



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 767**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05823871 .8**

86 Fecha de presentación : **27.12.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1761524**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54

Título: **Fenilpiperazina- y fenildiazepano-carboxamidas condensadas, que contienen oxígeno, como antagonistas de la dopamina de D3.**

30

Prioridad: **30.12.2004 DE 10 2004 063 797**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73

Titular/es: **SCHWARZ PHARMA AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim/Rhld., DE

72

Inventor/es: **Gmeiner, Peter;**
Hübner, Harald y
Schlotter, Karin

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 297 767 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

Fenilpiperazina- y fenildiazepano-carboxamidas condensadas, que contienen oxígeno, como antagonistas de la dopamina de D3.

5 La dopamina se considera como un importante neurotransmisor del sistema nervioso central. Su efecto lo media la dopamina mediante fijación a cinco diferentes receptores de dopamina. Estos, a causa de su morfología y de su modo de transmisión de las señales, se pueden clasificar en las clases similares a D1 (D1 y D5) así como en las similares a D2 (receptores D2, D3 y D4) (Neve, K.A. The Dopamine Receptors [Los receptores de dopamina]. Humana Press, 10 1997). Sobre todo, los subtipos de la familia D2 desempeñan un importante cometido en el caso de los procesos de regulación del sistema nervioso central. Mientras que los receptores D2 son expresados predominantemente en los ganglios basales y allí participan en el control y en la modulación de los circuitos de conexiones neuromotores, los receptores D3 se encuentran sobre todo en el sistema mesolímbico, en el que se regulan procesos emocionales y cognitivos. Unos trastornos en la transducción de señales de estos receptores conducen a numerosas alteraciones neuropatológicas, que en parte provocan enfermedades muy graves. Por consiguiente, en particular el receptor D3 es una diana muy prometedora para el desarrollo de sustancias activas destinadas al tratamiento de enfermedades psiquiátricas, tales como la esquizofrenia o las depresiones unipolares, de trastornos del conocimiento así como para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como el parkinsonismo y las discinesias que aparecen en el transcurso de una terapia a largo plazo, pero también para el tratamiento de la dependencia respecto de drogas (Pulvirenti, L. y colaboradores, Trends Pharmacol. Sci. 2002, 23, 151-153, Joyce, J.N. Pharmacol. Ther. 2001, 90, 231-259). Hay que pretender en este contexto un perfil de fijación lo más selectivo que sea posible para receptores D3 para tales sustancias activas. Según sea la actividad intrínseca (agonista completo, agonista parcial, antagonista o agonista inverso) tales ligandos pueden ejercer influencia sobre el sistema de transducción de señales de dopamina modificados patológicamente en el sentido de estimularlo, modularlo o también inhibirlo, y por consiguiente se pueden emplear para la terapia de estas enfermedades.

Ciertos compuestos con una estructura de arilpiperazina ya se han descrito como ligandos activos sobre receptores de dopamina (Robarge, M.J. J. Med. Chem. 2001, 44, 3175-3186). Además, se conocen benzamidas y naftamidas con una estructura parcial de arilpiperazina como ligandos de receptores de dopamina (Perrone, R. J. Med. Chem. 1998, 41, 4903-4909; y el documento de solicitud de patente europea EP 0.779.284 A1). Hace poco tiempo se describieron también heteroarenamidas como compuestos activos sobre los receptores D3 (Bettinetti, L. y colaboradores, J. Med. Chem. 2002, 45, 4594-4597, Leopoldo, M. y colaboradores, J. Med. Chem. 2002, 45, 5727-5735, y el documento de solicitud de patente internacional WO 2004004729 A1). Hace poco tiempo se informó además de una fenilpiperazinil-naftamida como agonista parcial selectivo para D3, que en un modelo con animales muestra unas actividades muy esperanzadoras, que se podrían emplear para el tratamiento de la adicción a cocaína (Pilla, M. y colaboradores, Nature 1999, 400, 371-375). Además de esto, en virtud de las propiedades características de este compuesto, se pudo conseguir una supresión de las graves anomalías del movimiento (discinesias) causadas en el caso de una terapia a largo plazo del parkinsonismo con el medicamento L-dopa (Bezard, E. y colaboradores, Nature Med. 2003, 9, 762-767). La bibliografía más reciente describe el efecto neuroprotector de agonistas parciales selectivos para D3 contra la pérdida de neuronas inducida por MPTP en ratones como modelo murino del parkinsonismo (Böeckler, F. y colaboradores, Biochem. Pharmacol. 2003, 6, 1025-1032).

La característica estructural común de muchos ligandos para receptores de dopamina muy afines consiste en una estructura parcial de fenilpiperazina sustituida de un modo variable, que está ligada a una aril- o heteroaril-carboxamida a través de un elemento distanciador con una longitud de varios átomos de carbono. De la serie de las arilpiperazinil-heteroareno-carboxamidas se han descrito sobre todo ejemplos de estructuras con componentes de ácidos heteroareno-carboxílicos que contienen oxígeno, azufre o nitrógeno (documento de patente española ES 2027898; documento de patente europea EP 343.961; documentos de patentes de los EE.UU. US 3646047; US 3734915; y documento WO 2004/024878; Leopoldo, M. y colaboradores J. Med. Chem. 2002, 45, 5727-5735, Bettinetti, L. y colaboradores J. Med. Chem. 2002, 45, 4594-4597; Campiani, G. y colaboradores J. Med. Chem. 2003, 46, 3822-3839; Hackling, A. y colaboradores J. Med. Chem. 2003, 46, 3883-3889; y el documento WO 2004004729 A1).

Tales compuestos se componen de una parte de indol-, benzotiofeno- o benzofurano-carboxamida, que está unida a una fenilpiperazina opcionalmente sustituida.

55 Como sustituyentes del fenilo se han descrito hasta ahora sobre todo radicales alicíclicos y grupos funcionales sencillos (Bettinetti, L. y colaboradores, J. Med. Chem. 2002, 45, 4594-4597, Chu, W. y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 77-87). Investigaciones de actividades y estructuras con ligandos para receptores biógenos afines de aminas, que presentan diferentes modelos de sustituciones junto al grupo fenilo, se mostró, sin embargo, que, dependiendo del tipo del sustituyente y de la posición de enlace con el anillo de fenilo, es posible una modulación de la afinidad y selectividad para receptores y también de la actividad intrínseca (Heinrich y colaboradores, J. Med. Chem. 2004, 47, 4677-4683, Heinrich y colaboradores, J. Med. Chem. 2004, 47, 4684-4692, y el documento EP 0372657).

Una meta de la presente solicitud de patente es la puesta a disposición de nuevas sustancias con una alta afinidad para receptores de dopamina, en particular para el receptor D3 humano.

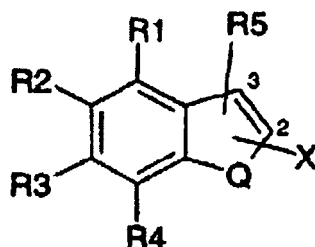
65 Nuestras intensas investigaciones sobre estructuras y efectos con los más diferentes ligandos para receptores de dopamina dieron como resultado, por fin de manera sorprendente, que el receptor D3 de dopamina reconoce también

a las indol-, benzotiofeno- y benzofurano-carboxamidas como ligandos muy afines, que están enlazados a través de los elementos distanciadores alifáticos arriba descritos a una arilpiperazina, en la que la parte de arilo se compone de un anillo de fenilo, que está condensado con un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene oxígeno, y de este modo forma p.ej. un dihidrobenzofurano, un cromano o una tetrahydrobenzoxepina. También se comprobó de modo sorprendente que el anillo de piperazina puede ser intercambiado por un anillo de diazepano, sin que se pierda la afinidad de las sustancias para el receptor D3 humano.

Estos compuestos mostraron en los casos de investigaciones *in vitro* una alta afinidad y propiedades selectivas de fijación al receptor D3 así como una afinidad digna de mención para receptores adrenérgicos alfa 1 y serotoninérgicos 5-HT1-a. En particular las sustancias que tienen simultáneamente una alta afinidad para el receptor D3 humano y para el receptor 5-HT1a humano tienen un gran potencial en una serie de indicaciones médicas.

Los compuestos conformes al invento podrían constituir valiosos agentes terapéuticos para al tratamiento de enfermedades del SNC (sistema nervioso central), tales como por ejemplo la esquizofrenia o diferentes tipos de la depresión, para la neuroprotección en el caso de enfermedades neurodegenerativas, en los casos de enfermedades de adicción, glaucoma, trastornos cognitivos, del síndrome de las piernas inquietas (en inglés Restless Leg Syndrom), del síndrome de hiperactividad (ADHS), de la hiperprolactinemia, del hiperprolactinoma, del autismo, en los casos de trastornos del movimiento motores extrapiramidales idiopáticos e inducidos por medicamentos, p.ej. acatisia, rigidez (rigor), distonía y discinesias así como diferentes enfermedades del tracto urinario y dolorosas.

Son objeto de este invento los compuestos de la fórmula general I,



Fórmula I

en la que se presentan los siguientes significados:

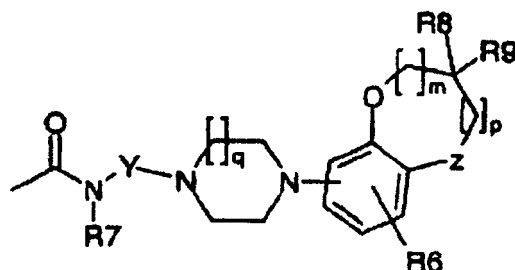
Q se selecciona entre S, O y NR;

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilo y fenilsulfonilo;

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan, en cada caso independientemente unos de otros, entre el conjunto formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alqueno, alquino, fenilo, fenilalquilo, fenoxi, halógeno, trifluorometilo, alquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, fenilalquiloxicarbonilo, ciano, nitro, amino, carboxi, sulfo, sulfamilo, sulfonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino;

R5 es un grupo unido a la posición 2 ó 3 del heteroarilo bicíclico, el cual se selecciona entre hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxi y amino y que preferiblemente representa hidrógeno o halógeno.

X es un grupo de la fórmula general X1, unido a la posición 2 ó 3 del heteroarilo bicíclico,



Fórmula X1

en la que se realiza que:

R6 se selecciona entre el conjunto formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alqueno, alquino, fenilo, fenilalquilo, fenoxi, halógeno, trifluorometilo, alquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, fenilalquiloxicarbonilo, ciano, nitro, amino, carboxi, sulfo, sulfamilo, sulfonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino;

ES 2 297 767 T3

R7 es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;

Y es una cadena de hidrocarbilo no ramificada, saturada o insaturada, con 2-5 átomos de carbono;

m y p son, en cada caso independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2, siendo la suma de m y p a lo sumo de 2; de modo preferido, la suma de m y p es 1 ó 2, de manera muy especialmente preferida es 2;

q es 1 ó 2;

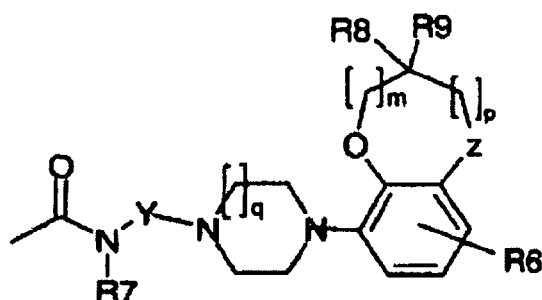
Z es CH₂, NH u O, y de manera preferida Z es CH₂ u O;

R8 y R9 se seleccionan, en cada caso independientemente uno de otro, entre hidrógeno, alquilo y fenilo, o forman en común un grupo oxo;

en forma de la base libre, de sus sales fisiológicamente aceptables así como de los posibles enantiómeros y diastereoisómeros.

En una forma preferida de realización del invento, los sustituyentes R1, R2, R3, R4 y R6 en los compuestos conformes al invento de las fórmulas I hasta VII (las fórmulas II-VII son como se exponen más adelante), se seleccionan entre el conjunto formado por hidrógeno, hidroxilo; fluoro; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; amino; carboxi; sulfo; sulfamoilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquiloxi de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C2-C6 sin sustituir; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; fenil-(alquilo de C1-C6), estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenoxi sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6), estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; -C(O)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquil de C1-C6)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquil de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenil-(alquil de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquil de C1-C6)-aminosulfonilo, en particular metilaminosulfonilo, y (alquil de C1-C6)-sulfonilamino, en particular metanosulfonilamino.

X representa de manera preferente un grupo de la fórmula general X2



Fórmula X2

en la que R6, R7, R8, R9, m, p, q, Y y Z tienen los significados que se han definido más arriba.

En una forma preferida de realización del invento, R7 representa en la fórmula X1 o X2 un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización del invento, R6 representa en la fórmula X1 o X2 un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización del invento, R6 y R7 representan en la fórmula X1 o X2 ambos en cada caso un átomo de hidrógeno.

En una forma de realización del invento, R8 y R9 representan en la fórmula X1 o X2 ambos en cada caso un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización del invento, R8 y R9 representan en común un grupo oxo, en particular cuando Z representa NH. En este caso p tiene preferentemente el valor de 0.

ES 2 297 767 T3

En una forma preferida de realización del invento, R6, R7, R8 y R9 representan en la fórmula X1 o X2 en cada caso hidrógeno.

5 En otra forma preferida de realización del invento, R6, R7, R8 y R9 representan en la fórmula X1 o X2 en cada caso un átomo de hidrógeno e Y representa una cadena de carbonos, saturada, sin ramificar, con 2-5 y de manera preferida con 4 ó 5 átomos de carbono.

10 En otra forma preferida de realización del invento, R1, R4, R5, R6 y R7 representan en cada caso un átomo de hidrógeno e Y representa una cadena de carbonos, saturada, sin ramificar, con 2-5 y de manera preferida con 4 ó 5 átomos carbono.

15 En una forma preferida de realización del invento, Y en los compuestos conformes al invento es una cadena de la fórmula $-(CH_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4$ ó 5 , de manera muy especialmente preferida con $n = 3, 4$ ó 5 , en particular con $n = 4$ ó 5 .

En una forma de realización del invento, Z representa en la fórmula X1 o X2 el grupo CH_2 . En una forma de realización del invento, Z representa en la fórmula X1 o X2 un O o un grupo CH_2 . En otra forma de realización del invento, Z es un grupo NH.

20 En una forma preferida de realización del invento, q representa en la fórmula X1 o X2 el valor de 1. En otra forma preferida de realización del invento, q representa en la fórmula X1 o X2 el valor de 2.

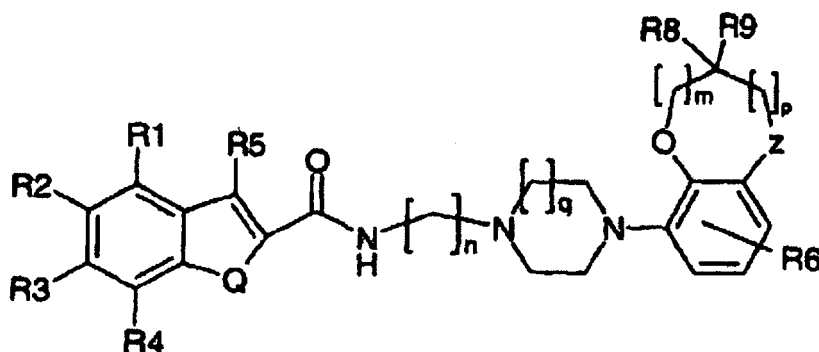
25 En otra forma de realización preferida del invento, R1, R4, R5, R6 y R7 representan en la fórmula X1 o X2 en cada caso un átomo de hidrógeno, Y es una cadena de carbonos, saturada, sin ramificar, con 3-5 átomos de carbono, m y p son en cada caso 0 y Z es CH_2 u oxígeno.

