



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 976**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03779945 .9**

86 Fecha de presentación : **17.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1569930**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Derivados indólicos y su uso como ligandos de 5-HT.**

30 Prioridad: **10.12.2002 EP 02027483**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2007**

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Hölezmann, Günter;**  
**Crassier, Helene;**  
**Böttcher, Henning;**  
**Heinrich, Timo;**  
**Schiemann, Kai;**  
**Leibrock, Joachim;**  
**Van Amsterdam, Christoph;**  
**Bartoszyk, Gerd y**  
**Seyfried, Christoph**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 279 976 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).

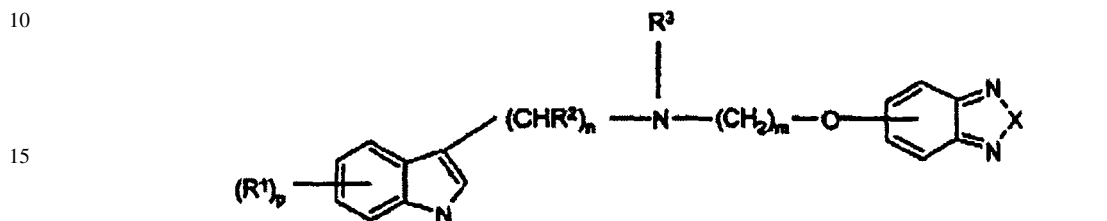
# ES 2 279 976 T3

## DESCRIPCIÓN

Derivados indólicos y su uso como ligandos de 5-HT.

5 La invención se refiere a derivados indólicos, a su preparación y a su uso como productos farmacéuticos.

Los derivados indólicos de acuerdo con la invención pueden ser representados por la fórmula general I



20 en donde

R<sup>1</sup> es H, OH, OA, CN Hal, COR o CH<sub>2</sub>R,

25 R es OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA o NA<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H o A,

A es un grupo alquilo con 1-10 átomos,

30 X es O o S,

Hal es F, Cl, Br o I,

35 n es 2-6,

m es 1-4,

40 p es 0, 1, 2, 3 o 4

y sus sales y solvatos, enantiómeros, racematos y otras mezclas de enantiómeros.

La presente invención es una invención de selección debido a que otros derivados indólicos han sido dados a conocer en WO 94/24127, WO 90/05721 o JP 05043544.

45 El objeto de la invención consiste en preparar medicamentos disponibles, en particular productos psicofarmacéuticos. Un objeto preferido de la invención consiste en preparar compuestos disponibles que se unen específicamente a un solo tipo de receptores 5-HT tales como 5HT<sub>1A/1D/2A/2C</sub>.

50 Los compuestos de esta invención también inhiben la reabsorción de serotonina, resultan particularmente adecuados como fármacos antidepresivos y ansiolíticos. Igualmente, muestran características agonistas y antagonistas de serotonina. Los compuestos compiten con ligandos de serotonina que se unen a receptores del hipocampo (Cossery *et al.*, European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155) e inhiben la reabsorción de serotonina sinaptosómica (Sherman *et al.*, Life Sci. 23 (1978), 1863-1870). El sistema de ensayo *ex vivo* utiliza la inhibición de la reabsorción de serotonina debido a reabsorción competitiva o sinaptosómica (Wong *et al.*, Neuropsychopharmacol. 8 (1993) y al antagonismo de p-cloranfetamina (Fuller *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119). La afinidad por 5-HT<sub>1D</sub> es detectable por medio del método de Pauwels y Palmier descrito en Neuropharmacology, 33, 67 (1994).

60 Este objeto se consigue a través de los compuestos de fórmula general I y a través de sus sales y solvatos tolerables (véase anteriormente).

Se ha comprobado que los compuestos de fórmula I y sus sales presentan propiedades farmacológicas muy valiosas junto con una buena tolerabilidad. Los mismos actúan especialmente como ligandos del receptor 5-HT en el sistema nervioso central. En particular, tienen una alta afinidad por receptores del tipo 5-HT<sub>1A</sub>.

65 Los compuestos de fórmula I son en particular preferentemente de manera simultánea agonistas del receptor 5-HT. Se prefieren los compuestos que se unen a un solo tipo de receptor 5-HT, por ejemplo, los compuestos que se unen

## ES 2 279 976 T3

solo a 5-HT<sub>1A</sub> pero no a 5-HT<sub>1D/2A/2C</sub> o que se unen solo a 5-HT<sub>1D</sub> pero no a 5-HT<sub>1A/2A/2C</sub> o que se unen solo a 5-HT<sub>2A</sub> pero no a 5-HT<sub>1A/1D/2C</sub> o que se unen solo a 5-HT<sub>2C</sub> pero no a 5-HT<sub>1A/1D/2A</sub>.

Las propiedades de unión de los compuestos de fórmula I se pueden determinar mediante el ensayo conocido de unión a 5-HT<sub>1A</sub> (serotonina) (5-HT<sub>1A</sub> (serotonin) binding test: Matzen *et al.*, J. Med. Chem., 43, 1149-1157 (2000) en particular página 1156 con referencia a Eur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987).

Para la detección *in vitro* de la afinidad por receptores 5-HT<sub>2A</sub>, es posible utilizar, por ejemplo, el siguiente ensayo (ejemplo A1). Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> son expuestos a [<sup>3</sup>H]ketanserina (una sustancia conocida por su afinidad por el receptor) y al compuesto del ensayo. La disminución de la afinidad de [<sup>3</sup>H]ketanserina por el receptor es un signo de la afinidad de la sustancia de ensayo por el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. La detección se efectúa de manera análoga a la descripción de J.E. Leysen *et al.*, Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 o también a la descrita, por ejemplo, en EP 0320983.

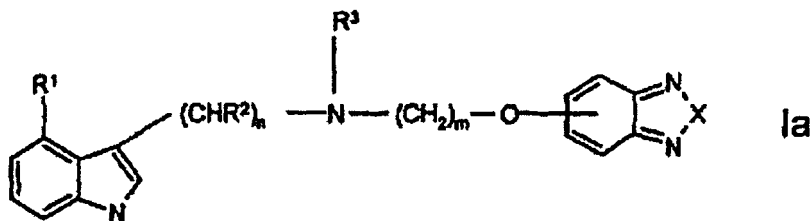
La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención como antagonistas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> se puede medir *in vitro* de manera análoga a la descrita por W. Feniuk *et al.*, Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, en: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p. 110. De este modo, la contracción de la arteria del rabo de la rata, causada por 5-hidroxitriptamina, es mediada por receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Para el sistema de ensayo, anillos de los vasos, preparados a partir de la arteria ventral del rabo de la rata, se someten a perfusión en un baño de órganos, con una solución saturada con oxígeno. Mediante la introducción de concentraciones cada vez mayores de 5-hidroxitriptamina en la solución, se obtiene una respuesta a la concentración acumulativa de 5-HT. Se añade entonces el compuesto de ensayo al baño de órganos en concentraciones adecuadas y se mide una segunda curva de concentración para 5-HT. La concentración del compuesto de ensayo tras el cambio de la curva de concentración inducida por 5-HT a concentraciones de 5-HT más elevadas, es una medida de la propiedad antagonista *in vitro* del receptor 5-HT<sub>2A</sub>.

