



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 774**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04798735 .9**
86 Fecha de presentación : **19.11.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1684749**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

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

30 Prioridad: **21.11.2003 HR 20030958**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

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

72 Inventor/es: **Mercep, Mladen;**
Mesic, Milan;
Rupcic, Renata y
Pesic, Dijana

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 290 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

La presente invención se refiere al uso de compuestos de la clase de los 1,3-diaza-dibenzo[*e,h*]azulenos, así como sus sales farmacológicamente aceptables y solvatos, para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC), 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 de trastorno 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.

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 maníaco 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 aminas 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_{2A} (L. G. Spampinato, J. Neurochem., 2000, 74, 693-701) y, por tanto, los receptores 5-HT_{2A} 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 señalización del calcio en el retículo endoplasmático, la movilización de proteínas adaptadoras citoesqueléticas, la modulación del crecimiento de neuritas inducido por el factor del crecimiento nervioso, la modulación de la liberación de neurotransmisores y el disparo neuronal, la modulación de los canales de potasio como subunidad reguladora, la alteración de la expresión génica inducida por psicoestimulantes, y el bloqueo de la depresión en avance. 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 tetrahidrofurano 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 dibenzopirrolidinoazepina, 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 describe 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-

ES 2 290 774 T3

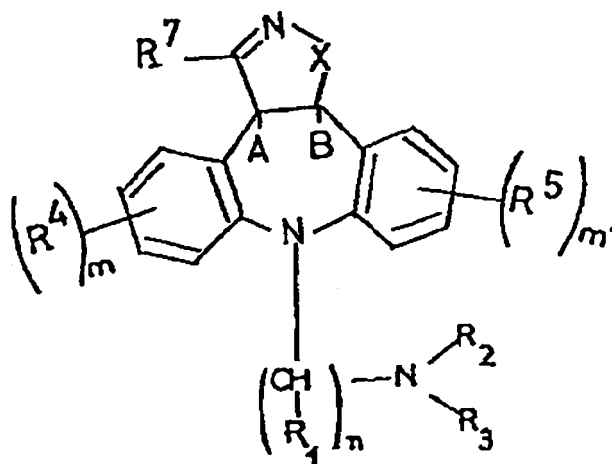
102). La molécula Org-5222 que contiene un anillo de pirrolidina condensado con un núcleo de oxepina se describe como un potencial ansiolítico y antipsicótico (Sperling, W., Demling, J., Drugs Today, 1997, 33, 95-102).

Además, se describen derivados de 1,3-diaza-dibenzo[*e,h*]azulenos con diferentes sustituyentes en la posición 2, por ejemplo, trifluorometilo, piridilo, naftilo, fenilo y fenilo sustituido, y sus sales, como una nueva clase de compuestos con acción antiinflamatoria (documentos US 3.711.489, US 3.781.294 y CA 967.573). Como sustancias con acción antiinflamatoria también se describen 1,3-diaza-dibenzo[*e,h*]azulenos con sustituyentes alquiltio en la posición 2 (documentos US 4.198.421, EP 372445, WO 91/18885).

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.

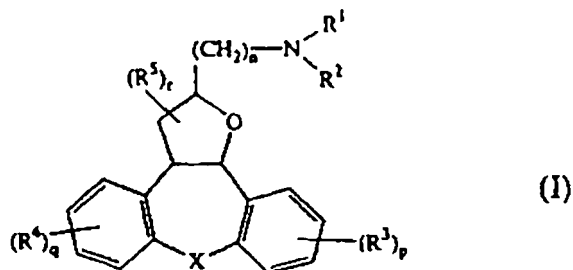
En la anterior publicación internacional WO 03/099823, se describen compuestos de la clase de los 1,3-diaza-dibenzo[*e,h*]azuleno, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, un proceso e intermedios para su preparación, así como sus efectos antiinflamatorios, en especial en la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la inhibición de la producción de interleuquina-1 (IL-1), junto con su acción analgésica.