En otra forma preferida de realización del invento, se realiza que:

- 30 - Q se selecciona entre S, O o NH;
- R1 y R4 son H;
- R5 es H o halógeno;
- 35 - R2 y R3 se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo; fluoro; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; amino; carboxi; sulfuro; sulfamilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C2-C6 sin sustituir; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; fenil-(alquilo de C1-C6), estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenoxi sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; $-C(O)$ -(alquilo de C1-C6), estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; $-C(O)$ -fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; $-C(O)$ -(alquilo de C1-C6)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenil-(alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-aminosulfonilo, en particular metilaminosulfonilo, y (alquilo de C1-C6)-sulfonilamino, en particular metanosulfonilamino;
- 50 - X es un grupo de la fórmula X1 o X2, para el que se realiza que:
 - o R6 representa hidrógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6 o halógeno;
 - 55 o R7 representa hidrógeno o alquilo de C1-C6,
 - o R8 y R9 son hidrógeno;
 - o Z es CH_2 u O
 - 60 o la suma de m y p es = 0, 1 ó 2 y de manera especialmente preferida 1 ó 2,
 - o q es 1 ó 2;
 - 65 o Y es una cadena de carbonos, saturada sin ramificar, con 3, 4 ó 5 átomos de C.

ES 2 297 767 T3

En una forma preferida de realización del invento, el grupo X con la fórmula general X1 o X2 está unido en la posición 2 con el heteroarilo bicíclico de la fórmula general I, y tiene la fórmula general II:



Fórmula II

en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, m, p y q tienen en cada caso el significado que se ha definido más arriba y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

En una forma preferida de realización del invento, R1, R4, R5 y R6 representan en los compuestos de la fórmula general II en cada caso un átomo de hidrógeno.

En una forma preferida de realización del invento, Z representa en los compuestos de la fórmula general II el grupo CH₂ y m tiene el valor de 0.

En una forma preferida de realización del invento, Z representa en los compuestos de la fórmula general II un grupo CH₂ o un O.

En una forma preferida de realización del invento, R8 y R9 representan en los compuestos de la fórmula general II en cada caso un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización del invento, R8 y R9 representan en el compuesto de la fórmula general II un grupo oxo, en particular cuando Z representa NH. En este caso p tiene preferiblemente el valor de 0.

En una forma preferida de realización del invento, q tiene en los compuestos de la fórmula general II el valor 1.

En otra forma preferida de realización del invento, en la fórmula II R1, R4, R5 y R6 representan en cada caso un átomo de hidrógeno, n es 2, 3, 4 ó 5, m es 0, q es 1 y Z es CH₂ u oxígeno, siendo n de manera preferida 3, 4 ó 5 y de manera especialmente preferida 4 ó 5.

En otra forma preferida de realización del invento, en la fórmula II:

- R1, R4, R6, R8 y R9 representan en cada caso un átomo de hidrógeno,
- R2 y R3 representan hidrógeno, hidroxilo; fluoro; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; amino; carboxi; sulfato; sulfamilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C2-C6 sin sustituir; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; fenil-(alquilo de C1-C6), estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6), estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; -C(O)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenil-(alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-aminosulfonilo, en particular metilaminosulfonilo, y (alquilo de C1-C6)-sulfonilamino, en particular metanosulfonilamino
- R5 es H o halógeno;

ES 2 297 767 T3

- n es 3, 4 ó 5;
- q es 1 ó 2;
- 5 - Z es CH₂ u oxígeno;
- la suma de m y p es 0, 1 ó 2 y de manera especialmente preferida 1 ó 2;

10 siendo R2 y R3 de manera especialmente preferida H, halógeno, ciano o alquilo de C2-C6.

Compuestos dados a modo de ejemplo correspondientemente al presente invento, que corresponden a la fórmula II se seleccionan entre:

- 15 1: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
138: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
20 29: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
139: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
30: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
25 31: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
2: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
30 32: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
8: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
142: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
35 42: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
143: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
40 44: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
45: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
47: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
45 48: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
3: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
50 140: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
33: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
141: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
55 34: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
35: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
60 4: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
37: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
10: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
65 144: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
50: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

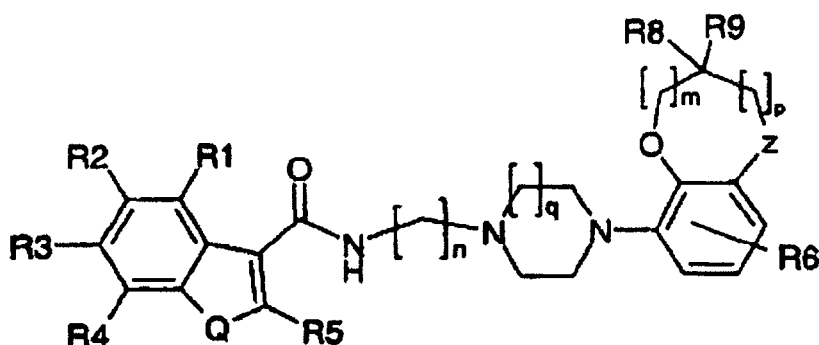
ES 2 297 767 T3

- 145: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
11. N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- 5 52: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 54: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- 55: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 10 12: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 136: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 15 13: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 137: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 14: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida
- 20 15: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 16: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- 25 17: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 18: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 30 146: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbami-
da
- 57: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 35 147: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbami-
da
- 19: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida
- 59: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 40 61: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- 62: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 45 24: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 148: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 64: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 50 149: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 66: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- 55 67: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 69: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- 70: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 60 158: N-(4-(4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)piperazin-1-il)-butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarba-
mida.

65

ES 2 297 767 T3

En una forma preferida de realización del invento, el grupo X con la fórmula general X1 ó X2 está unido en la posición 3 al heteroarilo bicíclico de la fórmula general I y tiene la fórmula general III:



Fórmula III

en la que R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, z, m, p y q tienen en cada caso el significado que se ha definido más arriba y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

En formas preferidas de realización R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, n, m, p y q tienen los significados que se describen precedentemente en el caso de los compuestos preferidos de las fórmulas II, efectuándose en formas preferidas de realización, expuestas a modo de ejemplo, de la fórmula III que: Q = O, S, NH; R1, R4, R5, R6, R8 y R9 = H; R2 y R3 = hidrógeno, halógeno, ciano o alquínilo de C2-C6; n = 4; q = 1, 2; Z = O, CH₂.

Compuestos dados a modo de ejemplo, que corresponden a la fórmula III del presente invento se seleccionan entre:

5: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

6: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

7: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

43: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

46: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

49: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

51: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

36: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

38: N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

9: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

53: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

56: N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

39: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

40: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

41: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

58: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

60: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

63: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenc[o]xepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

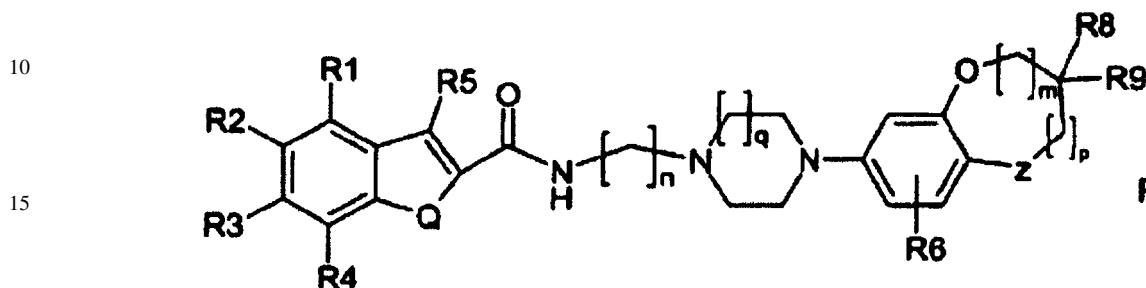
65: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

68: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

71: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

5 Otra forma preferida de realización del invento se refiere a compuestos de la fórmula IV, en la que el grupo X con la fórmula general X1 o X2 está unido en la posición 2 al heteroarilo bicíclico de la fórmula general I,



Fórmula IV

20

en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, z, m, p y q tienen los significados que se han definido más arriba, y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

25

En formas preferidas de realización, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, n, m, p y q tienen los significados que se han descrito precedentemente en el caso de los compuestos preferidos de las fórmulas II y III, realizándose en formas de realización preferidas de la fórmula IV que se exponen a modo de ejemplo, que: Q = S; R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8 y R9 = H; n = 4; q = 1, 2; Z = O, CH₂.

30

Compuestos dados a modo de ejemplo, que corresponden a la fórmula IV del presente invento son:

20: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

35

150: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

72: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

151: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

40

74: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

75: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

45

77: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

78: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

25. N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

50

152: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

80: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

55

153: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

82: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

83: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

60

85: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

86: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

65

26: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

154: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

88: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

155: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

5 90: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

91: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

93: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

10

94: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

27: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

15

104: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

106: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida

107: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

20

109: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

110: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

25

28: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

156: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbami-
da

30

96: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbami-
da

157: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbami-
da

35

98: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida

99: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

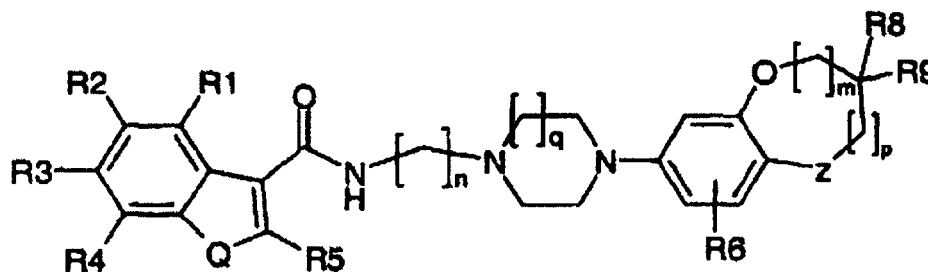
40

101: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

102: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

45 Otra forma preferida de realización del invento se refiere a compuestos de la fórmula V, en la que el grupo X con la fórmula general X1 o X2 está unido en la posición 3 al heteroarilo bicíclico de la fórmula general I,

50



55

Fórmula V

60

en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, z, m, p y q tienen los significados que se han definido más arriba, y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

65

En formas preferidas de realización, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, n, m, p y q tienen los significados que se han descrito precedentemente en el caso de los compuestos preferidos de las fórmulas II, III y IV.

ES 2 297 767 T3

Compuestos dados a modo de ejemplo, correspondientes a la fórmula V del presente invento son:

73: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

76: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

79: N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

81: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

84: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

87: N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

89: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

92: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

95: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

105: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

106: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

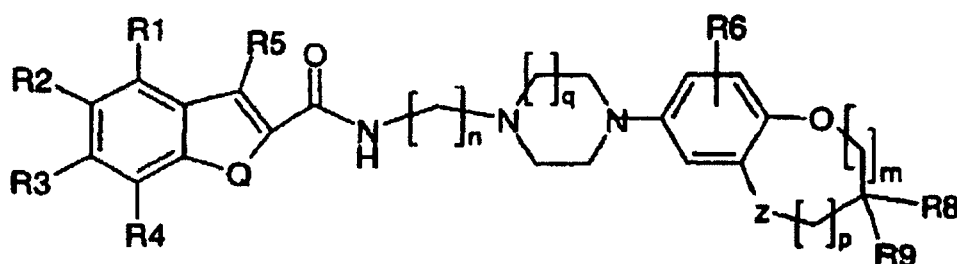
111: N-(4-(4-(2,3-dihidrobencodioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

97: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

100: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

103: N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Otra forma de realización del invento se refiere a compuestos de la fórmula VI, en la que el grupo X con la fórmula general X1 o X2 está unido en la posición 2 al heteroarilo bicíclico de la fórmula general I:



Fórmula VI

en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, z, m, p y q tienen los significados que se han definido más arriba, y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

En formas preferidas de realización, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, n, m, p y q tienen los significados que se han descrito precedentemente en el caso de los compuestos preferidos de las fórmulas II, III y IV.

Compuestos dados a modo de ejemplo de la fórmula VI, correspondientes al presente invento son:

21: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

112: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

114: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

115: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

117: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

118: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

22: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

5 120: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

122: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

123: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

10

125: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

126: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

15

23: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

128: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

130: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida

20

131: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

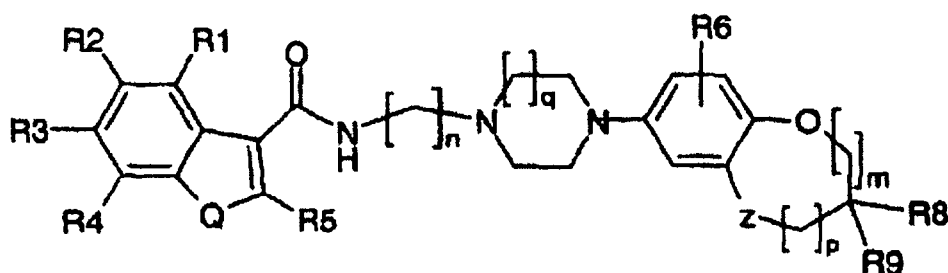
133: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

25

134: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

Otra forma de realización del invento se refiere a compuestos de la fórmula VII, en la que el grupo X con la fórmula general X1 o X2 está unido en la posición 3 al heteroarilo bicíclico de la fórmula general I

30



40

Fórmula VII

45 en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, z, m, p y q tienen los significados que se han definido más arriba, y en la que n tiene el valor de 2, 3, 4 ó 5.

En formas preferidas de realización, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, n, m, p y q tienen los significados que se han descrito precedentemente en el caso de los compuestos preferidos de las fórmulas II, III y IV.

50 Compuestos dados a modo de ejemplo, correspondientes a la fórmula VII del presente invento se seleccionan entre:

113: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

116: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

55

119: N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

121: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

60

124: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

127: N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

129: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

65

132: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

135: N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

El invento se refiere también a sales fisiológicamente aceptables de los compuestos conformes al invento. Ejemplos de tales sales se describen en las siguientes definiciones.

5 Está claro además para un experto en la especialidad que, según sea la elección de los sustituyentes, pueden resultar compuestos isómeros geométricos y/u ópticamente activos. En este caso, tanto los isómeros, los racematos como también las respectivas formas enantiómeras puras o bien eventualmente diastereoisómeras son objeto del presente invento.

10 Los sustituyentes mencionados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de patente adjuntas, comprenden en particular los grupos seguidamente explicados.

15 Un "alquilo" puede ser un grupo alquilo ramificado o sin ramificar, que tiene de manera preferida de 1 a 10 átomos de C, de manera especialmente preferida de 1 a 6 átomos de C ("alquilo de C1-C6") y de manera muy especialmente preferida 1, 2 ó 3 átomos de C. Un "alquilo de C1-C6" comprende p.ej. metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, 1-pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 1-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y n-hexilo. Un "alquilo" puede ser también cíclico o puede contener una parte cíclica, prefiriéndose los anillos cíclicos con 3-7 átomos de C, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De manera preferida, un "alquilo" no es cíclico y no contiene ninguna parte cíclica. Unos grupos alquilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o varios sustituyentes, en particular con hidroxilo o amino. De manera preferida, un "alquilo" está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o alquiloxi.