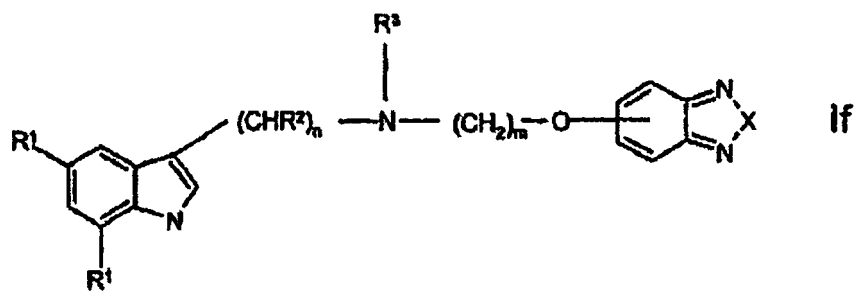
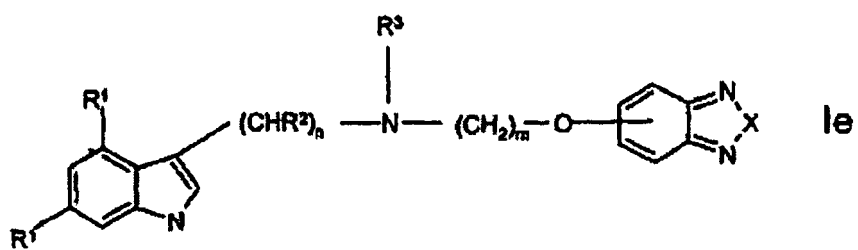
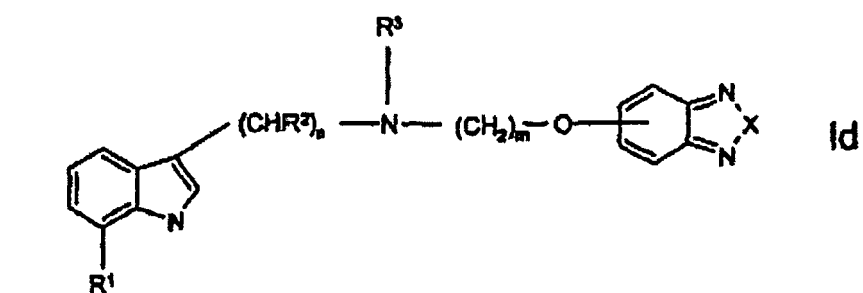
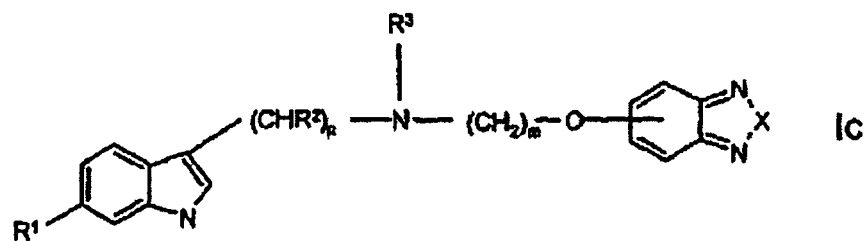
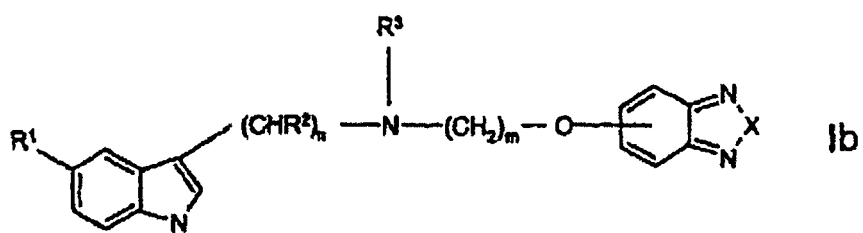
La propiedad antagonista de 5-HT<sub>2A</sub> se puede determinar *in vivo* de manera análoga a la descrita por M.D. Serdar *et al.*, Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el control y tratamiento de enfermedades que están asociadas con el sistema neurotransmisor de serotonina y en donde están implicados receptores de serotonina de alta afinidad (receptores 5-HT<sub>1A</sub>). La indicación sumamente importante para la administración del compuesto de fórmula general I reside en las psicosis de cualquier tipo, en particular también los trastornos mentales del tipo de la esquizofrenia. Además, los compuestos pueden también utilizarse para la reducción de trastornos funcionales cognitivos, es decir, para mejorar la capacidad de aprendizaje y la memoria. Los compuestos de fórmula general I son también adecuados para el control de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Las sustancias de fórmula general I de acuerdo con la invención son además adecuadas para la profilaxis y control de infartos cerebrales (apoplejía cerebral), tales como embolia cerebral e isquemia cerebral. Las sustancias son también adecuadas para el tratamiento de trastornos tales como estados patológicos de ansiedad, superexcitación, hiperactividad y trastornos de la atención en niños y adolescentes, trastornos del desarrollo de arraigo profundo y trastornos del comportamiento social con retardo mental, depresión, trastornos compulsivos en el sentido más estricto (OCD) y más amplio (OCSD), ciertos trastornos de la función sexual, trastornos del sueño y trastornos en el comer, y también síntomas psiquiátricos en el contexto de la demencia senil y demencia del tipo Alzheimer, es decir, enfermedades del sistema nervioso central en el sentido más amplio.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales y solvatos tolerables pueden utilizarse así como ingredientes farmacéuticos activos en medicamentos tales como ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos y/o antihipertensivos.

A es preferentemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde de 1 a 7 átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por fluor. A puede estar ramificado o sin ramificar y preferentemente es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y también petilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2- trimetilpropilo. En particular, preferentemente, A es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo o terc-butilo. También se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son simultáneamente H y los compuestos de fórmula I en donde R<sup>1</sup> es alquilo y R<sup>2</sup> es H. La fórmula general I tiene preferentemente uno o más de los siguientes significados Ia a If:



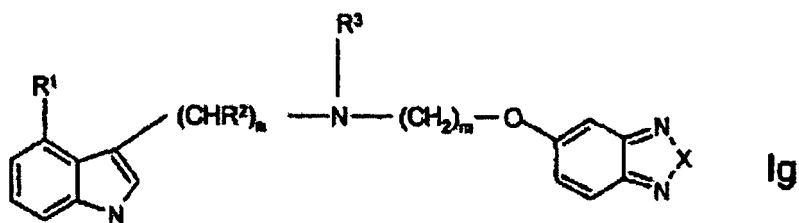


60

65

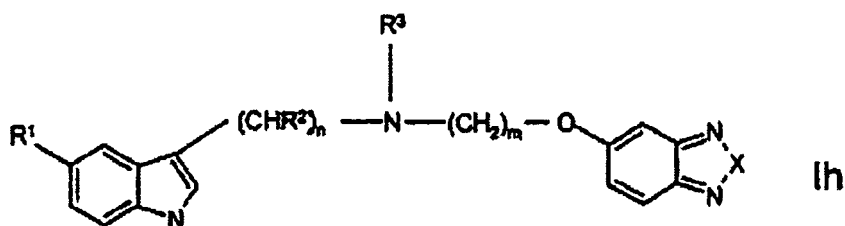
En donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, X, n y m tienen los significados indicados anteriormente.