El documento EP 0063525 describe compuestos tetracíclicos que corresponden a la fórmula general



en la que R_1 representa hidrógeno o alquilo inferior, n es un número entero de 1 a 5; R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o alquenilo inferior; R_3 representa hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo inferior o alquenilo inferior, o R_2 y R_3 juntos comprenden una cadena de alquileo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono opcionalmente interrumpida con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre y un radical $N-R_6$ (siendo R_6 hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior o aciloxialquilo inferior); R_4 y R_5 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilendioxi, hidroxilo, tio, alquiltio inferior, triclorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, amino, alquilamino inferior, arilamino, alquilaminosulfonilo inferior, morfolinosulfonilo, aminosulfonilo, ciano, nitro, carboxi, alquiloxicarbonilo, carbonamido, sulfonilo, sulfonilo, formilo, o acilo inferior; R_7 es alquilo inferior, fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con R_4 ; m y m' son independientemente entre sí de 1 a 3; A y B representan dos átomos de hidrógeno o un doble enlace entre dos átomos de carbono; X representa oxígeno o un grupo $N-R_8$ (siendo R_8 fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes o alquilo).

El documento WO 97/38991 describe un compuesto de fórmula



su forma de *N*-óxido, sal de adición farmacéuticamente aceptable o forma estereoquímicamente isómera, en la que:

ES 2 290 774 T3

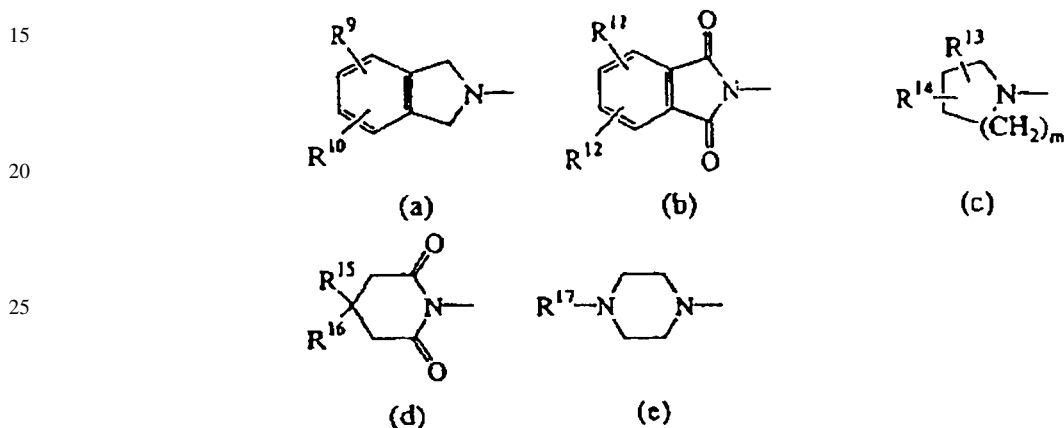
n es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

p es cero, 1, 2, 3 ó 4;

5 q es cero, 1, 2, 3 ó 4;

r es cero, 1, 2, 3, 4 ó 5;

10 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})carbonilo; halometilcarbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, (alquil C_{1-6})oxi, carboxilo, (alquil C_{1-6})carboniloxi, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo o arilo; o R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de morfolinilo o un radical de fórmula:



en la que: R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, halometilo, o alquilo C_{1-6} ;

m es cero, 1, 2 ó 3;

35 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo o arilcarbonilo; o

R^{15} y R^{16} tomados conjuntamente pueden formar un radical bivalente alcandiilo C_{4-5} ;

40 R^{17} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})carbonilo; halometilcarbonilo; (alquil C_{1-6})oxicarbonilo; arilo; di(aril)metilo; alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, (alquil C_{1-6})oxi, carboxilo, (alquil C_{1-6})carboniloxi, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo o arilo;

45 cada R^3 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, halometilo, halometoxi, carboxilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilamino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})oxi, (alquil C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo;

50 cada R^4 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, halometilo, halometoxi, carboxilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilamino, aminosulfonilo, mono- o di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})oxi, (alquil C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo;

cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-6} , ciano o halometilo;

X es CR^6R^7 , NR^8 , O, S, $S(=O)$ o $S(=O)_2$; en el que

55 R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halometilo, (alquil C_{1-6})oxi, o R^6 y R^7 tomados conjuntamente pueden formar metileno; mono- o di(ciano)metileno; un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un carbonilo;

