja de madera de 80 x 80 cm en una habitación con una baja intensidad lumínica (100 lux) para registrar la actividad locomotora. Se determinó la actividad locomotora durante un periodo de 30 min utilizando un analizador de imágenes de video. Se midió la duración total del movimiento, la aparición del movimiento y la distancia total recorrida. Se ensayó el haloperidol a la  
5 dosis de 0,25 mg/kg (preparada en metilcelulosa al 0,5%) y sirvió como sustancia de referencia.

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

10 El compuesto citrato de [2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetilamonio preparado en una disolución salina y dado por os a las dosis de ensayo de 1 mg/kg y 0,1 mg/kg mostró una inhibición de 40-60% en la hiperlocomoción inducida por anfetaminas en ratones.

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

### 15 *Ensayo de meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) en ratas*

La sustancia ensayada se administró a ratas por vía oral 1 hora antes del ensayo, y se administró m-CPP en una dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa 15 minutos antes del ensayo. Al comienzo del experimento, los animales tratados  
20 se sometieron a un ensayo en campo abierto de ratas (Drug Dev. Res., 1989, 18, 119-144): el aparato consistía en una caja abierta que tenía las dimensiones de 80 x 65 x 35 cm, la cual en una pared tiene un orificio con un diámetro de 10 cm, mediante el cual se conectaba a un compartimento no iluminado que tenía las dimensiones de 25 x 21 x 21 cm, y el orificio se iluminó con una fuente de luz (fuente IR o Kleverlux®; 12 V/20 W) desde la distancia de 66 cm; una hora después de administrar la sustancia ensayada, los animales se colocaron en el compartimento oscuro (no iluminado)  
25 de forma que las cabezas estaban vueltas hacia el otro lado de la salida iluminada, y se midió el paso de los animales desde el compartimento oscuro al iluminado durante 10 minutos.

Como dosis activa de la sustancia se definió una dosis a la cual el efecto inducido por m-CPP se redujo en 40% y más.

### 30 *Ensayo de apomorfina, triptamina, norepinefrina (ATN) en ratas*

Al comienzo del experimento (t = 0) los animales fueron inyectados por vía intravenosa con 1,25 mg/kg de apomorfina, después con 40 mg/kg de triptamina (t = 60 minutos) y con 1,25 mg/kg de norepinefrina (t = 90 minutos).

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

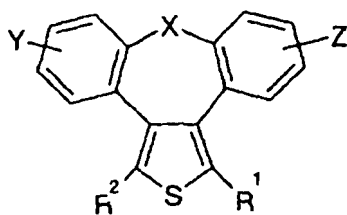
40 El porcentaje de animales que muestran un comportamiento pasivo se calculó y se comparó con un grupo control tratado con un vehículo.

Los compuestos en los que una dosis de 10 mg/kg redujo el periodo de duración de los efectos observados (movi-  
45 lidad) en 40% respecto a un grupo testigo se consideraron activos en los ensayos *in vivo*.

Algunos de los presentes compuestos ensayados en los anteriores ensayos mostraron una acción en al menos dos de dichos ensayos, aunque estos resultados representan sólo una ilustración de la acción biológica de los compuestos.

## REIVINDICACIONES

## 1. El uso de los compuestos de fórmula general I



I

en la que

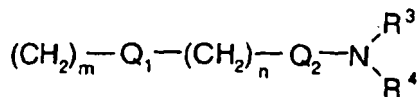
X quiere decir un grupo CH<sub>2</sub> o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S, un grupo S(=O), un grupo S(=O)<sub>2</sub> y un grupo NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo alquiloaloxycarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilalquiloaloxycarbonilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo aroilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo arilalquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo alquilsililo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y un grupo alquilsililalquiloalquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>;

Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes unidos a cualquier átomo de carbono disponible seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo amino, un grupo amino-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilo, un grupo sulfínilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfínilo, un grupo carboxi, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, un grupo ciano y un grupo nitro;

R<sup>1</sup> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfínilo y un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfínilo; un grupo alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno; un grupo alquinoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y un doble enlace alternante, y dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, en un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonilo, un grupo sulfínilo, un grupo (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfínilo, y puede estar unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible a través de un enlace directo o a través de un grupo alquenoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene el significado de grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 átomos de carbono, y al menos uno de ellos es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno disponible representa el sitio de enlace del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquenoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilo, un grupo sulfínilo o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfínilo; un grupo heterociclo de cinco miembros o de seis miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno disponible representa el sitio de enlace del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquenoilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilo, un grupo sulfínilo o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfínilo; un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo-alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo hidroxilo-alquinoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo tiol, un grupo tio-alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo tio-alquinoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-amino, un grupo amino-alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo amino-alquinoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo amino-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcanoilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un

grupo aroilo (preferiblemente un grupo benzoilo), un grupo oxo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alcanoiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carboxi, un grupo alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo ciano, un grupo ciano-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfonilo, un grupo sulfinilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-sulfinilo, un grupo nitro,

o un sustituyente representado por la fórmula II:



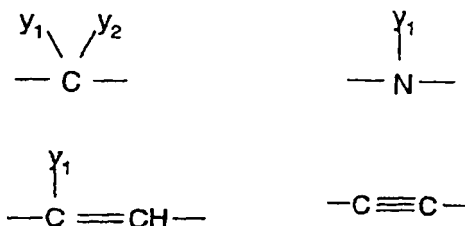
## IX

en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> simultánea o independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo arilo o juntamente con un átomo de N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo morfolina-4-ilo, un grupo piperidina-1-ilo, un grupo pirrolidina-1-ilo, un grupo imidazol-1-ilo y un grupo piperazina-1-ilo;

m y n tienen el significado de un número entero de 0 a 3;

$Q_1$  y  $Q_2$  independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo:



en los que los sustituyentes

y<sub>1</sub> e y<sub>2</sub> independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo arilo opcionalmente sustituidos, en el que un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido tiene el significado definido anteriormente, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo sulfonilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilo, un grupo sulfínilo, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfínilo, un grupo ciano, un grupo nitro, o juntos forman un grupo carbonilo o un grupo imino;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi o un grupo alquiloxicarbonilo;

en la que la expresión “grupo alquilo” se refiere a grupos alquilo que tienen el significado de radicales hidrocarburo, los cuales pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o una combinación de radicales lineales y cíclicos, y radicales ramificados y cíclicos; y la expresión “grupo alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen el significado de radicales hidrocarburo, los cuales pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o son una combinación de radicales lineales y cíclicos, o radicales ramificados y cíclicos, pero que al menos tienen un doble enlace carbono-carbono;

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, en el que dichas enfermedades y trastornos se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad, depresión y depresión modesta, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis límite, esquizofrenia, migraña, trastornos de la personalidad y trastornos obsesivo-compulsivos, fobia social o ataques de pánico, trastornos mentales orgánicos en niños, agresión, trastornos de la memoria y trastornos de la personalidad en ancianos, adicción, obesidad, bulimia, ronquidos, y problemas premenstruales.

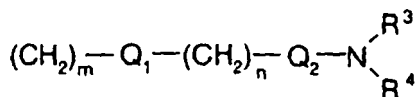
2. El uso según la reivindicación 1, en el que las enfermedades y trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad, depresión, trastornos del sueño, psicosis límite y esquizofrenia.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que X representa un grupo CH<sub>2</sub> o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S, y un grupo NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo aroilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilalquilo de C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>.

4. El uso según las reivindicaciones 1 ó 3, en el que Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes unidos a cualquier átomo de carbono disponible seleccionados del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo trifluorometilo, un grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo trifluorometoxi, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo amino, un grupo amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, *un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino*, un grupo *N*-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo *N,N*-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo ciano y un grupo nitro.

5. El uso según las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que R<sup>1</sup> tiene el significado de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, y un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino; un grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno; un grupo alquilinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo arilo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono y un doble enlace alternante y dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino y puede estar unido al resto de la molécula por cualquier átomo de carbono disponible a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico que tiene el significado de grupos aromáticos y parcialmente aromáticos; un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 átomos de carbono, y al menos uno de ellos es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno disponible representa el sitio de enlace del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino; un grupo heterociclo de cinco miembros o de seis miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno representa el sitio de enlace del grupo al resto de la molécula a través de un enlace directo o a través de un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino; un grupo hidroxil, un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo tiol, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-tio, un grupo amino, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)amino, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo aroilo, un grupo alcanilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo alquilocarbonilo o arilocarbonilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo carbamoilo, un grupo N-(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo N,N-di(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)carbamoilo, un grupo ciano, un grupo ciano-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un grupo nitro,

o un sustituyente representado por la fórmula II:



## II

en la que

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> simultánea o independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo arilo o juntamente con un átomo de N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en un grupo morfolina-4-ilo, un grupo piperidina-1-ilo, un grupo pirrolidina-1-ilo, un grupo imidazol-1-ilo y un grupo piperazina-1-ilo;

m y n tienen el significado de un número entero de 0 a 3;

$Q_1$  y  $Q_2$  independientemente entre sí tienen el significado de un átomo de oxígeno.



## ES 2 291 959 T3

6. El uso según la reivindicación 1, en el que los compuestos de fórmula general I, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en:

8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno;

2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno;

5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno;

éster de monoetilo del ácido 8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de 1-metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de 3-metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de monoetilo del ácido 2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1,3-dicarboxílico;

éster de etilo del ácido 8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

éster de metilo del ácido 5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

éster de metilo del ácido 11-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

éster de etilo del ácido 2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carboxílico;

2,8-ditia-dibenzo[e,h]azuleno-1-carbaldehído;

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

(5-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilo)-metanol;

11-cloro-8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-il)-metanol;

(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilo)-metanol;

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

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

3-(8-oxa-2-tia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina;

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

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

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

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

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

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

[2-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-etil]-dimetil-amina y

3-(2,8-ditia-dibenzo[e,h]azulen-1-ilmetoxi)-propilamina.