5



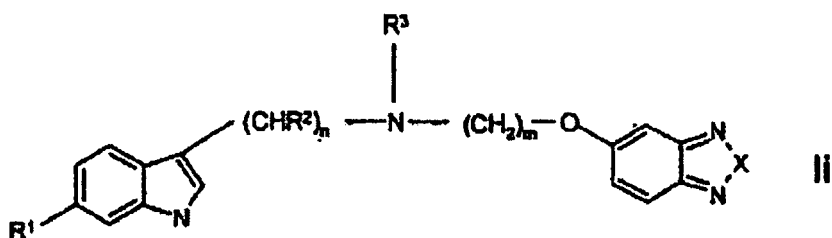
10

15



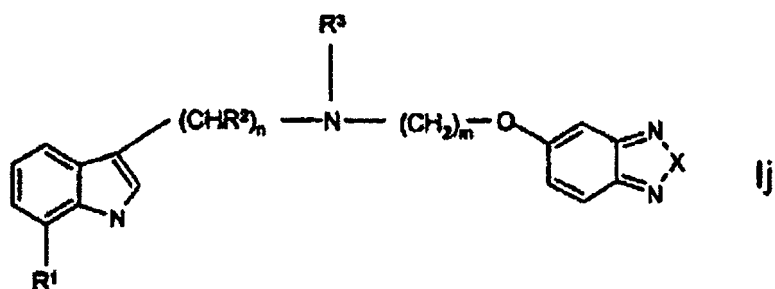
20

25



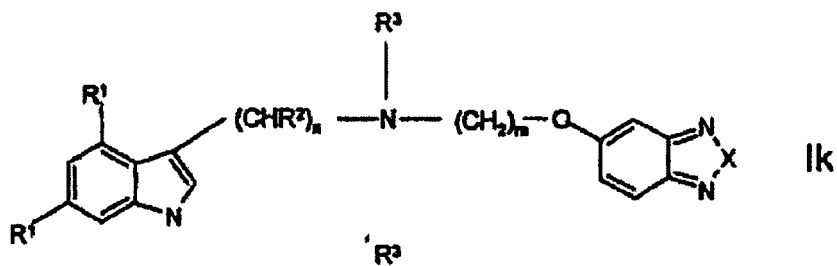
30

35



40

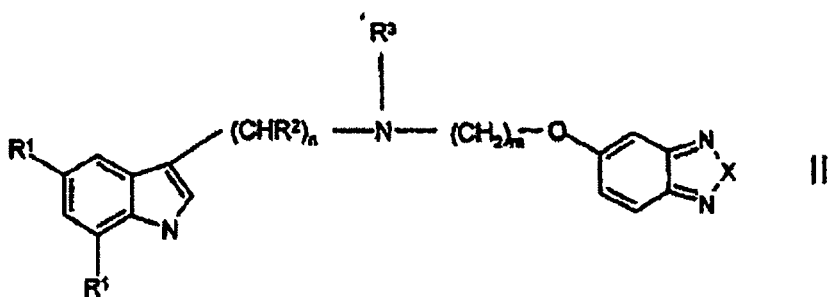
45



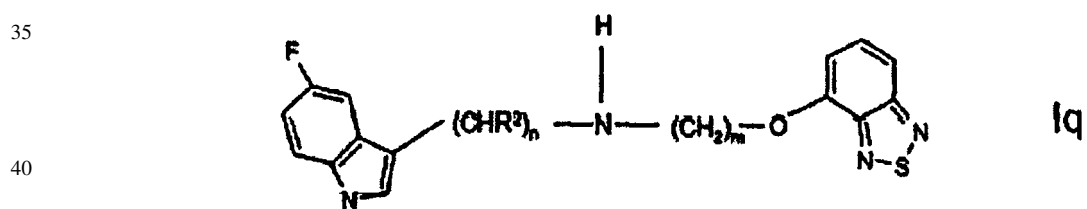
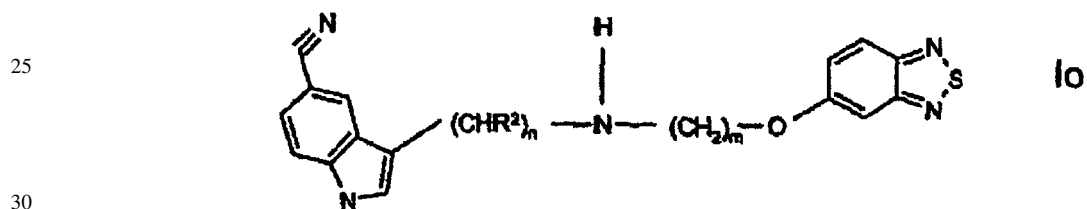
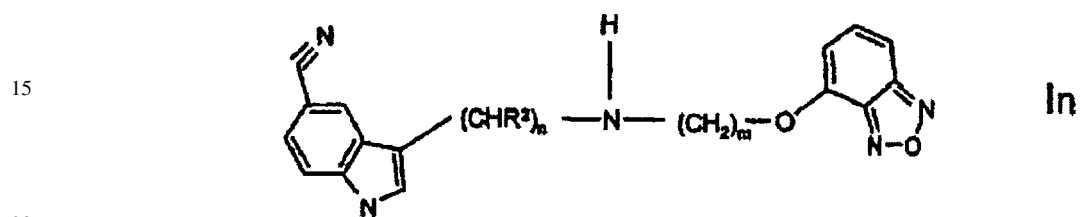
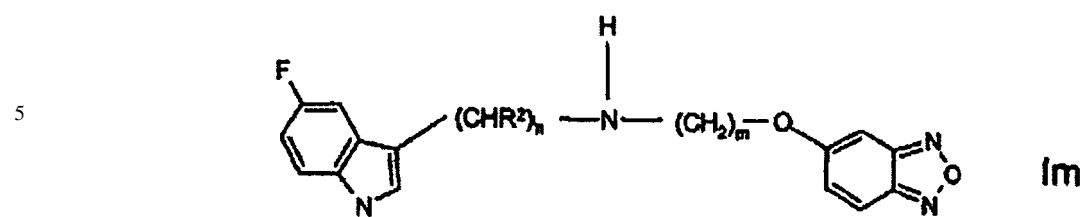
50

55

60



65



45 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados anteriormente;

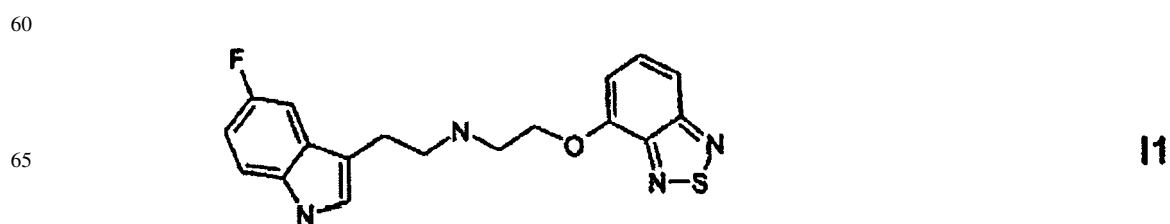
Hal es F, Cl, Br o I, en donde se prefieren F y Cl, en particular F;

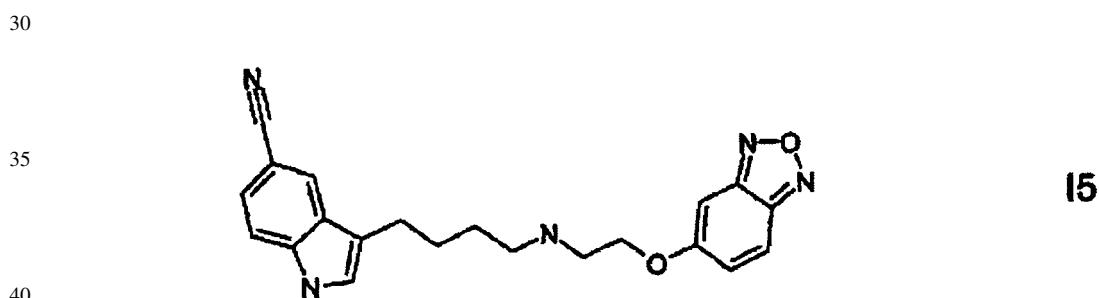
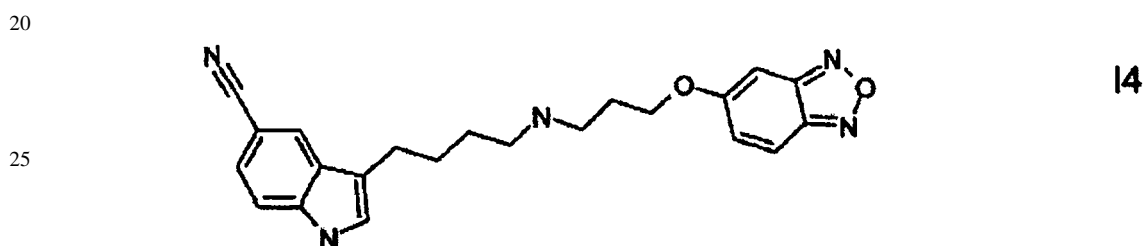
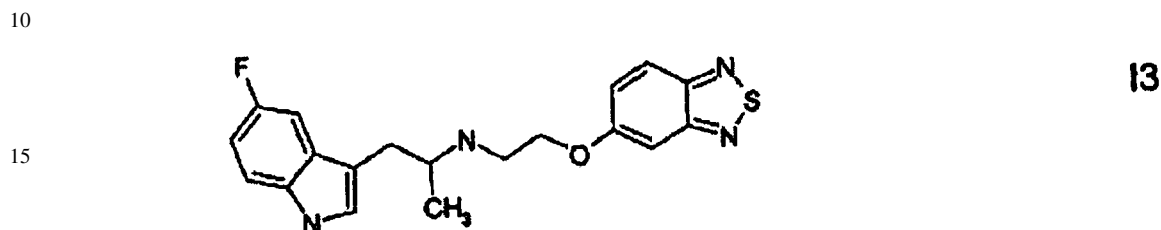
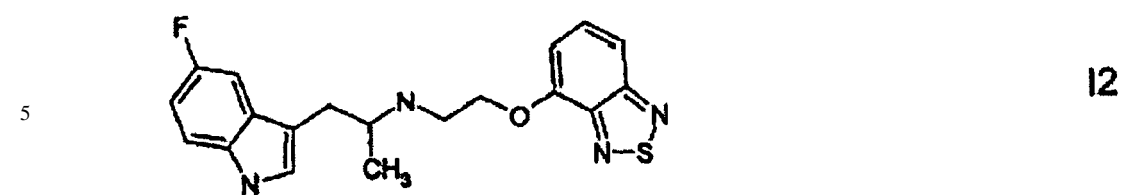
n es preferentemente 2, 3, 4, 5, 6, en donde se prefiere particularmente que n sea igual a 3;

50 m es preferentemente 1, 2, 3 o 4 y en especial 2.

55 Los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y A pueden asumir, independientemente entre sí, uno de los significados antes mencionados. Los compuestos de fórmula general I son así los más fuertemente preferidos en su totalidad, la mayoría de sus sustituyentes tienen los significados preferidos y la mayor parte de estos significados son los preferidos.

Resultan particularmente preferidos los compuestos seleccionados del siguiente grupo de compuestos Ia a Iq y I1 a I5:





y sus sales y solvatos.

Si los compuestos de fórmula general I son ópticamente activos, la fórmula I incluye cualesquiera antípodos ópticos aislados así como las correspondientes mezclas opcionalmente racémicas en cualquier composición concebible.

Un compuesto de fórmula general I se puede convertir en la correspondiente sal (es decir, sal de adición de ácido) empleando un ácido. Para esta reacción resultan adecuados los ácidos que proporcionan las sales tolerables (es decir, biocompatibles y adecuadamente biodisponibles). De este modo, es posible usar ácidos inorgánicos tal como ácido sulfúrico o ácidos hidrohálidos tales como ácido clorhídrico, ácido brómico, o ácidos fosfóricos tal como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfámico, ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, ácidos sulfónicos o derivados de ácido sulfúrico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido naftaleno monosulfónico y ácido naftalenodisulfónico y éster de laurilo de ácido sulfúrico, con el fin de obtener la correspondiente sal de adición de ácido.