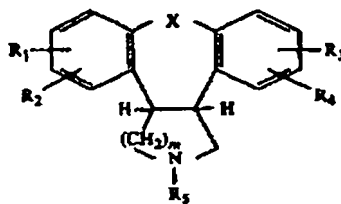
60 R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})carbonilo, arilcarbonilo, aril(alquil C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})sulfonilo, arilsulfonilo o aril(alquil C_{1-6})sulfonilo;

65 arilo es fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halogeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y halometilo;

con la condición de que el compuesto no es (\pm)-3,3a,8,12b-tetrahydro-N-metil-2H-dibenzo[3,4:6,7]-ciclohepta[1,2-b]furan-2-metanamina del ácido oxálico.

ES 2 290 774 T3

El documento US 4.145.434 describe un compuesto de fórmula



o su sal no tóxica farmacéuticamente aceptable u óxido de nitrógeno;

en la que:

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)tio, y trifluorometilo;

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono;

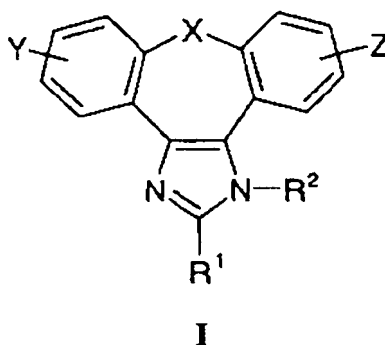
X representa oxígeno; y

m representa el número 1.

Los inventores han descubierto ahora, de forma sorprendente, que los compuestos de la clase de los 1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulenos, según se describen en la memoria descriptiva mencionada anteriormente, son eficaces en el tratamiento de enfermedades y trastornos del SNC. Los presentes compuestos se diferencian estructuralmente de los compuestos tetracíclicos conocidos en la técnica que actúan sobre el SNC por una estructura tetracíclica insaturada, puesto que contienen un anillo de imidazol como el cuarto anillo, mientras que los compuestos tetracíclicos conocidos en la técnica que actúan sobre el SNC (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 inventores, el uso de 1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulenos y de sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos descritos en la publicación internacional WO 03/099823 para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central provocados por trastornos del estado equilibrado neuroquímico no se ha descrito ni sugerido hasta la fecha.

La presente invención resuelve el problema de un tratamiento y prevención eficaz de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Por consiguiente, el objeto-materia de la presente invención es el uso de compuestos de la clase de los 1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulenos de fórmula general I



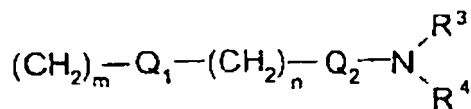
en la que

X significa CH₂ o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^a, en el que R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ (preferiblemente metilo o etilo), alcanoil C₁-C₃ (preferiblemente acetilo), (alcoxi C₁-C₇)carbonilo (preferiblemente metoxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo), (aril C₇-C₁₀)metoxycarbonilo (preferiblemente benciloxycarbonilo), aroilo C₇-C₁₀ (preferiblemente benzoilo), (aril C₇-C₁₀)alquilo (preferiblemente bencilo), (alquil C₃-C₇)sililo (preferiblemente trimetilsililo) y (alquil C₅-C₁₀)sililalcoxilalquilo (preferiblemente trimetilsililetoximetilo);

ES 2 290 774 T3

Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes conectados a cualquier átomo de carbono disponible seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquínilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanofilo 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;

R¹ significa CHO, CH=CHOCOCH₃, (CH₂)_mOH, en el que m representa un número entero de 1 a 3, o un sustituyente de fórmula II:



II

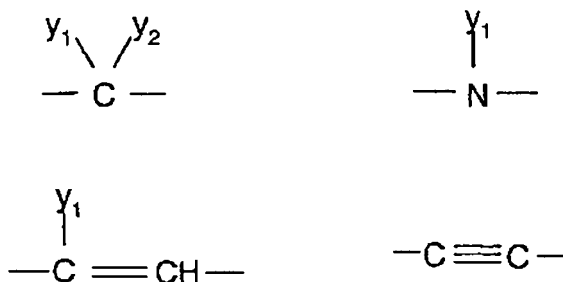
en la que

R³ y R⁴ simultánea o independientemente entre sí tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo que tiene el significado de un anillo aromático, así como de 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 átomos de carbono; o junto con N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo, en el que heterociclo se refiere a 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, y en el 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 el que heteroarilo se refiere a grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico con 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, y en el que dicho heteroarilo 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;

m tiene el significado de un número entero de 1 a 3;

n tiene el significado de un número entero de 0 a 3;