20 Los "alqueno" y "alquino" tienen por lo menos un enlace doble o respectivamente triple. Ellos pueden estar ramificados o sin ramificar y tienen de manera preferida de 2 a 6 átomos de C. Los alquenos o alquinos están unidos preferiblemente al anillo de heteroareno o fenilo del entramado fundamental del compuesto, de tal manera que el enlace doble o respectivamente triple está conjugado con el anillo aromático. Los alquenos y alquinos pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o varios sustituyentes, de manera preferida con fenilo, encontrándose el grupo fenilo entonces, de manera especialmente preferida, junto al átomo de C 2 (cuando un alqueno o alquino está unido a través del átomo de C1 al anillo de heteroareno o fenilo del entramado fundamental). De manera preferida, los alquenos o alquinos están sin sustituir.

30 Un "alquilo" es el grupo-O-alquilo, en que el alquilo se selecciona de manera preferida entre los grupos arriba indicados para "alquilo". De manera preferida, un "alquilo" es un grupo alquilo de C1-C6, de manera especialmente preferida metoxi.

35 Un "alquilo" es el grupo S-alquilo, en que el alquilo se selecciona de manera preferida entre los grupos arriba indicados para "alquilo". De manera preferida, un "alquilo" es un grupo (alquilo de C1-C6)-S.

40 Un "alquilaminosulfonilo" comprende los grupos -SO₂-NH-alquilo y SO₂-N-dialquilo, en que el alquilo se selecciona de manera preferida entre los grupos arriba indicados para "alquilo". De manera preferida, un "alquilo" en "alquilaminosulfonilo" es un grupo alquilo de C1-C6. Ejemplos del "alquilaminosulfonilo" son p.ej. metilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo o butilaminosulfonilo.

45 Un "alquilsulfonilamino" es el grupo -NH-SO₂-alquilo, en que el alquilo se selecciona de manera preferida entre los grupos arriba indicados para "alquilo". De manera preferida, un "alquilsulfonilamino" es un grupo (alquilo de C1-C6)-sulfonilamino, p.ej. metanosulfonilamino.

50 Un "amino" comprende aminas primarias, secundarias o terciarias. Las aminas secundarias o terciarias pueden llevar sustituyentes seleccionados entre el conjunto formado por alquilo o fenilalquilo. El alquilo puede llevar adicionalmente hidroxilo o alquiloxi. El amino es en particular una amina primaria, es decir exclusivamente sustituida con átomos de hidrógeno.

Un "fenilo" está preferiblemente sin sustituir, pero eventualmente puede estar sustituido independientemente una o varias veces, p.ej. con alcoxi, alquilo, trifluorometilo o halógeno.

55 Un "fenilalquilo" es el grupo -alquilo-fenilo, teniendo fenilo y alquilo los significados que precedentemente se han definido. El fenilalquilo comprende por ejemplo feniletilo y bencilo y es preferiblemente bencilo.

60 Un "fenoxi" es el grupo -O-fenilo en el que el fenilo tiene el significado que se ha definido precedentemente de modo adicional.

Un "alquilcarbonilo" comprende el grupo -C(O)-alquilo, en el que el alquilo se selecciona de manera preferida entre los grupos arriba indicados para "alquilo", y es de manera especialmente preferida -C(O)-alquilo de C1-C6. Un "alquilcarbonilo" es de manera preferida acetilo, propionilo o butirilo.

65 Un "fenilcarbonilo" es -C(O)-fenilo, en el que el fenilo tiene el significado que se ha definido más arriba.

Un "fenilalquilcarbonilo" es -C(O)-alquilo-fenilo, en el que el alquilo y fenilo tienen los significados que se han definido más arriba.

ES 2 297 767 T3

Un "alquiloxycarbonilo" es el grupo -C(O)-O-alquilo, en el que el alquilo se selecciona preferiblemente entre los grupos arriba indicados para "alquilo". De manera preferida, un "alcoxycarbonilo" es un grupo (alquil de C1-C6)-oxycarbonilo.

5 Un "fenilalquiloxycarbonilo" es el grupo -C(O)-O-alquil-fenilo, en que el alquilo y fenilo tienen los significados que se han definido más arriba.

Un "halógeno" comprende fluoro, cloro, bromo y yodo, y de manera preferida fluoro, cloro o bromo.

10 Un "sulfamoilo" comprende el grupo -SO₂-NH₂.

Un "sulfonilamino" comprende el grupo -NH-SO₂H.

15 Las "sales fisiológicamente aceptables" incluyen sales por adición no tóxicas de una base, en particular de un compuesto de las fórmulas (I) hasta (VII) en forma de la base libre, con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen HCl, HBr, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido butírico, ácido α -, β - o γ -hidroxi-butírico, ácido valerianico, ácido hidroxi-valerianico, ácido caproico, ácido hidroxi-caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido D-glucurónico, ácido L-glucurónico, ácido D-galacturónico, glicina, ácido benzoico, ácido hidroxi-benzoico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido vanílico, ácido cumárico, 20 ácido cafeico, ácido hipúrico, ácido orótico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ácido D,L-tartárico, ácido meso-tartárico, ácido fumárico, ácido L-málico, ácido D-málico, D,L-málico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido oxalacético, ácido glutárico, ácido hidroxi-glutárico, ácido ceto-glutárico, ácido adípico, ácido ceto-adípico, ácido pimélico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido ftálico, ácido propano-tricarboxílico, ácido cítrico, 25 ácido isocítrico, ácido metano-sulfónico, ácido tolueno-sulfónico, ácido benceno-sulfónico, ácido canfo-sulfónico, ácido embónico y ácido trifluorometano-sulfónico.

Los compuestos de las fórmulas (I) hasta (VII) como se han definido, son apropiados como medicamentos. Los compuestos conformes al invento comprenden ligandos afines o incluso muy afines para receptores D3.

30 El concepto de "ligando afín de D3" comprende unos compuestos, que en un experimento con radioligandos (compárense la cita de Hübner, H. y colaboradores, J. Med. Chem. 2000, 43, 756-762, así como el párrafo "Actividad biológica" muestran una fijación a receptores D3 de dopamina humanos con un valor de K_i de no más que 500 nM. Para ligandos "afines" de otros receptores sirve correspondientemente la definición.

35 El concepto de "ligandos muy afines de D3" comprende unos compuestos, que en un experimento con radioligandos (compárense la cita de Hübner, H. y colaboradores J. Med. Chem. 2000, 43, 756-762, así como el párrafo "Actividad biológica" muestran una fijación a receptores D3 de dopamina humanos con un valor de K_i preferiblemente de no más que aproximadamente 30 nM, de manera especialmente preferida de no más que 3 nM. Para ligandos 40 "muy afines" de otros receptores sirve correspondientemente la definición.

Un aspecto del presente invento se refiere a ligandos selectivos para D3. El concepto de "ligandos selectivos para D3" comprende unos compuestos, que en el experimento con radioligandos para el receptor D3, tal como se describe en el subsiguiente párrafo "Actividad biológica", tienen un valor de K_i que es más bajo en un factor de por lo menos 10 45 que para por lo menos de los cinco de los siete receptores siguientes: receptores D1, D2long (largo), D2short (corto) y D4,4 de dopamina, receptores 5-HT1a y 5-HT2 y el adrenoceptor alfa 1 de serotonina.

Otro aspecto del invento se refiere a ligandos muy selectivos para D3. El concepto de "ligandos muy selectivos para D3" comprende unos compuestos, que en el experimento con radioligandos para el receptor D3, tal como se describe en el subsiguiente párrafo "Actividad biológica", tienen un valor de K_i que es más bajo en un factor de por lo menos 100 que para por lo menos cinco de los siete receptores siguientes: receptores D1, D2long (largo), D2short (corto) y 50 D4,4 de dopamina, receptores 5-HT1a y 5-HT2 y el adrenoceptor alfa 1 de serotonina.

55 Para ligandos "afines" o "muy afines" del adrenoceptor 5-HT1a o alfa 1 son válidas unas correspondientes definiciones.

Los ligandos para D3 pueden tener junto al receptor D3 un efecto agonista, antagonista o agonista parcial. Las correspondientes actividades intrínsecas de los compuestos conformes al invento se pueden medir en ensayos de mitogénesis, tal como se han descrito en la bibliografía (Hübner, H. y colaboradores J. Med. Chem. 2000, 43, 4563-4569 y Löber, S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12.17, 2377-2380). Dependiendo de la patofisiología de la enfermedad que constituye el fundamento, se puede desear terapéuticamente una actividad agonista más fuerte, una actividad antagonista más fuerte o una actividad antagonista parcial.

65 Por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática se desean frecuentemente moduladores de dopamina con una porción agonista fuerte, mientras que en el caso del tratamiento de la esquizofrenia pasan a emplearse por regla general antagonistas puros.

ES 2 297 767 T3

Los agonistas parciales para D3 tienen por el contrario por ejemplo un potencial en el caso del tratamiento de discinesias inducidas por L-DOPA.

5 Finalmente, algunas de las sustancias conformes al invento tienen también una afinidad significativa para otros receptores farmacológicamente interesantes, tales como p.ej. el receptor de serotonina, en particular el receptor de 5-HT1a, o el receptor de alfa 1 adrenérgico.

En lugar de una fijación muy selectiva a receptores D3 de dopamina, dependiendo del tipo de la enfermedad que se ha de tratar, puede ser deseada una fijación a otro receptor adicional.

10 Por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia puede ser atractivo un compuesto, que es un ligando muy afín para D3 y al mismo tiempo un ligando afín o incluso muy afín para receptores 5-HT1a. En otra forma de realización distinta del invento, para el tratamiento de discinesias puede ser deseado un compuesto, que junto a propiedades moduladoras de D3 tenga propiedades moduladoras de alfa 1 y/o 5-HT1a agonistas para D2.

15 El presente invento permite por lo tanto un ajuste fino o respectivamente una elección deliberada de la afinidad, la actividad y la selectividad que se desean, en relación con diferentes receptores farmacológicamente importantes, en particular los receptores D3 de dopamina, pero también por ejemplo en lo que se refiere al receptor 5-HT1a o del receptor D2.

20 Un objeto adicional del invento es, por lo tanto, un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de las fórmulas generales (I) hasta (VII) o uno de los compuestos expuestos en concreto tal como arriba se definen, eventualmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable así como de un agente coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 El invento se refiere también a la utilización de uno o varios de los compuestos de las formulas generales (I) hasta (VII), o de uno de los compuestos expuestos en concreto, eventualmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para la producción de un medicamento para las indicaciones que aquí se mencionan.

30 El concepto de "tratamiento" de una enfermedad comprende en esta solicitud de patente: (a) la terapia de una enfermedad ya existente, así como (b) la profilaxis de una enfermedad todavía no pronunciada o todavía no totalmente pronunciada, cuando existe un riesgo para la aparición de una de tales enfermedades.

35 De manera preferida, para la producción de medicamentos se seleccionan los compuestos conformes al invento que son ligandos muy afines para D3. Se utilizan de manera especialmente preferida ligandos selectivos o incluso muy selectivos para D3.

En otra forma de realización del invento, se seleccionan unos compuestos que son afines o incluso muy afines, también o en particular, para el receptor alfa 1 adrenérgico o el receptor 5-HT1a.

40 Los compuestos conformes al invento tienen un potencial en la terapia o profilaxis de una serie de enfermedades, que en particular van acompañadas por un trastorno del metabolismo de dopamina o de la cascada de señales dopaminérgicas, o respectivamente de manera eventual la transferencia de señales serotoninérgicas.

45 Un objeto del invento es por lo tanto la utilización de un compuesto conforme al invento, como se describe en esta solicitud de patente, incluyendo a las reivindicaciones y los Ejemplos, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que van acompañadas por un trastorno del metabolismo de dopamina y/o de la cascada de señales dopaminérgicas.

50 Un objeto adicional del invento es la utilización de un compuesto conforme al invento, como se describe en esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones y los Ejemplos, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que van acompañadas por un trastorno de la cascada de señales adrenérgicas, o respectivamente que resultan a partir de éste y/o que se pueden curar terapéuticamente por administración de compuestos miméticos o inhibidores alfa-adrenérgicos. En ejemplos de tales enfermedades son la hipertensión o la hiperplasia benigna de próstata.

55 Otro objeto del invento es la utilización de un compuesto conforme al invento, tal como se describe en esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones y los Ejemplos, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que van acompañadas por un trastorno del metabolismo de serotonina y/o de la transferencia de señales serotoninérgicas.

60 Las enfermedades, en cuya patogénesis están implicados procesos dopaminérgicos y/o serotoninérgicos, son en particular enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Un objeto del invento es, por lo tanto, la utilización de un compuesto conforme al invento, como se describe en esta solicitud de patente incluyendo las reivindicaciones y los Ejemplos, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del SNC.

65 El concepto de "enfermedades del SNC" comprende en esta solicitud de patente tanto los trastornos que tienen su origen en el SNC y cuyos síntomas se apreciables de una manera predominante o exclusiva en el SNC, tales como p.ej. psicosis, depresiones o trastornos cognitivos, así como también las enfermedades que tienen su origen el SNC, cuyos

ES 2 297 767 T3

síntomas, sin embargo, se hacen apreciables por lo menos en parte en otros órganos dianas, tales como p.ej. trastornos motores extrapiramidales del movimiento o hiperprolactinemia.

Ejemplos de enfermedades del SNC, que pueden ser tratadas con los compuestos conformes al invento, son

- (1) psicosis y trastornos por angustia, inclusive manías, psicosis idiopáticas, esquizofrenia, trastornos compulsivos, ataques de pánico, fobias, trastornos de la comida, trastornos agresivos y autoagresivos, estereotipias y otros trastornos de la personalidad
- (2) dependencia respecto de drogas, p.ej. adicción a cocaína, alcohol, opiáceos y nicotina;
- (3) trastornos del estado de ánimo, p.ej. trastornos depresivos, en particular la depresión principal (en inglés "major depression"), trastornos maníacos depresivos, depresiones debidas a causas orgánicas, p.ej. en conexión con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer
- (4) trastornos del movimiento, inclusive temblor (tremor), rigidez (rigor), discinesias, distonías, tales como en el caso de la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo (idiopático, p.ej. en el caso del síndrome de Parkinson Plus, o inducido por medicamentos, p.ej. después de un tratamiento con L-dopa o agentes neurolépticos), el síndrome de Segawa, el síndrome de Tourette, el síndrome de las piernas inquietas
- (5) trastornos del sueño, inclusive una narcolepsia provocada por agonistas de dopamina, o trastornos del sueño asociados con la enfermedad de Parkinson
- (6) náuseas; en este caso los antagonistas de dopamina se pueden emplear o bien a solas o en combinación con antagonistas de 5-HT₃
- (7) trastornos cognitivos y enfermedades de demencia
- (8) hiperprolactinemia; hiperprolactinoma así como en el caso del destete apoyado por medicamentos después de un embarazo
- (9) glaucoma
- (10) síndrome de hiperactividad (ADHS)
- (11) autismo, o respectivamente trastornos vinculados con un autismo, en particular en el caso de compuestos con una componente de acción serotoninérgica pronunciada
- (12) apoplejía o ictus, en particular en el caso de compuestos con un componente de acción serotoninérgica pronunciado.

Como aplicación terapéutica adicional se pueden mencionar el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas, puesto que las sustancias, a causa de su efecto neuroprotector, retrasan la destrucción o pérdida de neuronas como causa o consecuencia de un suceso patofisiológico, o pueden hacer que se detenga. Tales enfermedades son por ejemplo la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson o sinucleopatías, p.ej. el síndrome de Parkinson Plus.

Junto al tratamiento de enfermedades, que resultan y/o transcurren inequívocamente mediando participación del SNC, las sustancias conformes al invento se pueden utilizar también para el tratamiento de otras enfermedades, que no están asociadas con el SNC, no lo están inequívocamente o no lo están exclusivamente. Tales enfermedades son en particular formas dolorosas o trastornos del tracto urinario, tal como p.ej. la disfunción sexual, en particular la disfunción eréctil masculina y la incontinencia urinaria. Para el tratamiento de la incontinencia urinaria son apropiados en particular los compuestos que tienen una componente de acción serotoninérgica pronunciada.