Si se desea, las correspondientes bases libres de fórmula general I se pueden liberar por tratamiento de sus sales con bases fuertes tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato sódico o potásico, siempre que no estén presentes otros grupos ácido en la molécula. En los casos que se acaban de mencionar, en donde los compuestos de fórmula general I portan grupos ácido libres, la formación de sales se puede conseguir también por tratamiento con bases fuertes. Bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

## ES 2 279 976 T3

Los solvatos de los compuestos de fórmula general I han de ser entendidos como representando aductos de moléculas disolventes químicamente “inertes” a los compuestos de fórmula I que se forman teniendo en cuenta su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- y dihidratos o compuestos de adición con alcoholes tal como metanol o etanol.

Es sabido que los productos farmacéuticos se pueden convertir por vía sintética a derivados (por ejemplo a derivados alquílicos o acrílicos, a derivados de azúcares u oligopéptidos y otros) los cuales se convierten de nuevo a los compuestos activos de fórmula general I en el cuerpo metabólicamente mediante enzimas extracelulares o intracelulares. La invención también se refiere a dichos “derivados profármacos” de los compuestos de fórmula general I.

Otro objeto de la invención consiste en el uso de un compuesto de fórmula general I o de una de sus sales o solvatos tolerables en la producción de un medicamento que es adecuado para el tratamiento y/o control de trastornos en seres humanos o animales, en particular de trastornos del sistema nervioso central, tales como estados de estrés patológico, depresión y/o psicosis, para la reducción de efectos secundarios durante el tratamiento de una alta presión sanguínea (por ejemplo, con  $\alpha$ -metildopa), para el tratamiento de trastornos endocrinológicos y/o ginecológicos, por ejemplo para el tratamiento de acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome post-menstrual y lactación indeseada en la pubertad y para la profilaxis y terapia de trastornos cerebrales (por ejemplo, de migraña), en particular en pacientes geriátricos, de manera similar a los alcaloides ergot específicos, y para el control y profilaxis de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tal como embolia cerebral e isquemia cerebral. Además, los preparados farmacéuticos y medicamentos que contienen un compuesto de fórmula general I son adecuados para mejorar la capacidad funcional cognitiva y para el tratamiento de síndromes de la enfermedad de Alzheimer. En particular, dichos medicamentos son adecuados para el tratamiento de trastornos mentales del tipo de la esquizofrenia y para el control de estados de ansiedad psicótica. El término “tratamiento” en el contexto de la invención incluye la profilaxis y terapia de enfermedades en seres humanos o en animales.

Las sustancias de fórmula general I se administran normalmente de manera análoga a los preparados farmacéuticos conocidos, comercialmente obtenibles (por ejemplo, de bromocriptina y dihidroergocovina), preferentemente en dosis comprendidas entre 0,2 mg y 500 mg, en particular entre 0,2 y 1,5 mg por unidad de dosificación. La unidad de dosificación diaria está comprendida entre 0,00<sup>o</sup> y 10 mg por kg de peso corporal. Las dosis bajas (comprendidas entre 0,2 y 1 mg por unidad de dosificación, 0,001 a 0,005 mg por kg de peso corporal) son particularmente adecuadas en preparados farmacéuticos para el tratamiento de la migraña. Para otras indicaciones se prefiere una dosis comprendida entre 10 y 50 mg por unidad de dosificación. Sin embargo, la dosis a administrar depende de un gran número de factores, por ejemplo de la eficacia del correspondiente componente, de la edad, del peso corporal y del estado general del paciente.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y a sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como compuestos farmacéuticos activos y/o a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de fórmula I.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y a sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para la producción de un medicamento. Este medicamento es de utilidad en el tratamiento de enfermedades que pueden verse influenciadas por la unión del compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables a los receptores 5-HT.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y a sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como agonistas de 5-HT<sub>1A</sub> y como inhibidores de la reabsorción de serotonina.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula I y a sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para su uso en el control de enfermedades.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico, que comprende la conversión de un compuesto de fórmula general I o de una de sus sales o solvatos tolerables a una forma de dosificación adecuada, junto con un vehículo apropiado. Los compuestos de fórmula general I se pueden poner en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un vehículo o excipiente, si resulta adecuado en combinación con otro ingrediente activo.

Además, el objeto de la invención consiste en el uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables, enantiómeros o racematos, en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular de trastornos mentales del tipo de la esquizofrenia y para el control de estados de ansiedad psicótica.

Los vehículos adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas que resultan apropiadas para administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral o tópica y que no reaccionan con las sustancias de fórmula general I de acuerdo con la invención. Ejemplos de dichos vehículos son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa y almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina en bruto. Para administración parenteral se emplean en particular comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios. Para administración parenteral se emplean soluciones, preferentemente soluciones oleosas o acuosas,

## ES 2 279 976 T3

tales como suspensiones, emulsiones o alternativamente implantes. En el caso de aplicación externa, se emplean ungüentos, cremas o polvos. Los compuestos de fórmula general I pueden ser también liofilizados y los liofilizados resultantes pueden ser procesados para proporcionar preparados inyectables.

5 La invención se refiere además a medicamentos que contienen al menos un compuesto de fórmula general I o una de sus sales o solvatos tolerables y, si resulta adecuado, otros ingredientes tales como vehículos, excipientes, etc. Estos preparados se pueden emplear como medicamentos para el tratamiento de enfermedades en seres humanos o en animales.

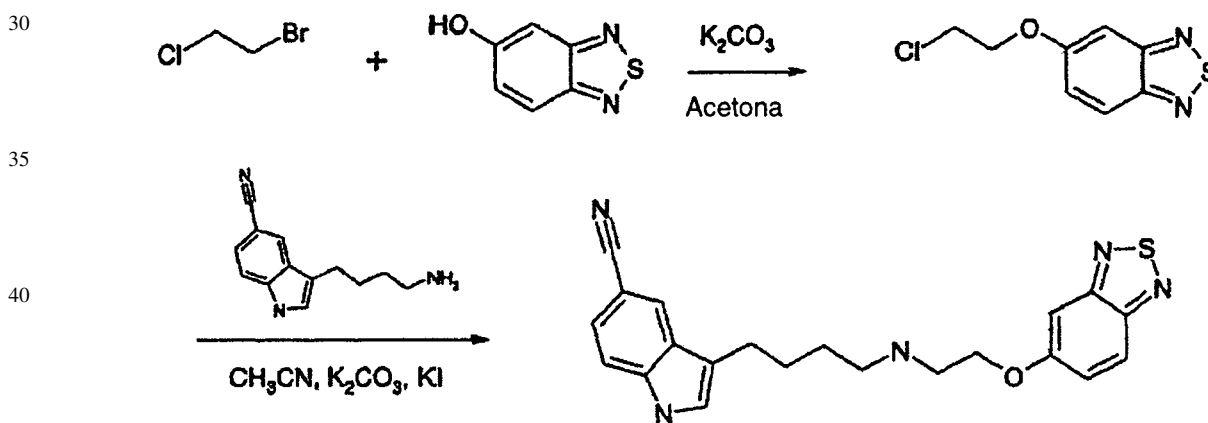
10 Los medicamentos antes mencionados pueden ser esterilizados y procesados junto con excipientes tales como lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sustancias osmóticamente activas, tampones, colorantes o aromatizantes, para proporcionar otros preparados farmacéuticos.

15 Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se obtienen, por otro lado, por métodos conocidos *per se*, tales como los descritos en la bibliografía al respecto (por ejemplo, en libros convencionales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), especialmente bajo condiciones de reacción que son ya conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En este caso, se puede hacer uso también de variantes conocidas *per se*, pero no mencionadas aquí con mayor detalle.

20 Si se desea, las sustancias de partida también se pueden formar *in situ*, de manera que las mismas no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar inmediatamente para proporcionar los compuestos de fórmula I.

25 Los derivados indólicos de fórmula I se preparan preferentemente de acuerdo con el siguiente esquema:

Esquema 1



La invención se describe por los siguientes ejemplos:

50 El peso molecular ( $M+H^+$ ) se determina con ayuda de espectroscopía de masas de ionización por pulverización de electrones. Los datos de la espectroscopía de masas se derivan de operaciones de HPLC/MS (HPLC en combinación con un espectrómetro de masas de ionización por pulverización electrónica). Los valores numéricos son, como es usual en este procedimiento, no los pesos moleculares de los compuestos sin modificar, sino los pesos moleculares de los compuestos protonados (a continuación:  $[M+H^+]$ ). El método se describe en las siguientes referencias: M. Yamashita, J. B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 4451-4459; C. K. Meng *et al.*, Zeitschrift für Physik D 10, 1988, 361-368; J. B. Fenn *et al.*, Science 246, 1989, 64-71.