Q₁ y Q₂ independientemente entre sí tienen el significado de oxígeno, azufre, o un grupo:



en el que los sustituyentes

y₁ e y₂ independientemente entre sí tienen los significados de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, 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 y (alquil C₁-C₄)sulfinilo; o 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, 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 puede estar unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible a través de enlace directo o a través de un grupo alqueno C₁-C₄; hidroxilo; alcoxi C₁-C₄; alcanofilo 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;

ES 2 290 774 T3

R² significa hidrógeno, un alquilo C₁-C₇ o arilo opcionalmente sustituido, en los que un alquilo o arilo opcionalmente sustituido tienen el significado definido anteriormente, alcanofilo C₁-C₇, (alcoxi C₁-C₇)carbonilo, (aril C₇-C₁₀)alquiloxycarbonilo, arofilo C₇-C₁₀, (aril C₇-C₁₀)alquilo, (alquil C₃-C₇)sililo, C₆H₅CH₂CH₂ y CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, 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 de trastorno 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.

15 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).

20 El término “alquilo” se refiere a grupos alquilo con el significado de radicales de hidrocarburo que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o una combinación de radicales lineales y cíclicos, y ramificados y cíclicos. Los 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.

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

30 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 alquinos 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 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 arilos 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 a través de cualquier átomo de carbono disponible, o a través de un grupo alquileo C₁-C₄, tal como metileno o 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 C₁-C₄ 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 C₁-C₄ definido anteriormente. Los ejemplos más frecuentes son morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirazinilo o imidazolilo.

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

60 La expresión “grupo arofilo” se refiere a grupos acilo aromáticos, tales como benzofilo.

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 C₁-C₄ (preferiblemente metoxi o etoxi), tiol, (alquil C₁-C₄)tio (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).

ES 2 290 774 T3

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.

5 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 halógeno (preferiblemente cloro o flúor), alquilo C₁-C₄ (preferiblemente metilo, etilo o isopropilo), ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ (preferiblemente metoxi o etoxi), tiol, (alquil C₁-C₄)tio (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).

15 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), alcanoílo C₁-C₃ (preferiblemente formilo o acetilo), (alcoxi C₁-C₇)carbonilo (preferiblemente metoxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo), (aril C₇-C₁₀)alquiloxicarbonilo (preferiblemente benciloxicarbonilo), aroílo C₇-C₁₀ (preferiblemente benzoílo), (aril C₇-C₁₀)alquilo (preferiblemente bencilo), (alquil C₃-C₇)sililo (preferiblemente trimetilsililo) o (alquil C₅-C₁₀)sililalcoxialquilo (preferiblemente trimetilsililetoximetilo).

20 Cuando R³ y R⁴ 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.

25 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 al uso de dichos isómeros y sus mezclas, incluyendo los racematos.

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

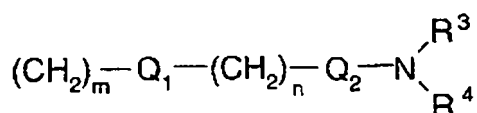
30 Siempre que se utilice en lo sucesivo en la presente, las expresiones “compuestos de fórmula I” o “compuestos de la presente invención” se pretende incluir también las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos.

35 En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que X representa O, S o NR^a, en el que R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo), alcanoílo C₁-C₃ (preferiblemente formilo o acetilo), aroílo C₇-C₁₀ (preferiblemente benzoílo) y (aril C₇-C₁₀)alquilo (preferiblemente bencilo).