Un objeto del invento es por lo tanto la utilización de un compuesto conforme al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de dolores o de enfermedades del tracto urinario, en particular de la disfunción eréctil masculina y de la incontinencia urinaria.

Unas enfermedades, para las que son especialmente apropiados los compuestos conformes al invento, son esquizofrenias, trastornos depresivos, trastornos del movimiento inducidos por L-dopa o por agentes neurolépticos, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Segawa, el síndrome de las piernas inquietas, hiperprolactinemia, hiperprolactinoma, el síndrome de hiperactividad (ADHS) y la incontinencia urinaria.

Trastornos del movimiento, que son especialmente accesibles a la terapia con las sustancias conformes al invento, son en particular

- trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, p.ej. rigidez (rigor), temblor (tremor), distonía y discinesia

ES 2 297 767 T3

- el síndrome de Segawa
- trastornos del movimiento motores extrapiramidales (tardíos) inducidos por agentes neurolépticos, en particular discinesia, distonía y acatisia
- trastornos del movimiento motores extrapiramidales inducidos por L-dopa, en particular discinesias y distonías
- el síndrome de las piernas inquietas.

Finalmente, los medicamentos conformes al invento, dependiendo de la enfermedad que se haya de tratar, pueden estar estructurados también como una formulación combinada para la administración simultánea o consecutiva.

Por ejemplo, una unidad de venta, que contiene una medicación con un cierto contenido de L-dopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, también puede comprender una composición farmacéutica, que contiene uno o varios de los compuestos conformes al invento, p.ej. con un perfil de acción agonista parcial dopaminérgico y/o serotoninérgico, muy selectivo. En este caso la L-dopa y el compuesto conforme al invento se pueden presentar en la misma formulación farmacéutica, p.ej. en una tableta combinada, o también en diferentes unidades de aplicación, p.ej. en forma de dos tabletas separadas. Dependiendo de las necesidades, ambas sustancias activas se pueden administrar al mismo tiempo o por separado en el tiempo.

En una formulación combinada se puede conseguir por ejemplo una administración secuencial, mediante el recurso de que una forma de administración, p.ej. una tableta oral, tiene dos diferentes capas con un distinto perfil de liberación para los diferentes componentes farmacéuticamente activos. Está claro para un experto en la especialidad que en el contexto del presente invento se pueden concebir diferentes formas de administración y esquemas de aplicación, todas/os las/los cuales son objeto del invento.

Una forma de realización del invento concierne por lo tanto a un medicamento, que contiene L-dopa o un agente neuroléptico, así como un compuesto conforme al invento para la administración simultánea o consecutiva en el tiempo a los pacientes.

En otra forma de realización del invento, la unidad de venta puede ser una formulación combinada o puede contener dos unidades de aplicación, que contienen dos de los compuestos conformes al invento con diferente perfil de receptores, p.ej. un agente modulador de D3 muy afín y muy selectivo y un agente modulador de 5-HT1a muy afín.

Un objeto adicional del invento es un método para el tratamiento de una enfermedad, que se selecciona entre las enfermedades más arriba expuestas, mediante administración de uno o varios de los compuestos conformes al invento, en cada caso a solas o en combinación con otros medicamentos, a un mamífero, que necesita de uno de tales tratamientos, comprendiendo el concepto de "mamífero" también, y en particular, seres humanos.

Usualmente, los medicamentos conformes al invento se componen de una composición farmacéutica, que junto a los compuestos conformes al invento, tal colmo arriba se han descrito, contiene por lo menos un soporte o vehículo o una sustancia auxiliar o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

Está claro para un experto en la especialidad que la formulación farmacéutica, dependiendo de la vía de aplicación considerada, puede estar estructurada de manera distinta. Así, la formulación farmacéutica puede estar adaptada por ejemplo para la administración por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, oral, bucal, sublingual, nasal, transdérmica, inhalativa, rectal o intraperitoneal.

Las correspondientes formulaciones y los soportes y vehículos o respectivamente las sustancias auxiliares y coadyuvantes farmacéuticas apropiados/as para esto, tales como materiales de carga y relleno, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes de deslizamiento, estabilizadores, sustancias aromatizantes, antioxidantes, agentes conservantes, agentes dispersantes o disolventes, tampones o electrólitos, son conocidos/as para un experto en la especialidad en el sector de la técnica farmacéutica, y se describen por ejemplo en obras clásicas, tales como las de Sucker, Fuchs y Speiser ("Pharmazeutische Technologie" [Tecnología farmacéutica], Deutscher Apotheker Verlag (Editorial farmacéutica alemana), 1991) y de Remington ("The Science and Practice of Pharmacy" [La ciencia y práctica de farmacia], Lippincott, Williams & Wilkins, 2000).

En una forma preferida de realización del invento, las composiciones farmacéuticas, que contienen los compuestos conformes al invento, se administran por vía oral y pueden presentarse por ejemplo como cápsulas, tabletas, polvos, granulados, grageas, o en una forma líquida.

En este caso, la formulación puede estar estructurada como forma de administración que libera con rapidez, cuando se desea una rápida iniciación de la acción. Unas correspondientes formulaciones orales se describen por ejemplo en los documentos EP 0.548.356 o EP 1.126.821.

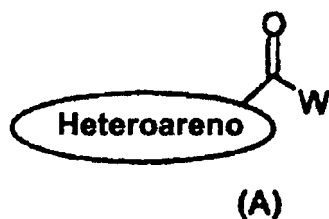
Si, por el contrario, se desea una liberación prolongada, se recomienda una formulación con liberación retardada de la sustancia activa. Correspondientes formulaciones orales son conocidas asimismo a partir del estado de la técnica.

ES 2 297 767 T3

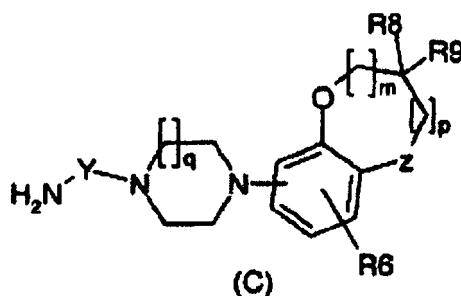
Unas formulaciones farmacéuticas alternativas pueden ser, por ejemplo, soluciones para infusión o inyección, aceites, supositorios, aerosoles, rociadas (sprays), parches (emplastos), microcápsulas o micropartículas.

Los compuestos de las fórmulas I a VII se preparan de acuerdo con unos métodos que parcialmente ya se han descrito en la bibliografía (Bettinetti, L. y colaboradores, J. Med. Chem. 2002, 45, 4594-4597). Para esto, los derivados de ácidos del tipo (A), que han sido adquiridos comercialmente, sintetizados según una prescripción de la bibliografía, o cuyos métodos de preparación han sido elaborados y perfeccionados en nuestros laboratorios, activados en forma de sus cloruros de ácidos carboxílicos o alternativamente, en el caso del empleo de los ácidos carboxílicos, mediante utilización de reactivos especiales de activación, tales como por ejemplo hidroxibenzotriazol, hidroxiazabenzotriazol, HATU (Kienhöfer, A. Synlett 2001, 1811-1812) o TBTU (Knorr, R. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930) y que han reaccionado con la base libre del tipo (C) para dar los derivados de las fórmulas I a VII.

La preparación de los compuestos conformes al invento se efectúan mediante reacción de un derivado de ácido A

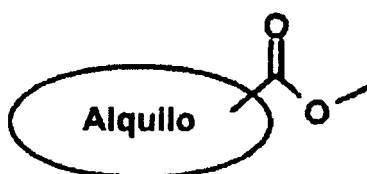


con una base libre de la fórmula general C,

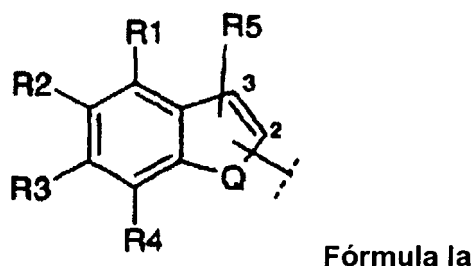


realizándose que:

W se selecciona entre OH, Cl, Br o un grupo



Un heteroareno representa un grupo de la fórmula Ia



teniendo R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, m, p y q los significados que se han definido más arriba, representando el enlace cruzado transversalmente en el heteroátomo el enlace del grupo -C(O)-W a la posición 2 ó 3 del mencionado heteroareno con la fórmula Ia,

y realizándose, en el caso de que el sustituyente W sea un grupo hidroxilo, que el correspondiente grupo ácido, antes de la reacción con la base libre de la fórmula general C, es activado mediante adición de reactivos para activación, tales como p.ej. hidroxibenzotriazol, hidroxiazabenzotriazol, HATU o TBTU.

5 W es de manera preferida cloro, bromo u OH y de manera especialmente preferida cloro u OH.

Síntesis de los ejemplos de realización

Acceso a los ácidos heteroarenocarboxílicos obtenibles comercialmente (aquí designados como del "tipo A1")

10 *Ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico; ácido 5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico; ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; ácido benzo[b]furano-2-carboxílico; ácido indol-2-carboxílico, ácido indol-3-carboxílico; cloruro de ácido 3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

15 Ciertos ácidos heteroarenocarboxílicos del tipo A1 son adquiribles comercialmente, tales como p.ej. el ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (p.ej. de la entidad *Aldrich, Taufkirchen*; n°: 46,746-4); el ácido 5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (p.ej. de la entidad *Maybridge, Tintangel, Reino Unido*; n°: CC 31201); el ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (p.ej. de la entidad *Maybridge, Tintangel, Reino Unido*; n°: CC 12301); el ácido benzofurano-2-carboxílico (p.ej. de la entidad *Aldrich, Taufkirchen*; n°: 30,727-0); el ácido indol-2-carboxílico (p.ej. de la entidad *Aldrich, Taufkirchen*; n°:1-510-9) ó el ácido indol-3-carboxílico (p.ej. de la entidad *Aldrich, Taufkirchen*; n°: 28,473-4). Ciertos derivados de los ácidos carboxílicos, tales como el cloruro de ácido 3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico se pueden adquirir asimismo comercialmente (p.ej. de la entidad *Maybridge, Tintangel, Reino Unido*; n° BTB 00300).

25 *Síntesis de novo de ácidos heteroarenocarboxílicos (aquí designados como del tipo "A2")*

Ácido benzofurano-3-carboxílico; ácido 6-cianoindol-2-carboxílico; ácido 5-cianobenceno[b]tiofeno-2-carboxílico; ácido 6-etinil-benceno[b]tiofeno-2-carboxílico

30 Los ácidos heteroarenocarboxílicos del tipo A2 se prepararon en nuestros laboratorios tal como se describe seguidamente.

Ácido benzofurano-3-carboxílico

35 El ácido benzofurano-2,3-dicarboxílico (2,06 g; 10,0 mmol) (de la entidad *Aldrich, Taufkirchen*; n°: 64,274-6) se agita en común con polvo de cobre (1,15 g; 18,1 mmol) y quinolina (2,0 g; 15,48 mmol) durante 2 horas a 195°C en un baño de aceite. Después de haberse enfriado, se recoge en diclorometano, se filtra con succión a través de una frita de vidrio, y el residuo se lava posteriormente con diclorometano. El material filtrado se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio, y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5 con 5% de HCOOH) y a continuación (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 98-2 con 5% de HCOOH).

Rendimiento: 845 mg (52%)

45 EM (Espectro de masas) m/z 162 (M⁺). ¹H-RMN (resonancia magnética nuclear de ¹H) (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 7,38-7,45 (m, 2H, H-5, H-6), 7,55-7,61 (m, 1H, H-7), 8,10-8,16 (m, 1H, H-4), 8,39 (s, 1H, H-2).

Ácido 6-cianoindol-2-carboxílico

50 El éster metílico del ácido 6-cianoindol-2-carboxílico (0,05 g (0,24 mmol)) preparado según la bibliografía (Dann, O.; Wolff, H. P.; Schlee, R.; Ruff, J. Liebigs Annalen der Chemie, 1986, 2.164-2.178) se disuelve en 5 ml de metanol. A continuación, se mezcla con 2,5 ml de NaOH 2 N y se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en un evaporador rotatorio y se diluye con agua, a continuación se lava con hexano, se ajusta a un pH de 3-4 con HCl y se recoge en dietil-éter. Después de haber secado con MgSO₄ se elimina por evaporación el disolvente.

Rendimiento: 0,04 g (87%).

EM: m/z 187 ((M+H)⁺).

Ácido 5-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

65 El éster metílico de ácido 5-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,08 g, 0,36 mmol) preparado de acuerdo con la bibliografía (Bridges, A. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E. Tetrahedron Letters, 1992, 33, 7.499-7.502) se disuelve en 8 ml de THF (tetrahidrofurano) y se enfría a 0°C. A continuación, se añaden gota a gota metanol (8 ml) y NaOH 2 N (4 ml) y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de esto, se diluye con agua y con THF, los disolventes orgánicos se eliminan por evaporación rotatoria y a continuación la fase acuosa se

ES 2 297 767 T3

lava con acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta con HCl a un pH de 2 y se extrae múltiples veces con dietil-éter. Las fases etéreas reunidas se secan con sulfato de magnesio y se eliminan por evaporación en un evaporador rotatorio.

5 Rendimiento: 0,06 g (80%) de un material sólido de color blanco

m/z 203 (M⁺). IR (Infrarrojos) (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.375; 2.359, 2.226 (CN), 1.676 (COOH), 1.598, 1.385, 1.086, 720. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 3,68 (br.s, 1H, COOH), 7,86 (dd, J = 1,8 Hz, J = 8,5 Hz, 1H, H-6), 8,19 (s, 1H, H-3), 8,30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8,55 (d, J = 1.4 Hz, H-4). ¹³C-RMN (resonancia magnética nuclear de ¹³C) (CD₃OD, 90 MHz) δ (ppm), 109,9 (C-5), 119,8 (CN), 125,3 (C-7). 129,4 (C-4), 130,9 (C-6), 131,4 (C-3), 134,1 (C-3a), 140,0 (C-2), 147,4 (C-7a).

Ácido 6-etinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

15 El éster metílico de ácido 6-yodobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,47 mmol) preparado según la bibliografía (Bridges, A. J.; Lee, A.; Maduakor, E. C.; Schwartz, C. E. Tetrahedron Letters, 1992, 33, 7.499-7.502). se disuelve en THF seco (5 ml) bajo una atmósfera de N₂, luego se añaden CuI finamente desmenuzado (3,6 mg, 0,019 mmol, 4% en moles) y PdCl₂ (PPh₃)₂ (6,6 mg, 0,01 mmol, 2% en moles), y mediando agitación se añaden gota a gota NEt₃ (0,10 ml, 0,70 mmol), y a continuación trimetilsilacetileno (0,10 ml, 0,70 mmol) disuelto en 2 ml de THF. Después de haber
20 agitado a la temperatura ambiente durante 18 h, el disolvente se elimina en un evaporador rotatorio y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de hexano y acetato de etilo: 99-1).