### Ejemplo A

60 a) Se añadieron 2,5 g de  $K_2CO_3$  y 10 mg de KI a una mezcla de 2,7 g de benzo[1.2.3]tiadiazol-5-ol y 6,0 ml de 1-bromo-3-cloretano en 30 ml de acetona. La mezcla resultante se calentó durante 4 días bajo reflujo. El disolvente se separó y el residuo se sometió a elaboración convencional, lo cual se tradujo en cristales amarillos de 5-(2-cloroetoxi)-benzoil[1.2.3]tiadiazol ( $[M+H]^+$ :215).

65 b) Se añadieron 386 mg de  $K_2CO_3$  y 166 mg de KI a una mezcla de 200 mg de 5-(2-cloroetoxi)-benzoil[1.2.3]tiadiazol y 233 mg de 3,4-(aminobutil)-1H-indol-5-carbonitrilo en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó durante 3 días bajo reflujo. La mezcla de reacción se vertió en un baño de agua/hielo y se sometió a elaboración convencional. La purificación del producto se consigue mediante HPLC preparativa:

## ES 2 279 976 T3

Columna: RP 18 (15  $\mu$ m) Lichrosorb 250x50

Disolvente: A: 98 H<sub>2</sub>O, 2 CH<sub>3</sub>CN, 0.1% TFA B: 10 H<sub>2</sub>O, 90 CH<sub>3</sub>CN, 0.1% TFA

5 UV: 225 nm; un intervalo

Velocidad de flujo: 10 ml/min.

10 La purificación dio lugar a cristales de color amarillo brillante de 3-{4-[2-(benzo[1.2.5]tiadiazol-4-iloxi)-etilamino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo como la sal TFA (R<sub>f</sub> en H<sub>2</sub>O/metanol 1/1 = 0,27; ([M+H]<sup>+</sup>:392).

### Ejemplo B

15 a) Se añadieron 3,9 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 50 mg de KI a la mezcla de 1,0 g de 2.1.3-benzoxodiazol-5-ol y 2,5 ml de 1-bromo-2-cloretano en 50 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se sometió a ebullición durante la noche bajo reflujo. Después de separar el disolvente, el residuo se sometió a elaboración convencional, lo cual se tradujo en cristales de color amarillo de 5-(2-cloroetoxi)-benzo[1.2.3]oxadiazol ([M+H]<sup>+</sup>:199).

20 b) Se añadió una mezcla de 760 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 30 mg de KI a 430 mg de 5-(2-cloroetoxi)-benzo[1.2.3]oxadiazol y 400 mg de 5-fluortriptamina en 30 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se sometió a ebullición durante 4 días bajo reflujo. Una vez separado el disolvente, el residuo se sometió a elaboración convencional, lo cual se tradujo en una sustancia sólida brillante del 3-{2-[2-(benzo[1.2.5]oxadiazol-5-iloxi)-etilamino]-etil}-1H-indol-5-carbonitrilo ([M+H]<sup>+</sup>:341).

25

(Esquema pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

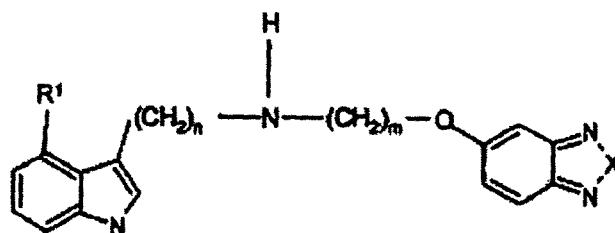
60

65

Ejemplos 1-144

5

10



1a1

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
1.	OH	2	1	O
2.	OH	3	1	O
3.	OH	4	1	O
4.	OH	2	2	O
5.	OH	3	2	O
6.	OH	4	2	O
7.	OH	2	3	O
8.	OH	3	3	O
9.	OH	4	3	O
10.	OH	2	4	O
11.	OH	3	4	O
12.	OH	4	4	O
13.	OMe	2	1	O
14.	OMe	3	1	O
15.	OMe	4	1	O
16.	OMe	2	2	O
17.	OMe	3	2	O
18.	OMe	4	2	O
19.	OMe	2	3	O
20.	OMe	3	3	O
21.	OMe	4	3	O
22.	OMe	2	4	O
23.	OMe	3	4	O
24.	OMe	4	4	O
25.	CN	2	1	O
26.	CN	3	1	O
27.	CN	4	1	O
28.	CN	2	2	O
29.	CN	3	2	O
30.	CN	4	2	O
31.	CN	2	3	O
32.	CN	3	3	O
33.	CN	4	3	O
34.	CN	2	4	O

## ES 2 279 976 T3

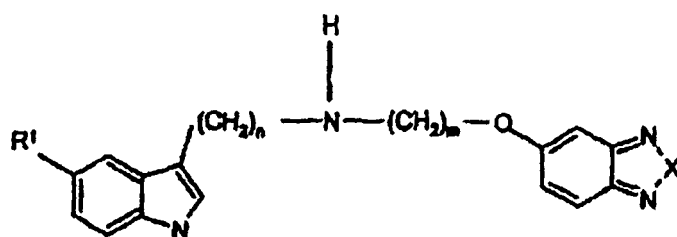
	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	35.	CN	3	4	O
	36.	CN	4	4	O
	37.	F	2	1	O
10	38.	F	3	1	O
	39.	F	4	1	O
	40.	F	2	2	O
	41.	F	3	2	O
15	42.	F	4	2	O
	43.	F	2	3	O
	44.	F	3	3	O
20	45.	F	4	3	O
	46.	F	2	4	O
	47.	F	3	4	O
	48.	F	4	4	O
25	49.	Cl	2	1	O
	50.	Cl	3	1	O
	51.	Cl	4	1	O
	52.	Cl	2	2	O
30	53.	Cl	3	2	O
	54.	Cl	4	2	O
	55.	Cl	2	3	O
35	56.	Cl	3	3	O
	57.	Cl	4	3	O
	58.	Cl	2	4	O
	59.	Cl	3	4	O
40	60.	Cl	4	4	O
	61.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	O
	62.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	O
45	63.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	O
	64.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	O
	65.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	O
	66.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	O
50	67.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	O
	68.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	O
	69.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	O
	70.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	O
55	71.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	O
	72.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	O
	73.	OH	2	1	O
60	74.	OH	3	1	O
	75.	OH	4	1	O
	76.	OH	2	2	O
	77.	OH	3	2	O
65	78.	OH	4	2	O

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	79.	OH	2	3	O
	80.	OH	3	3	O
	81.	OH	4	3	O
10	82.	OH	2	4	O
	83.	OH	3	4	O
	84.	OH	4	4	O
	85.	OMe	2	1	O
15	86.	OMe	3	1	O
	87.	OMe	4	1	O
	88.	OMe	2	2	O
20	89.	OMe	3	2	O
	90.	OMe	4	2	O
	91.	OMe	2	3	O
	92.	OMe	3	3	O
25	93.	OMe	4	3	O
	94.	OMe	2	4	O
	95.	OMe	3	4	O
	96.	OMe	4	4	O
30	97.	CN	2	1	O
	98.	CN	3	1	O
	99.	CN	4	1	O
35	100.	CN	2	2	O
	101.	CN	3	2	O
	102.	CN	4	2	S
	103.	CN	2	3	S
40	104.	CN	3	3	S
	105.	CN	4	3	S
	106.	CN	2	4	S
	107.	CN	3	4	S
45	108.	CN	4	4	S
	109.	F	2	1	S
	110.	F	3	1	S
50	111.	F	4	1	S
	112.	F	2	2	S
	113.	F	3	2	S
	114.	F	4	2	S
55	115.	F	2	3	S
	116.	F	3	3	S
	117.	F	4	3	S
60	118.	F	2	4	S
	119.	F	3	4	S
	120.	F	4	4	S
	121.	Cl	2	1	S
65	122.	Cl	3	1	S

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
123.	Cl	4	1	S
124.	Cl	2	2	S
125.	Cl	3	2	O
126.	Cl	4	2	S
127.	Cl	2	3	S
128.	Cl	3	3	S
129.	Cl	4	3	S
130.	Cl	2	4	S
131.	Cl	3	4	S
132.	Cl	4	4	S
133.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	S
134.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	S
135.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	S
136.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	S
137.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	S
138.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	S
139.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	S
140.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	S
141.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	S
142.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	S
143.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	S
144.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	S

Ejemplos 145-288



No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
145.	OH	2	1	O
146.	OH	3	1	O
147.	OH	4	1	O
148.	OH	2	2	O
149.	OH	3	2	O
150.	OH	4	2	O
151.	OH	2	3	O
152.	OH	3	3	O
153.	OH	4	3	O