40 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 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ (preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo), haloalquilo C₁-C₄ (preferiblemente trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ (preferiblemente metoxi), trifluorometoxi, alcanoílo C₁-C₄ (preferiblemente formilo o acetilo), amino, amino(alquilo C₁-C₄) (preferiblemente aminometilo), N-(alquil C₁-C₄)amino (preferiblemente N-metilo o N-etilo), N,N-di(alquil C₁-C₄)amino (preferiblemente dimetilamino o dietilamino), tiol, (alquil C₁-C₄)tio (preferiblemente metiltio), ciano y nitro.

50 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que R¹ tiene el significado de CHO, CH=CHOCOCH₃, (CH₂)_mOH, en el que m representa un número entero de 1 a 3;

o un sustituyente representado por la fórmula II:



II

en la que

65 R³ y R⁴ simultánea o independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, en el que arilo tiene el significado descrito anteriormente; o junto con N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo y piperazin-1-ilo;

ES 2 290 774 T3

m tiene el significado de un número entero de 1 a 3;

n tiene el significado de un número entero de 0 a 3;

5 Q₁ y Q₂ independientemente entre sí tienen el significado de oxígeno o un grupo CH₂.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en los que R² tiene el significado de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido en el que un alquilo opcionalmente sustituido tiene el significado definido anteriormente, alcanoilo C₁-C₇, aroilo C₇-C₁₀, (aril C₇-C₁₀)alquilo, C₆H₅CH₂CH₂ y CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃.

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

- 15 1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
1-fenetil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
20 1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
25 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
30 5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;
35 éster metílico del ácido 3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)acrílico;
(1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;
(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;
40 (1-fenetil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;
(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;
45 [1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
50 [11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
55 [11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;
3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)propan-1-ol;
dimetil-[2-(1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;
60 dimetil-[3-(1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]amina;
dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;
65 dimetil-[3-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]amina;
dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;

ES 2 290 774 T3

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

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

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

dimetil-{2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}amina;

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

dimetil-{3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulenilmetoxi]propil}amina;

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

15 3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propilamina;

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

20 dimetil-{2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}amina;

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

dimetil-{3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}amina;

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

{3-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;

30 {3-(5-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil}dimetilamina;

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

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

35 {2-[11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}dimetilamina;

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

40 {3-[11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;

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

{2-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}dimetilamina;

45 [2-(5-cloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]dimetilamina;

{3-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;

[3-(5-cloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]dimetilamina; y

50 dimetil-{3-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)propoxi]propil}amina.

55 En general, los compuestos de la clase del 1,3-diaza-dibenzo[e,h]azuleno, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos representados por la fórmula I pueden prepararse mediante los procesos indicados en la publicación internacional WO 03/099823.

60 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.

65 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una significativa afinidad de unión y que tienen un alto grado de selectividad por los receptores de serotonina, en especial por el receptor 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, así como por el receptor σ 1.

Los compuestos de fórmula I, o su sal o solvato muestran afinidad de unión por los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} en la concentración expresada como un valor IC₅₀ menor que 1 μ M y tienen un valor de K_i menor que 1 μ M.

ES 2 290 774 T3

En especial, los compuestos de fórmula I, o su sal o solvato muestran afinidad de unión por el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en la concentración expresada como un valor IC₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de K_i menor que aproximadamente 100 nM.

- 5 En especial, los compuestos de fórmula I, o su sal o solvato muestran afinidad de unión por el receptor de serotonina 5-HT_{2C} en la concentración expresada como un valor IC₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de K_i menor que aproximadamente 100 nM.

10 Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una significativa afinidad de unión al receptor σ 1.

Los compuestos de fórmula I, o su sal o solvato muestran afinidad de unión por el receptor σ 1 en la concentración expresada como un valor IC₅₀ menor que 1 μ M y tienen un valor de K_i menor que 1 μ M.

- 15 En especial, los compuestos de fórmula I, o su sal o solvato muestran afinidad de unión por el receptor σ 1 en la concentración expresada como un valor IC₅₀ menor que aproximadamente 200 nM y tienen un valor de K_i menor que aproximadamente 100 nM.

20 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.

25 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 por el receptor σ 1 y los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

30 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.

35 De forma similar, estos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento y/o prevención de daños en el SNC provocados por traumatismos, accidentes cerebrovasculares, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cardiovasculares, tales como alta presión sanguínea, trombosis, infarto y enfermedades similares, así como en trastornos gastrointestinales.