Rendimiento: 0,11 g (81%) de un material sólido de color blanco

25 P.f.: 110°C. EM m/z 288 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.406 (CCH), 2.955, 2.898, 2.154 (CC), 1.716 (C=O), 1.250, 1.250^{*}, 756. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0,27 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 7,46 (dd, J = 1,4 Hz, J = 8,3 Hz, 1H, H-5), 7,78 (dd, J = 0,5, J = 8,3 Hz, 1H, H-4), 7,97-7,98 (m, 1H, H-3), 8,01 (d, J = 0,9 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 0,0, 0,1, 0,2, 52,6, 96,2, 104,6, 121,9, 125,2, 126,6, 128,5, 130,3, 134,7, 138,4, 141,9, 162,9. El éster metílico de ácido 6-trimetilsililetinilbenzo[b]tiofeno-carboxílico (23,0 mg, 0,08 mmol)
30 preparado de esta manera, se disuelve en THF (2ml), se enfría a -15°C y mediando agitación se añade gota a gota una solución 1 M de NH₄Bu₄F (en THF) (0,09 ml, 0,09 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio a la temperatura ambiente y se extiende sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de hexano y acetato de etilo: 99-1) conduce al éster metílico de
35 ácido 6-etinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

Rendimiento: 0,11 g (79%) de un material sólido de color blanco

40 P.f.: 147°C. EM m/z 288 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.245 (CCH), 2.921 (CH₃), 2.154 (CH₃), 1.699 (COOCH₃), 1.069, 756. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 3,19 (s, 1H, CCH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 7,49 (dd, J = 1,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H, H-6), 7,81 (dd, J = 0,5 Hz, J = 8,4 Hz, H-4), 8,00 (s, 1H, H-3), 8,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 52,6 (OCH₃), 78,7, 83,3, 120,8, 125,3, 126,2, 128,5, 130,2, 134,9, 138,7, 141,9, 162,9.

45 El éster metílico de ácido 6-etinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,08 g, 0,36 mmol) se disuelve en 8 ml de THF y se enfría a 0°C. A continuación se añaden gota a gota metanol (8 ml) y NaOH 2 N (4 ml), y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de esto se añaden agua y THF, los disolventes orgánicos se eliminan por evaporación y la fase acuosa remanente se lava con acetato de etilo. La fase acuosa se ajusta con HCl a un pH de 2 y se extrae múltiples veces con dietil-éter. Las fases etéreas reunidas se secan con sulfato de magnesio y se eliminan por evaporación en un evaporador rotatorio.

50 Rendimiento: 0,08 g (94%) de un material sólido de color blanco

55 P.f.: 214°C. EM m/z 202 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.288, 2.952, 2.816, 2.103, 1.672, 1.516, 1.421, 1.182, 1.045, 813, 758. ¹H-RMN (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 3,65 (s, 1H, CCH), 7,51 (dd, J = 1,2 Hz, 8,2 Hz, 1H, H-5), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H-4), 8,06 (s, 1H, H-3), 8,07 (s, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 80,1, 84,2, 122,3, 126,5, 127,4, 129,5, 131,1, 137,8, 140,3, 143,4), 165,6.

Preparación de las aminas

60 Los componentes amínicos de los compuestos conformes al invento se prepararon tal como se ha descrito a continuación, efectuándose la agrupación de las aminas en los tipos "C1" hasta "C9" según las propiedades químicas estructurales.

65

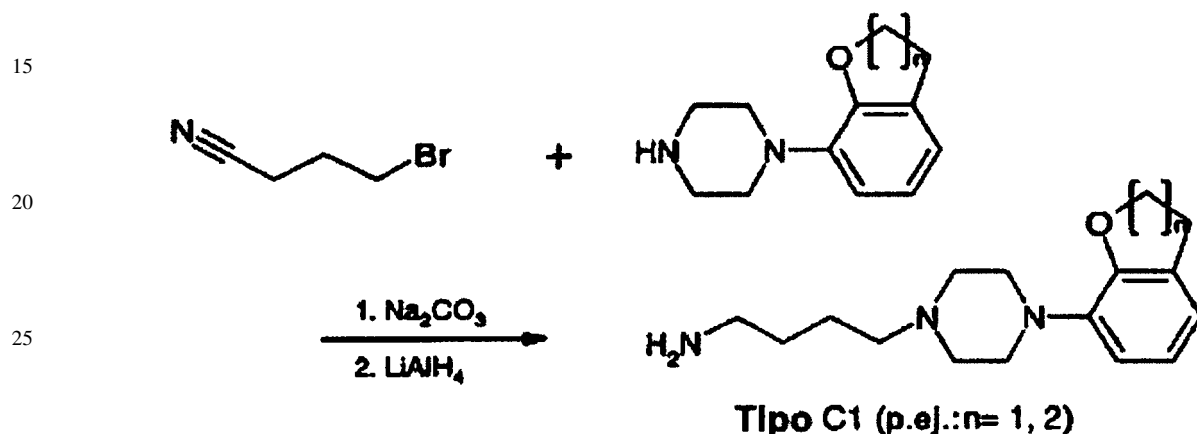
ES 2 297 767 T3

Preparación de las aminas del tipo C1

4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butilamina; 4-(4-(croman-8 il)piperazin-1-il)butilamina

5 La síntesis del dihidrobenzofurano sustituido con piperazina se efectúa de una manera análoga a la de la bibliografía (Kerrigan, F. Tetrahedron Lett. 1998, 2.219-2.222) hasta la obtención de (2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazina con un rendimiento de 54% a lo largo de 4 etapas de reacción.

10 A continuación, la base libre se alquila con un halogenuro de cianoalquilo, que tiene una correspondiente longitud de cadena, tal como se ilustra ejemplificativamente en el siguiente esquema de reacción:



30

35 Para ello, se disuelven 3,7 mmol de una piperazina sustituida correspondientemente y 0,8 g (7,5 mmol) de Na_2CO_3 en 20 ml de acetonitrilo, se añaden 3,1 mmol de ω -bromoalquilnitrilo y se calienta durante 15 horas bajo reflujo, a continuación se enfría a la temperatura ambiente y la solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge con agua y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, ésta se seca (con MgSO_4) y el disolvente se elimina por evaporación. La purificación mediante cromatografía de resolución súbita (p.ej. con una mezcla de CHCl_3 y EtOAc :1-1) proporciona el correspondiente ω -(4-fenilpiperazin-1-il)alquilnitrilo.

35

40 A continuación, se disuelven 0,5 mmol del ω -(4-fenilpiperazin-1-il)alquilnitrilo en 5 ml de dietil-éter seco, y se enfría a 0°C . Luego se añade gota a gota lentamente 1,0 ml de una solución de LiAlH_4 (1 M en dietil-éter) y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de haber enfriado de nuevo a 0°C , se mezcla con una solución saturada de NaHCO_3 , se filtra a través de una fritada de vidrio con Celite/ MgSO_4 /Celite y se lava con cloruro de metileno. La evaporación del material filtrado proporciona la deseada ω -(4-fenilpiperazin-1-il)alquilamina.

40

4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-il)butilamina

45

La síntesis de 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butilamina se efectúa de la manera que se ha descrito anteriormente.

Rendimiento: 0,27 g (86% a lo largo de 2 etapas de reacción).

50

EM: m/z 275 (M^+). IR: (NaCl): 3.359, 2.939, 2.820, 1.609, 1.487, 1.456, 1.254, 1.190, 1.132, 1.012, 942, 870, 755, 661. ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,43-1,63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,34-2,40 (m, 2H, $\text{H}_2\text{N-CH}_2$); 2,62 (m, 4H, pip); 2,72-2,74 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,15-3,21 (m, 6H, pip, CH_2N); 4,56-4,61 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,69-6,71 (m, 1H, fenilo); 6,77-6,86, (m, 2H, fenilo).

55

4-(4-(croman-8 -il)piperazin-1-il)butilamina

La preparación de 4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butilamina se efectúa de una manera análoga a la de las condiciones descritas para la 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-piperazin-1-il)butilamina.

60

Rendimiento: 0,058 g (57% a lo largo de 2 etapas de reacción).

EM: m/z 289 (M^+). IR: (NaCl): 3.354, 2.933, 2.870, 2.814, 1.664, 1.479, 1.461, 1.247, 1.196, 1.024, 870, 737. ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,46-1,59 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1,96-2,03 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,39-2,44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2,65 (m, 4H, pip); 2,70-2,74 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,77-2,80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 3,08 (m, 4H, pip); 4,24-4,27 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,71-6,79 (m, 3H, fenilo).

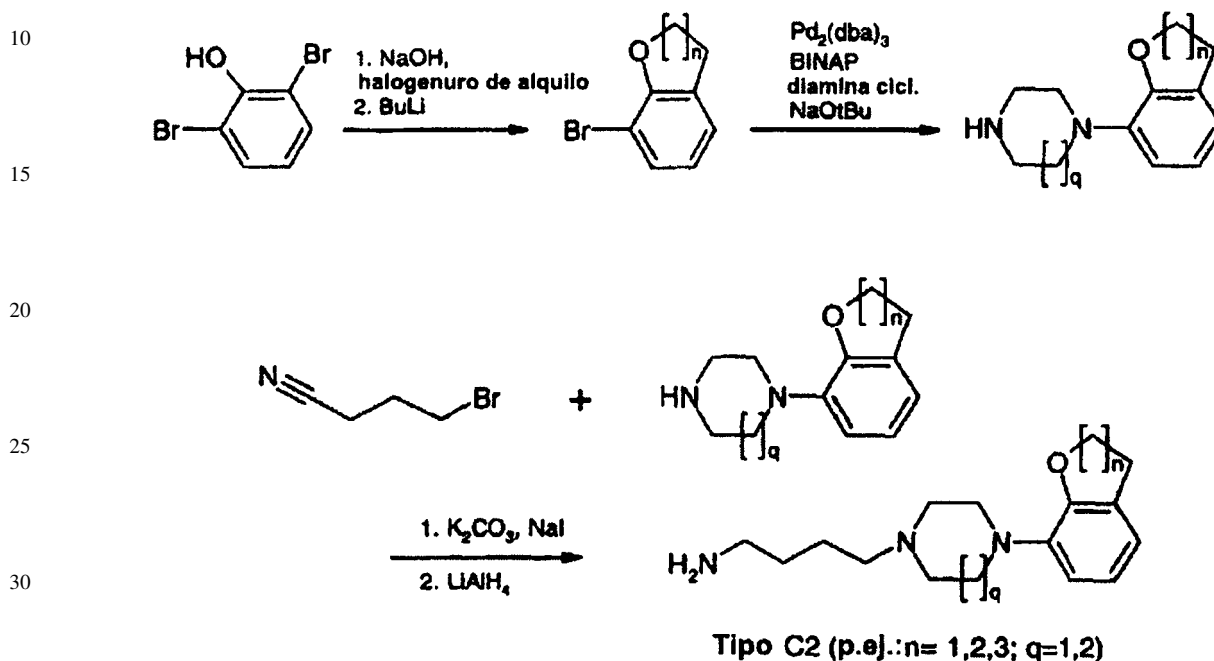
65

ES 2 297 767 T3

Preparación de las aminas del tipo C2

4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina

5 Como complemento de la prescripción de síntesis según el tipo C1 se pueden preparar sistemas condensados bicíclicos con anillos de 5, 6 y 7 miembros según el siguiente esquema general de reacción:



35 De manera ejemplificativa para el esquema general expuesto anteriormente, se describe la síntesis de 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)-butilamina.

40 Para ello se calienta primeramente 2,6-dibromofenol (28,8 mmol) en condiciones básicas (NaOH acuoso) con 1,4-dibromobutano (28,8 mmol) bajo reflujo durante 17 h. El bromuro de 2,6-dibromofenoxibutilo (16,75 mmol) que se ha formado en este caso se disuelve en una mezcla de THF y hexano (4/1), se enfría a -80°C y se añade gota a gota lentamente una solución 2,5 M de butil-litio en hexano (17,1 mmol). La 9-bromo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepina (4 mmol) condensada, obtenida de esta manera, se suspende junto con NaOtBu (20 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2% en moles), BINAP (2% en moles) y piperazina (8 mmol) en 5 ml de tolueno seco y se calienta durante 6 horas a 117°C . Después del tratamiento, la 1-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazina (1,5 mmol) obtenida y 0,63 g (4,5 mmol) de K_2CO_3 se disuelven en 20 ml de acetonitrilo, se añaden 0,15 ml (1,5 mmol) de 4-bromobutyronitrilo, y se calienta a reflujo durante 15 horas, a continuación se enfría a la temperatura ambiente y la solución se concentra por evaporación en vacío. El residuo se recoge en agua y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, ésta se seca (con MgSO_4) y el disolvente se elimina por evaporación. La purificación mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CHCl_3 y EtOAc: 1-1) proporciona el correspondiente 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butironitrilo. De éste se disuelven a continuación 0,5 mmol en 5 ml de dietil-éter seco y se enfría a 0°C . Luego se añade gota a gota lentamente 1 ml de una solución de LiAlH_4 (1 M en dietil-éter) y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de haber enfriado de nuevo a 0°C , se mezcla con una solución saturada de NaHCO_3 , se filtra a través de una frita de vidrio con Celite/ MgSO_4 /Celite y se lava con cloruro de metileno. La evaporación del material filtrado proporciona la 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina.

Rendimiento: 0,52 g (86%).

60 (APCI) EM: m/z 304 ((M+H)⁺). IR: (NaCl): 2.933, 2.870, 2.814, 1.666, 1.579, 1.475, 1.450; 1.246, 1.192, 1.038, 785, 733. ¹H-RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,47-1,63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1,68-1,75 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,93-2,00 (m, 4H, H_2O , O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,41-2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2,61-2,65 (m, 4H, pip); 2,73-2,81 (m, 4H, O $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 3,10-3,12 (m, 4H, pip); 3,98-4,00 (m, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,77-6,81 (m, 2H, fenilo); 6,88-6,93 (m, 1H, fenilo), ¹³C-RMN (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 153,5; 144,8; 136,9; 123,9; 123,4; 116,8; 73,3; 58,6; 53,7; 51,0; 42,0; 34,5; 32,5; 31,6; 26,1; 24,3.

65

ES 2 297 767 T3

Preparación de las aminas del tipo C3

4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina; 4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina;
4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina

5

En lugar de piperazina se pueden emplear, en el caso de la sustitución catalizada por Pd, descrita bajo el tipo C2, también otras diaminas cíclicas, tales como 1,4-diazepano, para la preparación de los eslabones amínicos.

Así, la síntesis de 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)-butilamina se efectúa de una manera análoga a la de la preparación de las aminas del tipo C2.

10

Rendimiento: 0,28 g (96%)

(APCI) EM: m/z 290 ((M+H)⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,44-1,49 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,52-1,57 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,79-1,85 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 1,95-1,99 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,50-2,53 (m, 2H, CH₂-N); 2,70-2,73 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,80-2,81 (m, 2H, CH₂-NH₂); 3,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 3,43-3,55 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,51-3,53 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 4,53 (t, J = 8,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,61-6,62 (m, 1H, H de fenilo); 6,70-6,71 (m, 1H, H de fenilo); 6,75-6,78 (m, 1H, H de fenilo),

20

La síntesis de 4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)-butilamina se efectúa de una manera análoga a la del modo de proceder descrito para el tipo C2.

Rendimiento: 0,27 g (88%)

25

EM: m/z 303 (M⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,42-1,49 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,62-1,70 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 1,92-2,03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2,50-2,54 (m, 2H, CH₂-N); 2,70-2,84 (m, 8H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,28-3,32 (m, 2H, CH₂-NH₂); 4,20-4,23 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,61-6,63 (m, 1H, H de fenilo); 6,73-6,75 (m, 2H, H de fenilo).

30

La 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina se sintetiza análogamente.

Rendimiento: 0,3 g (94%)

35

(APCI) EM: m/z 318 ((M+H)⁺).