## ES 2 279 976 T3

	<b>No.</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>m</b>	<b>X</b>
5	154.	OH	2	4	O
	155.	OH	3	4	O
	156.	OH	4	4	O
10	157.	OMe	2	1	O
	158.	OMe	3	1	O
	159.	OMe	4	1	O
15	160.	OMe	2	2	O
	161.	OMe	3	2	O
	162.	OMe	4	2	O
20	163.	OMe	2	3	O
	164.	OMe	3	3	O
	165.	OMe	4	3	O
	166.	OMe	2	4	O
	167.	OMe	3	4	O
25	168.	OMe	4	4	O
	169.	CN	2	1	O
	170.	CN	3	1	O
30	171.	CN	4	1	O
	172.	CN	2	2	O
	173.	CN	3	2	O
	174.	CN	4	2	O
35	175.	CN	2	3	O
	176.	CN	3	3	O
	177.	CN	4	3	O
	178.	CN	2	4	O
40	179.	CN	3	4	O
	180.	CN	4	4	O
	181.	F	2	1	O
45	182.	F	3	1	O
	183.	F	4	1	O
	184.	F	2	2	O
	185.	F	3	2	O
50	186.	F	4	2	O
	187.	F	2	3	O
	188.	F	3	3	O
	189.	F	4	3	O
55	190.	F	2	4	O
	191.	F	3	4	O
	192.	F	4	4	O
60	193.	Cl	2	1	O
	194.	Cl	3	1	O
	195.	Cl	4	1	O
	196.	Cl	2	2	O
65	197.	Cl	3	2	O

## ES 2 279 976 T3

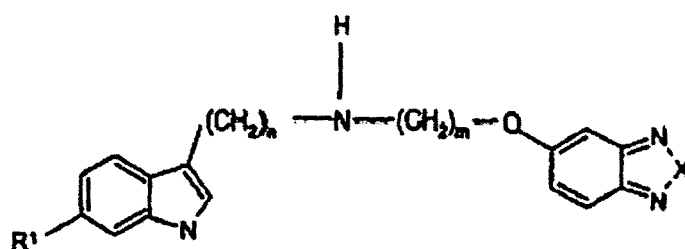
	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	198.	Cl	4	2	O
	199.	Cl	2	3	O
10	200.	Cl	3	3	O
	201.	Cl	4	3	O
	202.	Cl	2	4	O
	203.	Cl	3	4	O
15	204.	Cl	4	4	O
	205.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	O
	206.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	O
	207.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	O
20	208.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	O
	209.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	O
	210.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	O
25	211.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	O
	212.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	O
	213.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	O
	214.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	O
30	215.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	O
	216.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	O
	217.	OH	2	1	O
	218.	OH	3	1	O
35	219.	OH	4	1	O
	220.	OH	2	2	O
	221.	OH	3	2	O
40	222.	OH	4	2	O
	223.	OH	2	3	O
	224.	OH	3	3	O
	225.	OH	4	3	O
45	226.	OH	2	4	O
	227.	OH	3	4	O
	228.	OH	4	4	O
50	229.	OMe	2	1	O
	230.	OMe	3	1	O
	231.	OMe	4	1	O
	232.	OMe	2	2	O
55	233.	OMe	3	2	O
	234.	OMe	4	2	O
	235.	OMe	2	3	O
	236.	OMe	3	3	O
60	237.	OMe	4	3	O
	238.	OMe	2	4	O
	239.	OMe	3	4	O
	240.	OMe	4	4	O
65	241.	CN	2	1	O

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	242.	CN	3	1	O
	243.	CN	4	1	O
	244.	CN	2	2	O
10	245.	CN	3	2	O
	246.	CN	4	2	S
	247.	CN	2	3	S
	248.	CN	3	3	S
15	249.	CN	4	3	S
	250.	CN	2	4	S
	251.	CN	3	4	S
	252.	CN	4	4	S
20	253.	F	2	1	S
	254.	F	3	1	S
	255.	F	4	1	S
25	256.	F	2	2	S
	257.	F	3	2	S
	258.	F	4	2	S
	259.	F	2	3	S
30	260.	F	3	3	S
	261.	F	4	3	S
	262.	F	2	4	S
	263.	F	3	4	S
35	264.	F	4	4	S
	265.	Cl	2	1	S
	266.	Cl	3	1	S
40	267.	Cl	4	1	S
	268.	Cl	2	2	S
	269.	Cl	3	2	O
	270.	Cl	4	2	S
45	271.	Cl	2	3	S
	272.	Cl	3	3	S
	273.	Cl	4	3	S
	274.	Cl	2	4	S
50	275.	Cl	3	4	S
	276.	Cl	4	4	S
	277.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	S
55	278.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	S
	279.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	S
	280.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	S
	281.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	S
60	282.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	S
	283.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	S
	284.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	S
65	285.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	S

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
286.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	S
287.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	S
288.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	S

Ejemplos 289-432



Ic1

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
289.	OH	2	1	O
290.	OH	3	1	O
291.	OH	4	1	O
292.	OH	2	2	O
293.	OH	3	2	O
294.	OH	4	2	O
295.	OH	2	3	O
296.	OH	3	3	O
297.	OH	4	3	O
298.	OH	2	4	O
299.	OH	3	4	O
300.	OH	4	4	O
301.	OMe	2	1	O
302.	OMe	3	1	O
303.	OMe	4	1	O
304.	OMe	2	2	O
305.	OMe	3	2	O
306.	OMe	4	2	O
307.	OMe	2	3	O
308.	OMe	3	3	O
309.	OMe	4	3	O
310.	OMe	2	4	O
311.	OMe	3	4	O
312.	OMe	4	4	O
313.	CN	2	1	O
314.	CN	3	1	O
315.	CN	4	1	O
316.	CN	2	2	O

65

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	317.	CN	3	2	O
	318.	CN	4	2	O
	319.	CN	2	3	O
10	320.	CN	3	3	O
	321.	CN	4	3	O
	322.	CN	2	4	O
15	323.	CN	3	4	O
	324.	CN	4	4	O
	325.	F	2	1	O
	326.	F	3	1	O
20	327.	F	4	1	O
	328.	F	2	2	O
	329.	F	3	2	O
	330.	F	4	2	O
25	331.	F	2	3	O
	332.	F	3	3	O
	333.	F	4	3	O
30	334.	F	2	4	O
	335.	F	3	4	O
	336.	F	4	4	O
	337.	Cl	2	1	O
35	338.	Cl	3	1	O
	339.	Cl	4	1	O
	340.	Cl	2	2	O
40	341.	Cl	3	2	O
	342.	Cl	4	2	O
	343.	Cl	2	3	O
	344.	Cl	3	3	O
45	345.	Cl	4	3	O
	346.	Cl	2	4	O
	347.	Cl	3	4	O
	348.	Cl	4	4	O
50	349.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	O
	350.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	O
	351.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	O
55	352.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	O
	353.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	O
	354.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	O
	355.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	O
60	356.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	O
	357.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	O
	358.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	O
	359.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	O
65	360.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	O

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	361.	OH	2	1	O
	362.	OH	3	1	O
	363.	OH	4	1	O
10	364.	OH	2	2	O
	365.	OH	3	2	O
	366.	OH	4	2	O
	367.	OH	2	3	O
15	368.	OH	3	3	O
	369.	OH	4	3	O
	370.	OH	2	4	O
20	371.	OH	3	4	O
	372.	OH	4	4	O
	373.	OMe	2	1	O
	374.	OMe	3	1	O
25	375.	OMe	4	1	O
	376.	OMe	2	2	O
	377.	OMe	3	2	O
	378.	OMe	4	2	O
30	379.	OMe	2	3	O
	380.	OMe	3	3	O
	381.	OMe	4	3	O
35	382.	OMe	.2	4	O
	383.	OMe	3	4	O
	384.	OMe	4	4	O
	385.	CN	2	1	O
40	386.	CN	3	1	O
	387.	CN	4	1	O
	388.	CN	2	2	O
	389.	CN	3	2	O
45	390.	CN	4	2	S
	391.	CN	2	3	S
	392.	CN	3	3	S
50	393.	CN	4	3	S
	394.	CN	2	4	S
	395.	CN	3	4	S
	396.	CN	4	4	S
55	397.	F	2	1	S
	398.	F	3	1	S
	399.	F	4	1	S
60	400.	F	2	2	S
	401.	F	3	2	S
	402.	F	4	2	S
	403.	F	2	3	S
65	404.	F	3	3	S