40 La dosis eficaz de la sustancia activa de la presente invención y de su sal farmacéuticamente aceptable o solvato 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 su sal farmacéuticamente aceptable o solvato. 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.

45 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).

50 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, pero no se limitan a sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, 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 alcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico.
55 Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen sales napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencensulfonato, toluensulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metansulfonato, 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; 66: 1).

60 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 de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero en lo demás son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

ES 2 290 774 T3

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, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de dichos compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de una 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas según la invención se refieren a las sales del ácido bromhídrico, clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, fumárico, tartático, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, bencensulfónico, oxálico, p-toluensulfónico, 2-naftalensulfónico y 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 expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en relación a las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas 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, 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 vehículos o disolventes farmacéuticamente aceptables.

El término "vehículo" aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o portador con el que se administra un compuesto activo. Estos 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 soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Sin embargo, puesto que la memantina es muy soluble, 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 los vehículos adecuados para la liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o de todos los ingredientes activos a lo largo de 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 habituales son sustancias inertes, tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, manitol y similares, y las sustancias auxiliares orales líquidas habituales incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Todas las sustancias auxiliares pueden mezclarse opcionalmente con disgregantes, diluyentes, agentes de granulación, agentes humectantes, ligantes y similares utilizando métodos convencionales. Las formas parenterales pueden fabricarse utilizando agua o algún otro vehículo estéril. Cuando para la fabricación de formulaciones orales se emplean algunos de los vehículos líquidos habituales, por ejemplo, agua, glicol, aceites, alcoholes y similares, pueden estar en 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 emplea un vehículo sólido, tal como almidón, azúcar, caolín, agentes humectantes, ligantes, disgregantes y similares, 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 estos 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 entiendo 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 estabilidad de los presentes compuestos, en formulaciones farmacéuticas pueden utilizarse α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en especial ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, es decir, 2-hidroxiopropil- β -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 incluye:

- (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 régimen de administración pueden ajustarse dependiendo de la edad, sexo, condición física, así como el 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_{2A} (Bonhaus, D.W., Br. J. Pharmacol., 1995, 115:622; Saucier C., J. Neurochem., 1997, 68:1998) y receptores 5-HT_{2C} (Wolf W.A., J. Neurochem., 1997, 69:1449), un 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 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 metaclofenilpiperazina (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 por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}

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_{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 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_{2A} fue [³H]-quetanserina, y el tejido utilizado fue corteza humana o receptor 5-HT_{2A} recombinante expresado en células CHO-K1.

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

ES 2 290 774 T3

Los compuestos que muestran una IC_{50} y K_i en concentraciones menores que $1 \mu M$, se consideraron activos.

Compuestos: la dimetil-{3-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)fenoxi]propil}amina, la [3-(11-cloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]dimetilamina, el 11-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azuleno y la dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina mostraron afinidad de unión por los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} expresada como un valor de IC_{50} menor que 200 nM y un valor de K_i menor que 100 nM.

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

10

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 estreptomycinina 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 σ en la línea de células Jurkat se utilizó en primer lugar [³H]haloperidol como ligando. El haloperidol es un ligando de alta afinidad por los receptores σ de tipo 1 y de tipo 2. Los ensayos de unión se realizaron utilizando membranas de células Jurkat en presencia de [³H]haloperidol (10 nM) por sí solo para determinar la unión total, y en presencia de [³H]haloperidol (10 nM) y haloperidol sin marcar (10 μM) para determinar la unión no específica.

15

20

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.

25

Los compuestos que muestran una IC_{50} y K_i en concentraciones menores que $1 \mu M$ se consideraron activos.

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

30

Ensayo de la natación forzada en ratones

Ratones CD1 macho de peso 20-25 g se utilizaron para el experimento. Grupos de 10 animales se trataron con los compuestos de ensayo, imipramina (control positivo) o el vehículo (control 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.

35

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 que en una dosis de 10 mg/kg redujeron la movilidad de los animales en 30% y más en el grupo control se consideraron activos.

45

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 (control positivo) o el vehículo (control 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.

50

55

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.