Preparación de las aminas del tipo C4

4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butilamina

40

La preparación de las aminas del tipo C4 se efectúa de una manera análoga a la de la síntesis para la preparación de las aminas del tipo C2, haciéndose reaccionar, para la síntesis de 4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butilamina, el 2,5-dibromofenol (de la entidad *Interchim Building Blocks, Montlucon, Francia*; n°: BC708) con 1,3-dibromopropano.

45

Rendimiento: 0,14 g (92%)

(APCI) EM: m/z 304 (M⁺).

Preparación de las aminas del tipo C5

50

4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butilamina; 4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butilamina; 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina

55

La preparación de las aminas del tipo C4 se efectúa de una manera análoga a la de la síntesis para la preparación de las aminas del tipo C2, haciéndose reaccionar, para la síntesis del sistema de bromoareno condensado bicíclico, el 2,4-dibromofenol adquirible comercialmente de la entidad *Aldrich, Taufkirchen* (n° 25,816-4) con 1-ω-dibromoalcanos.

4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butilamina

60

Para la preparación de 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butilamina se hace reaccionar 2,4-dibromofenol con 1,2-dibromometano.

Rendimiento: 0,28 g (92%)

65

(APCI) EM: m/z 276 (M⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,46-1,61 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H₂NCH₂); 2,59-2,62 (m, 4H, pip); 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,06-3,09 (m, 4H, pip); 3,16 (t, J = 8,6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 4,51 (t, J = 8,6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H, fenilo); 6,72 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,2 Hz, 1H, H de fenilo); 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H de fenilo),

ES 2 297 767 T3

4-(4-(croman-6-il)piperazin-il)butilamina

Para la síntesis de 4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butilamina se emplea el 1,3-dibromopropano.

5 Rendimiento: 0,2 g (97%).

(APCI) EM: m/z 290 ((M+H)⁺).

4-((4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina

10 La síntesis de 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina se efectúa mediante reacción del 2,4-dibromofenol con 1,4-dibromobutano.

Rendimiento: 0,549 g (90%).

15 (APCI) EM: m/z 304 ((M+H)⁺).

Preparación de las aminas del tipo C6

4-((4-benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butilamina

20

Las aminas del tipo C6 se sintetizan de una manera análoga a la de la prescripción de preparación para el tipo C2, empleándose, para la síntesis de 4-((4-benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butilamina, el 4-bromo-1,3-benzodioxol comprado de la entidad *Maybridge, Tintangel, Reino Unido* (nº: CC01710) para la sustitución con una amina acoplada con Pd. La subsiguiente alquilación y reducción proporciona la 4-((4-benzo[1,3]dioxo)-4-il)piperazin-1 il)butilamina.

25

Rendimiento: 0,53 g (96%)

(APCI) EM: m/z 278 ((M+H)⁺).

30 Preparación de las aminas del tipo C7

4-((4-benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-7-il)butilamina; 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butilamina, 4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-7-il)butilamina

35 Las aminas del tipo C7 se preparan de una manera análoga a la de la síntesis para la preparación de las aminas del tipo C2 mediante empleo de los bromoarenos bicíclicos condensados, sustituidos correspondientemente.

4-((4-benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butilamina

40 La reacción de 5-bromo-1,3-benzodioxol (de la entidad *Aldrich, Tautkirchen*; nº: 28, 831-4) condujo a la síntesis de la 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)-butilamina.

Rendimiento: 0,24 g (96%)

45 (APCI) EM: m/z 278 ((M+H)⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,44-1,61 (m, 4H, CH₂-, CH₂); 1,64-1,69 (brs, 2H, NH₂); 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H₂N-CH₂); 2,58-2,61 (m, 4H, pip); 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,06-3,09 (m, 4H, pip); 5,88 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,36 (d, J = 8,4, Hz, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H de fenilo).

4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butilamina

50

El empleo de 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (de la entidad *Lancaster, Francfort*; nº: 6207) condujo a la preparación de 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butilamina. Rendimiento: 0,12 g (59%).

55 (APCI) EM: m/z 292 ((M+H)⁺). IR: (NaCl): 2.937, 2.875, 2.817, 1.587, 1.508, 1.454, 1.284, 1.219, 1.070, 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,46-1,67 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,88-1,98 (brs, 2H, NH₂); 2,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂-N); 2,57-2,61 (m, 4H, pip); 2,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂-NH₂); 3,06-3,11 (m, 4H, pip); 4,18-4,25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 6,44-6,48 (m, 2H, H de fenilo); 6,75-6,78 (m, 1H, H de fenilo).

4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina

60

La preparación de la 4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)-butilamina se efectúa partiendo de la 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina (nº: CC 13210) comprada de la entidad *Maybridge, Tintangel, Reino Unido*, de una manera análoga a la de las condiciones descritas en el caso de la síntesis para la preparación de las aminas del tipo C2

65 Rendimiento: 0,58 g (95%)

(APCI) EM: m/z 306 (M+H)⁺.

Preparación de las aminas del tipo C8

4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina

5 La síntesis para la preparación de las aminas del tipo C8 se efectúa de una manera análoga a la de las prescripciones para la preparación de las aminas del tipo C3. Para la preparación de la 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina se empleó la 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina (de la entidad Lancaster, Francfort; n°: 6207).

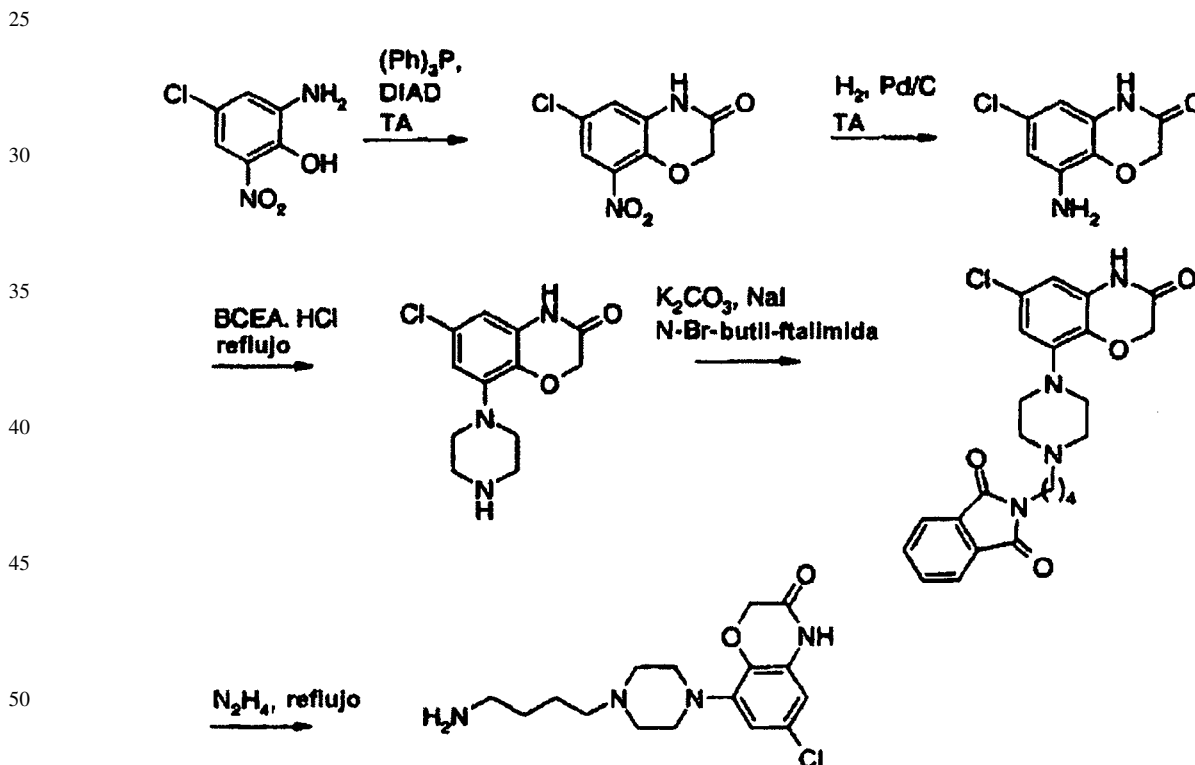
10 Rendimiento: 0,6 g (98%)

(APCI) EM: m/z 306 ((M+H)⁺). ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,53-1,59 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,92-1,99 (m, 2H, OCH₂-CH-CH₂-O); 2,48-2,52 (m, 2H, CH₂-N); 2,62-2,65 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,73-2,79 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N, CH₂-NH₂); 3,21-3,50 (m, 6H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 4,16-4,19 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-O); 4,22-4,24 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-O); 6,18-6,21 (m, 2H, H de fenilo); 6,71-6,74 (m, 1H, H de fenilo).

Preparación de las aminas del tipo C9

8-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

20 Las aminas del tipo C9 se sintetizan según el siguiente esquema de reacción partiendo del 2-amino-4-cloro-6-nitrofenol:



55 A una solución enfriada (a 0°C) de 5 g (26,5 mmol) de 2-amino-4-cloro-6-nitrofenol (de la entidad Aldrich, Taufkirchen; n° 5303871), 2,4 g (26,5 mmol) de glicolato de metilo y 7,77 g (29,2 mmol) de trifenilfosfina en THF seco (10 ml) se añade gota a gota lentamente una solución de diisopropilazodicarboxilato (DIAD; 5,7 ml, 29,5 mmol) en THF seco (10 ml). La solución de reacción se agita durante 4 días a la TA (temperatura ambiente), luego se elimina el disolvente por evaporación en vacío y el aceite que se forma se suspende en etanol.

60 En este caso precipita la 6-cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en forma de un material sólido de color verde oscuro.

Rendimiento: 3,6 g (59%)

65 IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.390; 2.923; 2.854; 1.707; 1.631; 1.473; 1.342; 1.028; 893. ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm): 4,86 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-5); 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-7),

ES 2 297 767 T3

A una solución de 2,5 g (10,9 mmol) de 6-cloro-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 50 ml de una mezcla de EtOH y EtOAc (1/1; v/v) se añaden 0,8 g de Pd/C y luego se agita durante 24 h bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el material filtrado se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 90-10) y proporciona la 8-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

Rendimiento: 0,93 g (43%)

(APCI) EM: m/z 199 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.365; 2.925; 2.854; 1.704; 1.631; 1.414; 771. ¹H-RMN (CD₃OD, 600 MHz) δ (ppm): 4,51 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 6,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-7); 6,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H-5).

A la solución de 0,93 g (4,7 mmol) de 8-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en 50 ml de clorobenceno se le añade el hidrocloreto de biscloroetilenamina (BCEA; 0,87g, 4,9 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 80 h. La concentración por evaporación de la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio y la purificación del residuo que se forma mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂, MeOH y Et₃N: 80-18-2) proporcionan la 6-cloro-8-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

Rendimiento: 0,50 g (45%)

(APCI) EM: m/z 268 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.392; 2.848; 1.689; 1.620; 1.591; 1.396; 1.228; 1.036. ¹H-RMN (CD₃OD, 600 MHz) δ (ppm): 2,96-2,98 (m, 4H, pip); 3,04-3,06 (m, 4H, pip), 4,57 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 6,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H-5); 6,64 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H-7).

La 6-cloro-8-piperazin-1-il-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (0,5 g; 1,9 mmol), K₂CO₃ (0,8 g; 5,8 mmol) y el NaI (0,6 g, 0,4 mmol) se disuelven en 10 ml de acetonitrilo.

Luego se añade N-(4-bromobutil)ftalimida (0,63 g; 2,2 mmol) y se calienta a reflujo durante 15 horas. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, el disolvente se elimina por evaporación en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5), lo que conduce a la 2-(4-(4-(4-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)piperazin-1-il)butil)isoindol-1,3-diona.

Rendimiento: 0,2 g (22%)

(APCI) EM: m/z 469 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 1.768; 1.707; 1.620; 1.518; 1.398; 1.223; 1.047; 908. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,52-1,61 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,70-1,78 (m, 2H, CH₂-CH₂); 2,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂-N); 2,54-2,58 (m, 4H, pip); 3,06-3,10 (m, 4H, pip), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CO)₂); 4,64 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 6,26 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-5); 6,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-7); 7,70-7,73 (m, 2H, isoindol); 7,83-7,86 (m, 2H, isoindol); 8,47 (brs, 1H, NHCO).

A una suspensión de 2-(4-(4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)piperazin-1-il)butil)isoindol-1,3-diona (0,2 g; 0,43 mmol) en 10 ml de etanol se le añade gota a gota con precaución una solución al 80% de hidrato de hidrazina (0,2 ml; 5,5 mmol) en etanol (5 ml). Luego se calienta a reflujo durante 30 minutos, se enfría a la temperatura ambiente y el disolvente se concentra por evaporación en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂, MeOH y Et₃N: 80-18-2) y proporciona la 8-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona.

Rendimiento: 0,12 g (80%)

(APCI) EM: m/z 339 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 2.821; 1.699; 1.653; 1.475; 1.296; 1.230; 750. ¹H-RMN (CD₃OD, 360 MHz) δ (ppm): 1,64-1,69 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,45-2,49 (m, 2H, CH₂N); 2,64-2,69 (m, 4H, pip); 2,87-2,91 (m, 2H, CH₂-NH₂); 3,12-3,15 (m, 4H, pip); 4,60 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 6,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-5); 6,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H-7).

Síntesis de los compuestos de Ejemplos

Ejemplo 1

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se disuelve en cloruro de metileno seco (4 ml) y se añade DIEA (0,07 ml, 0,42 mmol), luego se enfría a 0°C. El TBTU (42 mg, 0,13 mmol) disuelto en 0,3 ml de DMF se añade a esto y a continuación se añade gota a gota la 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butilamina (36 mg, 0,13 mmol) disuelta en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas a la temperatura ambiente. Luego, la tanda se extrae por agitación múltiples veces con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y las fases acuosas reunidas se extraen de nuevo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas recogidas y reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se

ES 2 297 767 T3

concentran por evaporación en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH: 98-2).

Rendimiento: 51 mg (97%) de un material sólido de color blanco.

5 P.f.: 139°C. EM m/z 435 (M^+). IR (NaCl) ν (cm^{-1}): 3.317; 2.935; 2.816; 1.630; 1.543, 1.252; 1.155; 756. ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,65-1,73 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 2,61-2,66 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 3,17-3,22 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$, OCH_2CH_2); 3,48-3,53 (m, 2H, CH_2NHCO); 4,58 (t, J = 8,3 Hz, 2H, OCH_2CH_2); 6,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H de fenilo); 6,71 (br J = 5,1 Hz, 1H, NHCO); 6,76-6,80 (m, 1H, H de fenilo); 6,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H de fenilo); 7,36-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,77 (s, 1H, H-3); 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-4); 7,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-7). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 24,2; 27,4; 30,0; 39,9; 49,4; 53,3; 57,9; 70,9; 115,6; 118,2; 121,0; 122,7; 124,8, 124,9, 125,0; 126,2; 127,5; 136,2; 138,7; 139,1; 140,7; 151,1; 162,4.

15 C H N (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Calc.: C 68,23; H 6,76; N 9,55; S 7,28. Enc.: C 68,26; H 6,64; N 9,48; S 7,36.

Ejemplo 2

20 *N*-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

La síntesis se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 1.