## ES 2 279 976 T3

	<b>No.</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>m</b>	<b>X</b>
5	405.	F	4	3	S
	406.	F	2	4	S
	407.	F	3	4	S
10	408.	F	4	4	S
	409.	Cl	2	1	S
	410.	Cl	3	1	S
15	411.	Cl	4	1	S
	412.	Cl	2	2	S
	413.	Cl	3	2	O
	414.	Cl	4	2	S
20	415.	Cl	2	3	S
	416.	Cl	3	3	S
	417.	Cl	4	3	S
25	418.	Cl	2	4	S
	419.	Cl	3	4	S
	420.	Cl	4	4	S
	421.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	S
30	422.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	S
	423.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	S
	424.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	S
	425.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	S
35	426.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	S
	427.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	S
	428.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	S
40	429.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	S
	430.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	S
	431.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	S
45	432.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	S

45

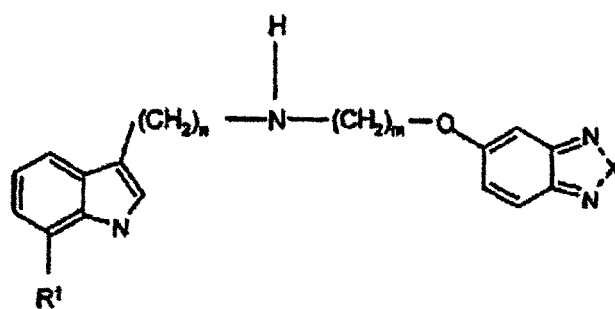
50

55

60

65

Ejemplos 433-576



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
433.	OH	2	1	O
434.	OH	3	1	O
435.	OH	4	1	O
436.	OH	2	2	O
437.	OH	3	2	O
438.	OH	4	2	O
439.	OH	2	3	O
440.	OH	3	3	O
441.	OH	4	3	O
442.	OH	2	4	O
443.	OH	3	4	O
444.	OH	4	4	O
445.	OMe	2	1	O
446.	OMe	3	1	O
447.	OMe	4	1	O
448.	OMe	2	2	O
449.	OMe	3	2	O
450.	OMe	4	2	O
451.	OMe	2	3	O
452.	OMe	3	3	O
453.	OMe	4	3	O
454.	OMe	2	4	O
455.	OMe	3	4	O
456.	OMe	4	4	O
457.	CN	2	1	O
458.	CN	3	1	O
459.	CN	4	1	O
460.	CN	2	2	O
461.	CN	3	2	O
462.	CN	4	2	O
463.	CN	2	3	O
464.	CN	3	3	O

65

## ES 2 279 976 T3

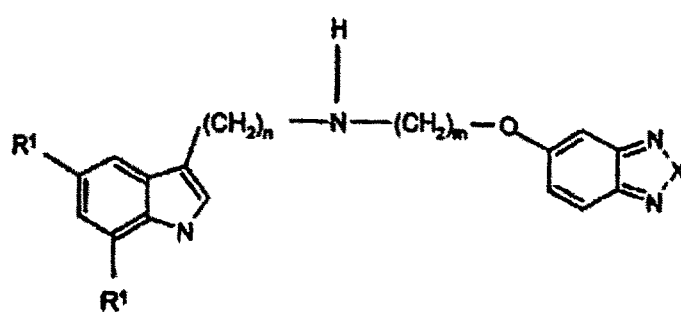
	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	465.	CN	4	3	O
	466.	CN	2	4	O
	467.	CN	3	4	O
10	468.	CN	4	4	O
	469.	F	2	1	O
	470.	F	3	1	O
15	471.	F	4	1	O
	472.	F	2	2	O
	473.	F	3	2	O
	474.	F	4	2	O
20	475.	F	2	3	O
	476.	F	3	3	O
	477.	F	4	3	O
25	478.	F	2	4	O
	479.	F	3	4	O
	480.	F	4	4	O
	481.	Cl	2	1	O
30	482.	Cl	3	1	O
	483.	Cl	4	1	O
	484.	Cl	2	2	O
	485.	Cl	3	2	O
35	486.	Cl	4	2	O
	487.	Cl	2	3	O
	488.	Cl	3	3	O
	489.	Cl	4	3	O
40	490.	Cl	2	4	O
	491.	Cl	3	4	O
	492.	Cl	4	4	O
45	493.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	O
	494.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	O
	495.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	O
	496.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	O
50	497.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	O
	498.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	O
	499.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	O
	500.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	O
55	501.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	O
	502.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	O
	503.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	O
60	504.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	O
	505.	OH	2	1	O
	506.	OH	3	1	O
	507.	OH	4	1	O
65	508.	OH	2	2	O

## ES 2 279 976 T3

	<b>No.</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>m</b>	<b>X</b>
5	509.	OH	3	2	O
	510.	OH	4	2	O
	511.	OH	2	3	O
10	512.	OH	3	3	O
	513.	OH	4	3	O
	514.	OH	2	4	O
	515.	OH	3	4	O
15	516.	OH	4	4	O
	517.	OMe	2	1	O
	518.	OMe	3	1	O
	519.	OMe	4	1	O
20	520.	OMe	2	2	O
	521.	OMe	3	2	O
	522.	OMe	4	2	O
25	523.	OMe	2	3	O
	524.	OMe	3	3	O
	525.	OMe	4	3	O
	526.	OMe	2	4	O
30	527.	OMe	3	4	O
	528.	OMe	4	4	O
	529.	CN	2	1	O
35	530.	CN	3	1	O
	531.	CN	4	1	O
	532.	CN	2	2	O
	533.	CN	3	2	O
40	534.	CN	4	2	S
	535.	CN	2	3	S
	536.	CN	3	3	S
	537.	CN	4	3	S
45	538.	CN	2	4	S
	539.	CN	3	4	S
	540.	CN	4	4	S
50	541.	F	2	1	S
	542.	F	3	1	S
	543.	F	4	1	S
	544.	F	2	2	S
55	545.	F	3	2	S
	546.	F	4	2	S
	547.	F	2	3	S
	548.	F	3	3	S
60	549.	F	4	3	S
	550.	F	2	4	S
	551.	F	3	4	S
65	552.	F	4	4	S

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
553.	Cl	2	1	S
554.	Cl	3	1	S
555.	Cl	4	1	S
556.	Cl	2	2	S
557.	Cl	3	2	O
558.	Cl	4	2	S
559.	Cl	2	3	S
560.	Cl	3	3	S
561.	Cl	4	3	S
562.	Cl	2	4	S
563.	Cl	3	4	S
564.	Cl	4	4	S
565.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	S
566.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	S
567.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	S
568.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	S
569.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	S
570.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	S
571.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	S
572.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	S
573.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	S
574.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	S
575.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	S
576.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	S

Ejemplos 577-720



If1

No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
577.	OH	2	1	O
578.	OH	3	1	O
579.	OH	4	1	O
580.	OH	2	2	O
581.	OH	3	2	O
582.	OH	4	2	O

## ES 2 279 976 T3

	<b>No.</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>m</b>	<b>X</b>
5	583.	OH	2	3	O
	584.	OH	3	3	O
	585.	OH	4	3	O
10	586.	OH	2	4	O
	587.	OH	3	4	O
	588.	OH	4	4	O
	589.	OMe	2	1	O
15	590.	OMe	3	1	O
	591.	OMe	4	1	O
	592.	OMe	2	2	O
20	593.	OMe	3	2	O
	594.	OMe	4	2	O
	595.	OMe	2	3	O
	596.	OMe	3	3	O
25	597.	OMe	4	3	O
	598.	OMe	2	4	O
	599.	OMe	3	4	O
	600.	OMe	4	4	O
30	601.	CN	2	1	O
	602.	CN	3	1	O
	603.	CN	4	1	O
35	604.	CN	2	2	O
	605.	CN	3	2	O
	606.	CN	4	2	O
	607.	CN	2	3	O
40	608.	CN	3	3	O
	609.	CN	4	3	O
	610.	CN	2	4	O
	611.	CN	3	4	O
45	612.	CN	4	4	O
	613.	F	2	1	O
	614.	F	3	1	O
50	615.	F	4	1	O
	616.	F	2	2	O
	617.	F	3	2	O
	618.	F	4	2	O
55	619.	F	2	3	O
	620.	F	3	3	O
	621.	F	4	3	O
60	622.	F	2	4	O
	623.	F	3	4	O
	624.	F	4	4	O
	625.	Cl	2	1	O
65	626.	Cl	3	1	O

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	627.	Cl	4	1	O
	628.	Cl	2	2	O
	629.	Cl	3	2	O
10	630.	Cl	4	2	O
	631.	Cl	2	3	O
	632.	Cl	3	3	O
15	633.	Cl	4	3	O
	634.	Cl	2	4	O
	635.	Cl	3	4	O
	636.	Cl	4	4	O
20	637.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	O
	638.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	O
	639.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	O
	640.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	O
25	641.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	O
	642.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	O
	643.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	O
	644.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	O
30	645.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	O
	646.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	O
	647.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	O
35	648.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	O
	649.	OH	2	1	O
	650.	OH	3	1	O
	651.	OH	4	1	O
40	652.	OH	2	2	O
	653.	OH	3	2	O
	654.	OH	4	2	O
45	655.	OH	2	3	O
	656.	OH	3	3	O
	657.	OH	4	3	O
	658.	OH	2	4	O
50	659.	OH	3	4	O
	660.	OH	4	4	O
	661.	OMe	2	1	O
	662.	OMe	3	1	O
55	663.	OMe	4	1	O
	664.	OMe	2	2	O
	665.	OMe	3	2	O
60	666.	OMe	4	2	O
	667.	OMe	2	3	O
	668.	OMe	3	3	O
	669.	OMe	4	3	O
65	670.	OMe	2	4	O