60

Los compuestos que en una dosis de 10 mg/kg redujeron la inmovilidad de los animales en 40% y más en el grupo control se consideraron activos.

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

65

ES 2 290 774 T3

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 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 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.

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

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 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 tiene las dimensiones de 80 x 65 x 35 cm, que en una pared tiene una abertura con un diámetro de 10 cm, mediante el cual se conecta a un compartimento no iluminado que tienen las dimensiones de 25 x 21 x 21 cm, y la abertura 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) 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 en la que el efecto inducido por m-CPP se reduce en 40% y más.

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

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). Se observó un estado de excepcional agitación y de comportamiento normal durante 60 minutos en el ensayo de apomorfina, después convulsiones clónicas bilaterales (en los dos lados) 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.

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

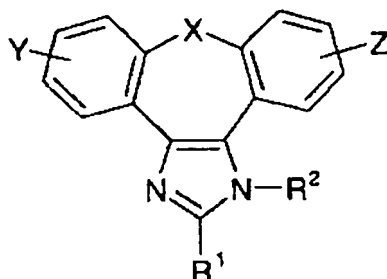
Los compuestos en los que una dosis de 10 mg/kg redujo el periodo de duración de los efectos observados (movilidad) en 40% frente a un grupo control se consideraron activos en los ensayos *in vivo*.

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

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

REIVINDICACIONES

1. El uso de los compuestos de fórmula general I



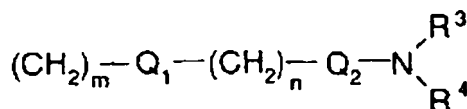
I

20 en la que

X significa CH₂ o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂ y NR^a, en el que R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcanofilo C₁-C₃, (alcoxi C₁-C₇)carbonilo, (aril C₇-C₁₀)metoxicarbonilo, aroflo C₇-C₁₀, (aril C₇-C₁₀)alquilo, (alquil C₃-C₇)sililo y (alquil C₅-C₁₀)sililalcoxialquilo;

Y y Z independientemente entre sí significan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes conectados a cualquier átomo de carbono disponible seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanofilo 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;

R¹ significa CHO, CH=CHOCOCH₃, (CH₂)_mOH, en el que m representa un número entero de 1 a 3, o un sustituyente de fórmula II:



II

en la que

R³ y R⁴ simultánea o independientemente entre sí tienen el significado de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo que tiene el significado de un anillo aromático, así como de 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 átomos de carbono; o junto con N tienen el significado de heterociclo o heteroarilo, en el que heterociclo se refiere a 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, y en el 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 el que heteroarilo se refiere a grupos aromáticos y parcialmente aromáticos de un anillo monocíclico o bicíclico con 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, y en el que dicho heteroarilo 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;

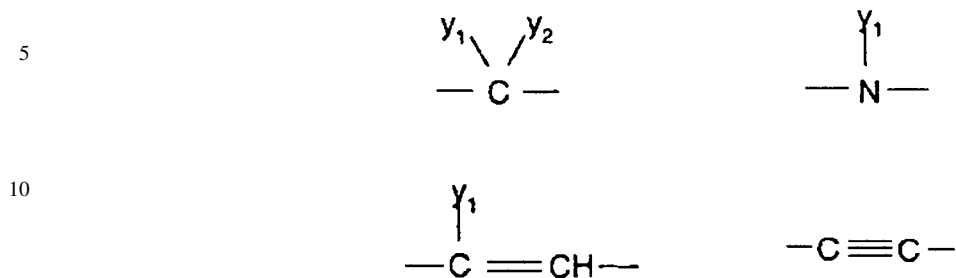
m tiene el significado de un número entero de 1 a 3;

n tiene el significado de un número entero de 0 a 3;

65

ES 2 290 774 T3

Q₁ y Q₂ independientemente entre sí tienen el significado de oxígeno, azufre, o un grupo:



15 en el que los sustituyentes

y_1 e y_2 independientemente entre sí tienen los significados de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, 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, sulfínilo y (alquil C₁-C₄)sulfínilo; o 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, 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, sulfínilo, (alquil C₁-C₄)sulfínilo, y puede estar unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de carbono disponible a través de enlace directo o a través de un grupo alquileo C₁-C₄; hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alcanofilo C₁-C₄, tiol, (alquil C₁-C₄)tio, sulfonilo, (alquil C₁-C₄) sulfonilo, sulfínilo, (alquil C₁-C₄)sulfínilo, ciano, nitro, o juntos forman un grupo carbonilo o imino;