Rendimiento: 40 mg (78%) de un material sólido de color blanco

25 P.f.: 154°C. EM m/z 418 (M^+). IR (NaCl) ν (cm^{-1}): 3.415; 2.927; 2.854; 2.817; 1.635; 1.556; 1.250; 1.070; 7.52. ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,65-1,71 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 2,70-2,73 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 3,17-3,22 (m, 6H, OCH_2CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 3,50-3,55 (m, 2H, CH_2NHCO); 4,59 (t, J = 8,7 Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,67-6,70 (m, 2H, fenilo, NHCO); 6,77-6,82 (m, 1H, fenilo); 6,86-6,87 (m, 2H, fenilo, H-3); 7,11-7,15 (m, 1H, H-5); 7,25-7,30 (m, 1H, H-6); 7,44 (dd, J = 8,3 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H-7); 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-4); 9,57 (brs, 1H, NH). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 24,2; 27,4; 30,0; 39,4; 49,2; 53,2; 57,9; 71,0; 102,0; 111,9; 115,7; 118,3; 120,6; 121,1, 121,9; 124,3; 127,5, 127,6; 130,9; 136,0, 136,2; 151,1; 161,7.

35 C H N (%): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,1 \text{H}_2\text{O}$

Calc.: C 71,40; H 7,24; N 13,32. Enc.: C 71,38; H 7,22; N 13,33.

Ejemplo 3

40 *N*-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

45 El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se disuelve en cloruro de metileno seco (4 ml) y se añaden 0,07 ml de DIPEA (0,42 mmol), luego se enfría a 0°C. El TBTU (42 mg, 0,13 mmol) disuelto en 0,5 ml de DMF se añade a esto y a continuación se añade gota a gota 4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,13 mmol) disuelta en 5 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego se extrae múltiples veces por agitación con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y las fases acuosas reunidas se extraen de nuevo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH_2Cl_2 y MeOH: 98-2).

Rendimiento: 53 mg (98%) de un material sólido de color blanco.

55 P.f.: 134°C. EM: m/z 449 (M^+). IR (NaCl) ν (cm^{-1}): 3.325; 2.930; 2.853; 2.817; 1.631; 1.544; 1.248; 1.217; 754. ^1H -RMN (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1,96-2,03 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 2,74-2,80 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,09-3,12 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N}$); 3,48-3,53 (m, 2H, CH_2NHCO); 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,69 (dd, 1H, J = 7,1 Hz, J = 2,5 Hz, H de fenilo); 6,72-6,80 (m, 2H, H de fenilo); 6,83 (brt, J = 4,9 Hz, 1H, NHCO); 7,36-7,44 (m, 2H, H-5, H-6); 7,79 (brs, 1H, H-3); 7,81-7,86 (m, 2H, H-4, H-7). ^{13}C -RMN (COCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 22,1; 23,9; 25,1; 27,2; 39,8; 50,2; 53,4; 57,9; 66,5; 115,9; 119,9; 122,6; 122,7; 124,1; 124,8; 125,0; 125,1; 126,2; 139,7; 139,1; 140,4; 140,7; 147,6; 162,5.

65 C H N (%): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 0,45 \text{H}_2\text{O}$

Calc.: C 68,21; H 7,03; N 9,18; S 7,00. Enc.: C 68,09; H 6,87; N 8,95; S 7,05.

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 4

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

5 La síntesis se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 3.

Rendimiento: 31 mg (61%) de un material sólido de color blanco

P.f.: 141°C. EM: m/z 432 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.265; 2.929; 2.853; 2.822; 1.635; 1.554; 1.248; 1.217. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,96-2,03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,63-2,72 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 3,08-3,14 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,50-3,55 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6,65 (brt, J = 5,3 Hz, 1H, NHCO); 6,73 (dd, J = 2,3 Hz, J = 6,9 Hz, 1H, H de fenilo); 6,73-6,80 (m, 2H, H de fenilo); 6,86 (dd, J = 2,2 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H-3); 7,14 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,2 Hz, 1H, H-5); 7,29 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,2 Hz, 1H, H-6); 7,44 (dd, J = 8,3 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H-7); 7,64 (dd, J = 7,5 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H-4); 9,46 (s, 1H, NH). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 22,1; 24,2; 25,1; 27,4; 39,5; 50,4; 53,4; 57,9; 66,5; 101,9; 111,9; 115,9; 119,9; 120,6; 121,9; 122,7; 124,0; 124,4; 127,6; 130,9; 136,2; 140,7; 147,6; 161,7.

C H N (%): C₂₆H₃₂N₄O₂ x 0,6 H₂O

20 Calc.: C 70,24; H 7,56; N 12,60. Enc.: C 70,58; H 7,42; N 12,22.

Ejemplo 5

25 *N*-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-3-ilcarbamida

La síntesis se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 1.

Rendimiento: 51 mg (97%) de un material sólido de color blanco.

30 P.f.: 159°C. EM m/z 435 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.319; 2.939; 2.817; 1.633; 1.539; 1.254; 1.147; 764. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,59-2,61 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,03-3,03 (m, 6H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 3,49-3,55 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H de fenilo); 6,76-6,83 (m, 2H, H de fenilo); 6,85 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,1 Hz, 1H, H de fenilo); 7,36-7,46 (m, 2H, H-5, H-6); 7,83 (s, 1H, H-2); 7,84-7,87 (m, 1H, H-4); 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7).

Ejemplo 6

40 *N*-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

La síntesis se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 1.

Rendimiento: 41 mg (81%) de un aceite incoloro

45 (APCI) EM m/z 420 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.315; 2.941; 2.819; 1.637; 1.566; 1.452; 1.254; 1.012; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,65-1,75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,48 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,62-2,66 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,09-3,13 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 3,50-3,54 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,47 (brt, J = 4,9 Hz, 1H, NHCO); 6,64 (dd, J = 7,4 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H de fenilo); 6,76-6,80 (m, 1H, H de fenilo); 7,85 (dd, J = 7,4 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H de fenilo); 7,32-7,38 (m, 2H, H-5, H-6); 7,51-7,54 (m, 1H, H-7); 7,90-7,94 (m, 1H, H-4); 8,09 (s, 1H, H-2). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,3; 27,6; 30,1; 39,5; 49,4; 53,3; 58,1; 71,0; 111,9; 115,7; 118,1; 118,2; 121,0; 121,9; 123,9; 124,6; 125,2; 127,5; 136,2; 146,7; 151,1; 155,5; 163,0.

Ejemplo 7

60 *N*-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

La síntesis se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 1.

Rendimiento: 39 mg (77%) de un aceite incoloro

65 EM m/z 418 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 2.927; 2.856; 2.817; 1.631; 1.547; 1.251; 1.007; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,47 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,62-2,65 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,10-3,14 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 3,51-3,56 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6,27 (brt, J = 5,0 Hz, 1H, NHCO); 6,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,77-6,81 (m, 1H, H de fenilo); 6,85 (dd, J = 7,4 Hz, J = 0,9 Hz, 1H, H de fenilo); 7,22-7,26 (m, 2H, H-5, H-2); 7,41-7,46 (m, 1H, H-6); 7,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H, H-7 ó H-4); 7,94-7,98 (m, 1H, H-7 ó H-4); 8,94 (brs, 1H, NH).

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 8

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[*b*]tiofeno-2-ilcarbamida

5 El ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)-butilamina (38 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se alcanza mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 42 mg (78%) de un aceite incoloro.

10 EM m/z 449 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 2.925; 2.852; 1.631; 1.547; 1.240; 756. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,70-1,78 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,10-2,16 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,92-2,95 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,00-3,03 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 3,39 (t J = 6,5 Hz, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,49-3,56 (m, 4H, CH₂NHCO, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 4,51 (t, J = 8,7 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 6,59 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,8 Hz, 1H, H de fenilo); 6,71-6,78 (m, 2H, H de fenilo); 7,08 (brt J = 3,6 Hz, 1H, NHCO); 7,35-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,81-7,86 (m, 2H, H-4, H-7); 7,89 (brs, 1H, H-3), ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,0; 26,8; 26,9; 30,2; 39,4; 49,5; 49,7; 53,8; 56,6; 56,8; 70,7; 114,5; 115,8; 121,1; 122,6; 124,7; 125,0; 125,1; 126,0; 127,5; 136,3 138,9; 139,2; 140,8; 149,2; 162,5.

20

Ejemplo 9

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[*b*]tiofen-3-ilcarbamida

25 El ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (40 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se alcanza mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 43 mg (77%) de un aceite incoloro.

30 (APCI) EM: m/z 464 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.292; 2.929; 2.859; 2.817; 1.635; 1.539; 1.217; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,92-2,01 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-CH₂, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,63 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,79-2,82 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,86-2,89 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,22-3,25 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂); 3,50-3,54 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,29-3,32 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 4,17-4,20 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6,63 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 2,0 Hz, H de fenilo); 6,68-6,72 (m, 2H, H de fenilo); 7,08 (brt, J = 5,0 Hz, 1H, NHCO); 7,35-7,46 (m, 2H, H-5, H-6); 7,83-7,86 (m, 1H, H-7); 7,91 (brs, 1H, H-2); 8,39-8,41 (m, 1H, H-4),

35

Ejemplo 10

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[*b*]tiofeno-2-ilcarbamida

45 El ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (43 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (82 mg, 0,26 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se alcanza mediante cromatografía de resolución súbita. (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 101 mg (89%) de un aceite incoloro.

50 (APCI) EM: m/z 464 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.319; 2.925; 2.852; 2.817; 1.631; 1.545; 1.242; 1.215; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,68-1,72 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,94-2,06 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N, CH₂N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,67-2,72 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,78 (t, J = 6,2 Hz, 2H, O-CH₂-C.tk-CH₂); 2,89-2,92 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,96-2,99 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,27 (t, J = 6,2 Hz, 2H, OCH₂-CH₂); 3,29-3,32 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,46-3,52 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,16-4,19 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂); 6,63 (dd, 1H, J = 6,6 Hz, J = 2,7 Hz, H de fenilo); 6,70-6,76 (m, 2H, H de fenilo); 7,13 (brt, J = 4,7 Hz, 1H, NHCO); 7,33-7,41 (m, 2H, H-5, H-6); 7,73-7,75 (m, 1H, H-4); 7,78 (brs, 1H, H-3); 7,81-7,84 (m, 1H, H-7).

55

Ejemplo 11 KS 478

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

60 El ácido benzofurano-2-carboxílico (38 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (79 mg, 0,26 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

65

Rendimiento: 78 mg (72%) de un aceite incoloro.

ES 2 297 767 T3

(APCI) EM: m/z 448 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.305; 2.939; 1.657; 1.595; 1.520; 1.219; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,68-1,77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,95-2,01 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2,09-2,15 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,78 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,89-2,92 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,99-3,10 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 3,34-3,39 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,48-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6,64 (dd, 1H, J = 6,1 Hz, J = 3,1 Hz, H de fenilo); 6,72-6,74 (m, 2H, H de fenilo); 7,19-7,29 (m, 2H, NHCO, H-5); 7,38-7,40 (m, 1H, H-6); 7,42-7,44 (m, 2H, H-7, H-3); 7,63-7,66 (m, 1H, H-4).

10 Ejemplo 12

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

15 El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (43 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (90 mg, 0,30 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 91 mg (82%) de un material sólido de color blanco.

20 P.f.: 124°C. EM: m/z 463 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.319; 2.935; 2.817; 1.631; 1.543; 1.248; 1.221; 754. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,70-1,80 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,96-2,01 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,80-2,85 (m, 6H, N(CH₂-CH₂)₂N, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,17-3,20 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,53-3,58 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,99-4,01 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,76 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,7 Hz, H de fenilo); 6,83 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,6 Hz, H de fenilo); 6,87-6,94 (m 2H, H de fenilo, NHCO); 7,39-7,47 (m, 2H, H-5, H-6); 7,85 (brs, 1H, H-3); 7,86-7,89 (m, 2H, H-4, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 23,6; 26,0; 27,1; 32,4; 34,4; 39,7; 50,3; 53,7; 57,9; 73,4; 116,9; 122,7; 123,5; 124,4; 124,8; 125,0; 125,1; 126,2; 137,1; 138,7; 139,2; 140,8; 144,1; 153,6; 162,6.

30 Ejemplo 13

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

35 El ácido 5-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,15 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 26 mg (44%) de un aceite incoloro.

40 (APCI) EM: m/z 489 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.325; 2.939; 2.816; 2.227; 1.635; 1.558; 1.541; 1.248; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360-MHz) δ (ppm): 1,70-1,80 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,96-2,02 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,51 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,69-2,71 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,80-2,83 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,11-3,13 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,53-3,59 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,98-4,01 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,68 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,7 Hz, H de fenilo); 6,79 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,6 Hz, H de fenilo); 6,87-6,94 (m 1H, H de fenilo); 7,05 (brt, J = 5,6 Hz, NHCO); 7,60 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, H-5); 7,82 (brs, 1H, H-3); 7,89 (dd, J = 8,3 Hz, J = 0,7 Hz, 1H, H-7); 8,18-8,19 (m, 1H, H-4).

50 Ejemplo 14

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

55 El ácido benzofurano-2-carboxílico (38 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (90 mg, 0,30 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 98 mg (91%) de un aceite incoloro.

60 (APCI) EM: m/z 448 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.313; 2.935; 2.816; 1.655; 1.595; 1.520; 1.250; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,67-1,75 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,94-1,98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-, CH₂)₂N); 2,66-2,70 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,78-2,80 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,12-3,15 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,51-3,54 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,97-3,99 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,77-6,79 (m, 2H, H de fenilo); 6,88-6,91 (m, 1H, H de fenilo); 7,05 (brt, J = 5,3 Hz, 1H, NHCO); 7,27-7,29 (m, 1H, H-5); 7,38-7,41 (m, 1H, H-6); 7,46 (brs, 1H, H-3); 7,47-7,49 (m, 1H, H-4); 7,66-7,67 (m, 1H, H-7).

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 15

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

- 5 El ácido 5-bromobenzo[b]furano-2-carboxílico (29 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,15 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 47 mg (74%) de un aceite incoloro.

- 10 (APCI) EM: m/z 527 (M+H⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.319; 2.931; 2.816; 1.653; 1.595; 1.518; 1.248; 754. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,78 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,97-2,03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,68-2,71 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,80-2,84 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,15-3,18 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,53-3,59 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,00-4,03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,75-6,78 (m, 2H, H de fenilo); 6,87-6,91 (m, 1H, H de fenilo); 7,10 (brt, J = 6,2 Hz, 1H, NHCO); 7,35 (brd, J = 8,9 Hz, 1H, H-6); 7,39 (d, J = 0,9 Hz, 1H, H-3); 7,48 (d, J = 1,8 Hz, J = 8,9 Hz, 1H, H-7); 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-4).

20 Ejemplo 16

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

- 25 El ácido indol-2-carboxílico (19 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 43 mg (80%) de un aceite incoloro.

- 30 (APCI) EM: m/z 447 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.257; 2.935; 2.817; 1.633; 1.556; 1.248; 733. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,71-1,82 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,97-2,03 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,78-2,84 (m, 6H, N(CH₂-CH₂)₂N, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,21-3,23 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,55-3,61 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,99-4,02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,80 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,8 Hz, H de fenilo); 6,84 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 1,7 Hz, H de fenilo); 6,92-6,96 (m, 1H, H de fenilo); 6,97 (m, 1H, NHCO); 6,99 (dd, J = 0,9 Hz, J = 2,0 Hz, H-3); 7,16 (ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H, H-5); 7,31 (ddd, J = 8,0 Hz, J = 7,0 Hz, J = 1,1 Hz, 1H, H-6); 7,47 (dd, J = 8,1 Hz, J = 0,9 Hz, 1H, H-7); 7,68 (dd, J = 8,1 Hz, J = 0,9 Hz, 1H, H-4); 9,56 (brs, 1H, NH).