## ES 2 279 976 T3

	No.	R <sup>1</sup>	n	m	X
5	671.	OMe	3	4	O
	672.	OMe	4	4	O
10	673.	CN	2	1	O
	674.	CN	3	1	O
	675.	CN	4	1	O
	676.	CN	2	2	O
15	677.	CN	3	2	O
	678.	CN	4	2	S
	679.	CN	2	3	S
20	680.	CN	3	3	S
	681.	CN	4	3	S
	682.	CN	2	4	S
	683.	CN	3	4	S
25	684.	CN	4	4	S
	685.	F	2	1	S
	686.	F	3	1	S
	687.	F	4	1	S
30	688.	F	2	2	S
	689.	F	3	2	S
	690.	F	4	2	S
	691.	F	2	3	S
35	692.	F	3	3	S
	693.	F	4	3	S
	694.	F	2	4	S
40	695.	F	3	4	S
	696.	F	4	4	S
	697.	Cl	2	1	S
	698.	Cl	3	1	S
45	699.	Cl	4	1	S
	700.	Cl	2	2	S
	701.	Cl	3	2	S
	702.	Cl	4	2	S
50	703.	Cl	2	3	S
	704.	Cl	3	3	S
	705.	Cl	4	3	S
55	706.	Cl	2	4	S
	707.	Cl	3	4	S
	708.	Cl	4	4	S
	709.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	1	S
60	710.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	1	S
	711.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	1	S
	712.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	2	S
	713.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	2	S
65	714.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	2	S

## ES 2 279 976 T3

	<b>No.</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>n</b>	<b>m</b>	<b>X</b>
	715.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	3	S
5	716.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	3	S
	717.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	3	S
	718.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	4	S
	719.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	4	S
10	720.	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	4	S

### Ejemplo C

#### 15 *Ampollas inyectables*

Una solución de 100 g de un compuesto de fórmula general I y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 empleando ácido clorhídrico 2 N en 3 litros de agua doblemente destilada, se filtra en condiciones estériles y se introduce en ampollas de inyección, y se liofiliza. Se utilizaron aquí condiciones estériles. Cada ampolla de inyección contiene 5 mg del componente activo de fórmula general I.

### Ejemplo D

Una mezcla de 20 g de un compuesto de fórmula general I se mezcla con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao con calentamiento y se vierte en cavidades. Cada supositorio contiene 20 mg del componente activo.

### Ejemplo E

Empleando 940 ml de agua doblemente destilada se prepara una solución que comprende 1 g de un compuesto de fórmula general I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> x 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio. La solución se ajusta a pH 6,8 y se completa a un litro con agua doblemente destilada y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de gotas para los ojos.

### 35 Ejemplo F

#### *Ungüento*

Se mezclan 500 mg de un compuesto de fórmula general I con 99,5 g de vaselina en bruto bajo condiciones asépticas.

### Ejemplo G

#### *Comprimidos*

Se mezclan 100 g de un compuesto de fórmula general I, 1 kg de lactosa, 600 g de celulosa microcristalina, 600 g de almidón de maíz, 100 g de polivinilpirrolidona, 80 g de talco y 10 g de estearato de magnesio y se comprime del modo usual para proporcionar comprimidos, de manera que un comprimido contiene 100 mg del componente activo.

### 50 Ejemplo H

#### *Comprimidos revestidos*

Se preparan comprimidos como en el ejemplo 7 y luego se revisten de manera conocida con sucrosa, almidón de maíz, talco, goma de tragacanto y colorante.

### Ejemplo I

#### 60 *Cápsulas*

Se llenan cápsulas de gelatina dura con un compuesto de fórmula general I de manera conocida, de modo que cada cápsula contiene 5 mg del componente activo.

65

## ES 2 279 976 T3

### Ejemplo J

#### *Pulverización para inhalación*

- 5 Se disuelven 14 g de un compuesto de fórmula general I en 10 litros de solución salina isotónica. La solución se introduce en recipientes para pulverización, comercialmente disponibles, que disponen de un mecanismo de bomba. La solución puede ser pulverizada dentro de la boca o dentro de la nariz. Un impulso de pulverización (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de 0,14 mg de un compuesto de fórmula general I.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

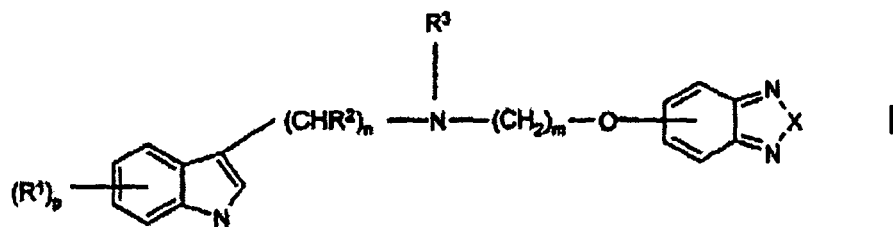
## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula I

5

10

15



en donde

R<sup>1</sup> es H, OH, OA, CN Hal, COR o CH<sub>2</sub>R,

20

R es OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA o NA<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H o A,

25

A es un grupo alquilo con 1-10 átomos,

X es O o S,

Hal es F, Cl, Br o I,

30

n es 2-6,

m es 1-4,

35

p es 0, 1, 2, 3 o 4

y sus sales y solvatos, enantiómeros, racematos y otras mezclas de enantiómeros.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es F o CN.

40

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>3</sup> es H.

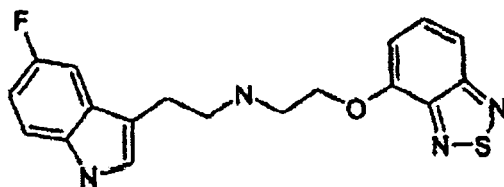
4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es S u O.

45

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde p es 0 o 1 o 2 o 3 o 4.

6. Derivados indólicos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionados del grupo consistente en los compuestos II a I5:

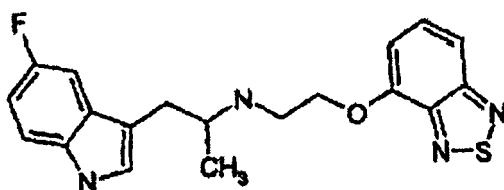
50



55

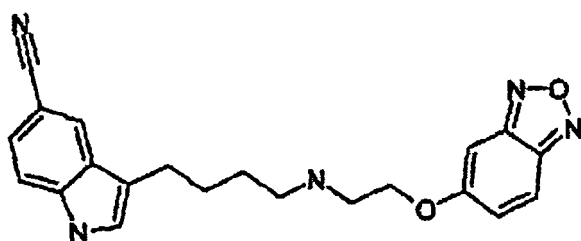
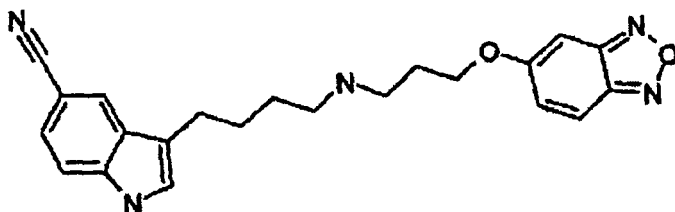
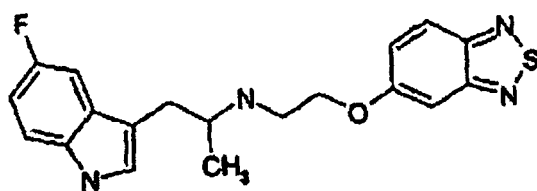
II

60



65

I2



y sus sales, solvatos, enantiómeros y racematos.

35 7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como compuestos farmacéuticos activos.

40 8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como ligandos del receptor 5-HT.

9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como un inhibidor de la reabsorción de serotonina.

45 10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>.

11. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para su uso en el control de enfermedades.

50 12. Preparado farmacéutico, **caracterizado** porque contiene al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

13. Uso de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables en la producción de un medicamento.

55 14. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables, enantiómeros o racematos, en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influenciadas por la unión del compuesto de fórmula I a los receptores 5-HT.

60 15. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables, enantiómeros o racematos, en la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular de trastornos mentales del tipo de la esquizofrenia y para el control de estados ansiedad psicótica.