30 R^2 significa hidrógeno, un alquilo C₁-C₇ o arilo opcionalmente sustituido, en los que un alquilo o arilo opcionalmente sustituido tienen el significado definido anteriormente, alcanofilo C₁-C₇, (alcoxi C₁-C₇)carbonilo, (aril C₇-C₁₀)alquiloxycarbonilo, arofilo C₇-C₁₀, (aril C₇-C₁₀)alquilo, (alquil C₃-C₇)sililo, C₆H₅CH₂CH₂ y CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃;

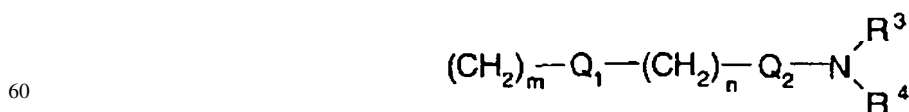
35 y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, para la fabricación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, en el que dichas enfermedades y trastornos se seleccionan del grupo que consiste en ansiedad, depresión y depresión modesta, trastornos bipolares, trastornos del sueño, trastornos sexuales, psicosis, psicosis de trastorno 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.

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 de trastorno límite, y esquizofrenia.

45 3. El uso según la reivindicación 1, en el que X representa O, S o NR^a, en el que R^a es hidrógeno o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, alcanofilo C₁-C₃, arofilo C₇-C₁₀, y (aril C₇-C₁₀)alquilo.

50 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 conectados a cualquier átomo de carbono disponible seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, alcanofilo C₁-C₄, amino, amino(alquilo C₁-C₄), *N*-(alquil C₁-C₄)amino, *N,N*-di(alquil C₁-C₄)amino, tiol, (alquil C₁-C₄)tio, ciano y nitro.

55 5. El uso según las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que R¹ tiene el significado de CHO, CH=CHOCOCH₃, (CH₂)_mOH, en el que m representa un número entero de 1 a 3; o un sustituyente representado por la fórmula II:



II

65 en la que

ES 2 290 774 T3

R³ y R⁴ simultánea o independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, en el que arilo tiene el significado definido anteriormente, o junto con N tiene el significado de heterociclo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, imidazol-1-ilo y piperazin-1-ilo;

5 m tiene el significado de un número entero de 1 a 3;

n tiene el significado de un número entero de 0 a 3;

Q₁ y Q₂ independientemente entre sí tienen el significado de oxígeno o un grupo CH₂.

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

1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

15 1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

1-fenil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

20 1-fenil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

25 5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

30 5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-carbaldehído;

éster metílico del ácido 3-(1-fenil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)acrílico;

35 (1-metil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;

(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;

40 (1-fenil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;

(1-fenil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)metanol;

[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

45 [1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

50 [11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

[11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]metanol;

55 3-(1-fenil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)propan-1-ol;

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

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

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

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

65 dimetil-[2-(1-fenil-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;

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

ES 2 290 774 T3

dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;
dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]amina;
5 dimetil-{2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}amina;
dimetil-[2-(1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;
dimetil-{3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}amina;
10 dimetil-[3-(1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]amina;
3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propilamina;
15 3-(1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propilamina;
dimetil-{2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}amina;
dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]amina;
20 dimetil-{3-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}amina;
dimetil-[3-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]amina;
25 {3-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;
[3-(5-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]dimetilamina;
3-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propilamina;
30 3-(5-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propilamina;
{2-[11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}dimetilamina;
35 [2-(11-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]dimetilamina;
{3-[11-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;
[3-(11-cloro-1H-8-oxa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]dimetilamina;
40 {2-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]etil}dimetilamina;
[2-(5-cloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)etil]dimetilamina;
45 {3-[5-cloro-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi]propil}dimetilamina;
[3-(5-cloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]dimetilamina; y
dimetil-{3-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoxi)propil]propil}amina.
50

55

60

65