40 Ejemplo 17

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

- 45 El ácido 6-cianoindol-2-carboxílico (22 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 36 mg (64%) de un aceite incoloro

- 50 (APCI) EM: m/z 472 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.234; 2.935; 2.817; 2.220; 1.641; 1.552; 1.323; 1.248; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,80 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,93-1,98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,54 (t, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,69-2,72 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,77-2,80 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,12-3,15 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,58-3,63 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,95-3,99 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,74 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, H de fenilo); 6,79 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, H de fenilo); 6,87-6,91 (m, 1H, H de fenilo); 6,96 (brs, 1H, H-3); 7,09 (brt, J = 5,4 Hz, 1H, NHCO); 7,34 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,4 Hz, H-5); 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-4); 7,83 (brs, 1H, H-7); 10,66 (brs, 1H, NH). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,1; 26,1; 27,2; 32,5; 34,5; 39,6; 50,7; 53,7; 57,8; 73,4; 102,4; 106,7; 116,9; 117,3; 120,1; 122,8; 123,0; 123,5; 124,2; 130,6; 134,4; 135,1; 137,1; 144,4; 153,5; 161,1.

60 Ejemplo 18

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

- 65 El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (43 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (83 mg, 0,26 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

ES 2 297 767 T3

Rendimiento: 101 mg (88%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM: m/z 478 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.250; 2.939; 2.839; 1.643; 1.543; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,73 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,78-1,82 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,93-1,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,02-2,06 (m, 2H, CH₂-CH₂); 2,43-2,46 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,77-2,79 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,25-3,28 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,36-3,41 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,46-3,48 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,55-3,59 (m, 2H, OCNH-CH₂); 3,88-3,91 (m, 2H, O = CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H de fenilo); 6,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H de fenilo); 6,87-6,90 (m, 1H, H de fenilo); 7,33-7,39 (m, 2H, H-5, H-6); 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-7); 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4); 8,09 (brt, J = 6,0 Hz, 1H, NHCO); 8,21 (s, 1H, H-3). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 21,6; 24,4; 25,9; 26,0; 32,3; 34,5; 38,0; 49,3; 49,5; 52,6; 56,5; 73,5; 116,5; 122,5; 123,5; 123,7; 124,6; 125,3; 125,6; 126,0; 137,2; 139,3; 139,6; 141,1; 144,5; 152,3; 162,9.

Ejemplo 19

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

El ácido benzofuran-2-carboxílico (39 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (83 mg, 0,26 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 100 mg (90%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM: m/z 462 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.271; 2.931; 2.864; 1.653; 1.593; 1.470; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,69-1,73 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,78-1,82 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,93-1,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,02-2,06 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,43-2,46 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,77-2,79 (m, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂-N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,25-3,28 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,36-3,41 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,46-3,48 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,55-3,59 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,88-3,91 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,74 (d, 1H, J = 8,3 Hz, H de fenilo); 6,76 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H de fenilo); 6,87-6,90 (m, 1H, H de fenilo); 7,33-7,39 (m, 2H, H-5, H-6); 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4); 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-7); 8,09 (brt, J = 6,0 Hz, 1H, NHCO); 8,21 (s, 1H, H-3). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 21,7; 24,4; 26,0; 26,8; 32,3; 34,5; 38,0; 49,4; 49,6; 52,6; 56,9; 57,2; 73,4; 110,2; 111,9; 116,5; 1,22,6; 123,5; 123,5; 123,6; 126,8; 127,6; 137,2; 144,6; 148,6; 152,3; 154,8; 159,3.

Ejemplo 20

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butilamina (38 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 40 mg (74%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM: m/z 450 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.284; 2.929; 2.856; 2.817; 1.624; 1.512; 1.294; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,64-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,95-1,99 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂(CH₂-CH₂)₂N); 2,59-2,62 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,70 (t, J = 6,4, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 3,14-3,16 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,49-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,14-4,16 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,44 (dd, J = 8,3 Hz, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,56 (brt, J = 4,0 Hz, 1H, NHCO); 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H de fenilo); 7,37-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (brs, 1H, H-3); 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-4); 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 22,6; 24,1; 24,6; 27,4; 40,0; 49,1; 53,2; 57,9; 66,5; 103,9; 109,0; 113,6; 122,7; 124,9; 125,0; 125,1; 126,2; 130,1; 138,6; 139,1; 140,7; 150,8; 155,3; 162,3.

Ejemplo 21

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (43 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butilamina (80 mg, 0,27 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 100 mg (96%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM m/z 436 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.070; 2.937; 2.814; 1.626; 1.543; 1.491; 1.217; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,64-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,61-2,63 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,05-3,07 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,16 (t, J = 8,3 Hz, OCH₂CH₂); 3,49-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,52 (t, J = 8,3 Hz, 2H, OCH₂CH₂); 6,62 (br t J = 5,1 Hz, 1H, NHCO); 6,67-6,68 (m, 2H, H de fenilo); 6,82-6,83 (m, 1H, H de fenilo); 7,37-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (brs, 1H, H-3); 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4); 7,84

ES 2 297 767 T3

(d, J = 7,9 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,4; 27,5; 30,2; 40,0; 49,4; 51,2; 53,5; 57,9; 71,1; 109,1; 114,9; 117,1; 122,7; 124,8; 124,9; 125,0; 126,2; 127,6; 138,7; 139,1; 140,7; 146,0; 154,5; 162,4.

5 Ejemplo 22

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (42 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butilamina (80 mg, 0,28 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 100 mg (93%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM: m/z 450 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.315; 2.937; 2.816; 1.630; 1.543; 1.502; 1.227; 754. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,65-1,74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,96-1,99 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,62-2,64 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,74 (t, J = 6,4, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 3,07-3,09 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,49-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,13 (t, J = 5,1 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6,59-6,60 (m, 1H, H de fenilo); 6,64 (brt, J = 6,0 Hz, 1H, NHCO); 6,70-6,71 (m, 2H, H de fenilo); 7,37-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (brs, 1H, H-3); 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4); 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 22,6; 24,3; 25,2; 27,4; 39,9; 50,5; 53,4; 57,9; 66,3; 116,8; 117,0; 118,2; 122,4; 122,7; 124,8; 124,9; 125,1; 126,2; 138,7; 139,1; 140,7; 145,0; 149,2; 162,4:

25 Ejemplo 23

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (42 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina (80 mg, 0,25 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 54 mg (49%) de un aceite incoloro.

(APCI) EM: m/z 464 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.321; 2.931; 2.817; 1.630; 1.544; 1.502; 1.232; 771; 729. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,64-1,75 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,90-1,96 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,59-2,62 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,74-2,77 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,11-3,14 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,48-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,92-3,95 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,61 (brt, J = 5,1 Hz, 1H, NHCO); 6,64 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 3,0 Hz, H de fenilo); 6,68 (d, 1H, J = 3,0 Hz, H de fenilo); 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H de fenilo); 7,36-7,44 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (d, J = 0,7 Hz, 1H, H-3); 7,79-7,85 (m, 2H, H-4, H-7).

Ejemplo 24

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (42 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butilamina (70 mg, 0,25 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 105 mg (99%) de un material sólido de color blanco.

P.f.: 184°C. (APCI) EM: m/z 438 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.315; 2.935; 2.883; 2.814; 1.630; 1.539; 1.452; 1.255; 759. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,68 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,69-1,73 (m, 2H, CH₂-CH₂); 2,46 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,61-2,62 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,19-3,20 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,49-3,52 (m, 2H, CH₂NHCO); 5,92 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,40 (dd, J = 8,3 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H de fenilo); 6,52 (dd, J = 8,3 Hz, J = 0,8 Hz, 1H, H de fenilo); 6,59 (brt, J = 5,9 Hz, 1H, NHCO); 6,74-6,77 (m, 1H, H de fenilo); 7,37-7,43 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (brs, 1H, H-3); 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4); 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-7).

Ejemplo 25

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (42 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butilamina (80 mg, 0,27 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

ES 2 297 767 T3

Rendimiento: 96 mg (92%) de un material sólido de color blanco.

P.f.: 182-184°C. EM: m/z 437 (M⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.313; 2.939; 2.877; 2.819; 2.773; 1.620; 1.549; 1.502; 1.221; 754. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,68 (m, 2H, CH₂-CH₂); 1,69-1,73 (m, 2H, CH₂-CH₂); 2,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,59-2,61 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,06-3,07 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,49-3,52 (m, 2H, CH₂NHCO); 5,89 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,32 (dd, J = 8,6 Hz, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H de fenilo); 6,60 (brt, J = 4,5 Hz, 1H, NHCO); 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H de fenilo); 7,37-7,42 (m, 2H, H-5, H-6); 7,75 (brs, 1H, H-3); 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4); 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,4; 27,5; 40,1; 50,7; 53,3; 57,9; 99,9; 100,8; 108,1; 109,0; 122,7; 124,9; 124,93; 125,1; 126,2; 138,6; 139,1; 140,7; 141,6; 147,4; 148,2; 162,4.

Ejemplo 26

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butilamina (50 mg, 0,17 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 30 mg (56%) de un material sólido de color blanco.

P.f.: 141-143°C. (APCI) EM: m/z 452 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.278; 2.966; 2.935; 2.871; 2.823; 1.618; 1.564; 1.508; 1.224; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,63-1,71 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,56-2,61 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,06-3,09 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,48-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,19-4,25 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 6,42-4,44 (m, 2H, H de fenilo); 6,57 (brt, J = 4,5 Hz, 1H, NHCO); 6,75-6,77 (m, 1H, H de fenilo); 7,36-7,44 (m, 2H, H-5, H-6); 7,75 (brs, 1H, H-3); 7,79-7,85 (m, 2H, H-4, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 24,3; 27,4; 40,0; 50,1; 53,3; 57,9; 64,2; 64,6; 105,7; 110,3; 117,3; 122,7; 124,8; 124,9; 125,1; 126,2; 137,4; 138,6; 139,1; 140,7; 143,6; 146,4; 162,3.

Ejemplo 27

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (18 mg, 0,10 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butilamina (39 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 35 mg (75%) de un aceite incoloro.

EM: m/z 465 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 2.933; 2.868; 2.824; 1.628; 1.543; 1.510; 1.288; 754. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,59-1,71 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1,94-2,00 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,67-2,70 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 2,80-2,83 (m, 2H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂NHCO); 3,45-3,50 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)N(CH₂-CH₂-CH₂)N); 4,16-4,24 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O); 6,18-6,21 (m, 2H, H de fenilo); 6,64-6,75 (m, 2H, NHCO, H de fenilo); 7,36-7,44 (m, 2H, H-5, H-6); 7,78 (brs, 1H, H-3); 7,80-7,86 (m, 2H, H-4, H-7).

Ejemplo 28

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (43 mg, 0,24 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butilamina (80 mg, 0,26 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 97-3).

Rendimiento: 105 mg (94%) de un material sólido de color blanco.

P.f.: 138°C. (APCI) EM: m/z 466 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.284; 2.964; 2.937; 2.845; 1.616; 1.564; 1.504; 1.298; 1.226; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,13-2,17 (m, 2H, (O-CH₂-CH₂-CH₂-O)); 2,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,65-2,67 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,13-3,14 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,49-3,52 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,12 (t, J = 5,8 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-O); 4,17 (t, J = 5,8 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-O); 6,48 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz, 1H, H de fenilo); 6,55 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H de fenilo); 6,68 (brt, J = 5,3 Hz, 1H, NHCO); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H de fenilo); 7,37-7,42 (m, 2H, H-5, H-6); 7,76 (brs, 1H, H-3); 7,80 (brd, J = 7,2 Hz, 1H, H-4); 7,84 (brd, J = 7,9 Hz, 1H, H-7). ¹³C-RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 23,8; 27,2; 32,3; 39,8; 49,3; 49,6; 53,1; 57,8; 70,7; 70,8; 109,7; 111,4; 121,9; 122,7; 124,9; 125,0; 125,1; 126,2; 138,7; 139,1; 140,8; 145,0; 147,4; 151,7; 162,4.

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 136

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-7-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

5 A una solución de cloruro de ácido 3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (28 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno seco (5 ml) se le añaden 0,07 ml de DIPEA (0,42 mmol) y se enfría a 0°C. A continuación se añade gota a gota 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (39 mg, 0,13 mmol) disuelta en 5 ml de cloruro de metileno, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente, después de esto se extrae múltiples veces con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y las fases acuosas reunidas se extraen de nuevo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas recogidas y reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en un evaporador rotatorio. El residuo se purifica mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 9-10).

Rendimiento: 40 mg (67%) de un aceite incoloro.

15 (APCI) EM: m/z 499 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.428; 2.935; 2.816; 1.647; 1.533; 1.246; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm): 1,67-1,77 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,94-1,97 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,48-2,50 (m, 2H, CH₂N(CH₂-CH₂)₂N); 2,63-2,66 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,78-2,79 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 3,06-3,09 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,55-3,58 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,96-3,98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,71 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, H de fenilo); 6,77 (dd, H, J = 7,8 Hz, J = 1,3 Hz, H de fenilo); 6,86-6,89 (m 1H, H de fenilo); 7,34 (brt, J = 4,5 Hz, NHCO); 7,48-7,50 (m, 2H, H-5, H-6); 7,86-7,88 (m, 1H, H-4).

Ejemplo 137

25 *N*-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

El ácido 6-etinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (20 mg, 0,09 mmol) se hace reaccionar con 4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butilamina (33 mg, 0,10 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 90-10).

Rendimiento: 19 mg (43%) de un aceite incoloro.

30 (APCI) EM: m/z 488 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 3.291; 2.927; 2.856; 1.633; 1.562; 1.277; 752. ¹H-RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm): 1,69-1,75 (m, 6H, CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,94-1,98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,57-2,61 (m, 2H, CH₂N(CH₂CH₂)₂N); 2,74-2,76 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 2,77-2,79 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 2,80 (s, 1H, CCH); 3,12-3,15 (m, 4H, N(CH₂-CH₂)₂N); 3,50-3,53 (m, 2H, CH₂NHCO); 3,96-3,98 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 6,71 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, H de fenilo); 6,80 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, H de fenilo); 6,88-6,92 (m 2H, H de fenilo, NHCO); 7,47 (dd, J = 8,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H, H-5); 7,74-7,78 (m, 2H, H-4, H-3), 7,99 (brs, 1H, H-7).

Ejemplo 158

N-(4-(4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

45 El ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (21 mg, 0,12 mmol) se hace reaccionar con 8-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-6-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (44 mg, 0,13 mmol) tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La purificación se efectúa mediante cromatografía de resolución súbita (en una mezcla de CH₂Cl₂ y MeOH: 95-5).

Rendimiento: 47 mg (79%) de un aceite incoloro.

50 (APCI) EM: m/z 499 ((M+H)⁺). IR (NaCl) ν (cm⁻¹): 2.987; 2.945; 1.699; 1.624; 1.475; 1.296; 1.230; 750. ¹H-RMN (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1,66-1,76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,49 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂N); 2,60-2,63 (m, 4H, pip); 3,09-3,12 (m, 4H, pip); 3,51-3,56 (m, 2H, CH₂NHCO); 4,63 (s, 2H, O-CH₂-CONH); 6,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H-5'); 6,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H-7'); 6,82-6,85 (m, 1H, CH₂-NHCO); 7,39-7,45 (m, 2H, H-5, H-6); 7,81-7,87 (m, 3H, H-4, H-3, H-7); 8,99 (brs, 1H, NHCOCH₂-O).

Síntesis de otros posibles ejemplos de realización

Otros Ejemplos de realización se pueden sintetizar acoplando un ácido heteroarenocarboxílico del tipo A1 tal como el ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico; el ácido 5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico; el ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; el ácido benzofurano-2-carboxílico; el ácido indol-2-carboxílico; el ácido indol-3-carboxílico, o del tipo A2 tal como el ácido benzofurano-3-carboxílico; el ácido 6-cianoindol-2-carboxílico; el ácido 5-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico o el ácido 6-etinilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico, con los diferentes Ejemplos de componentes amínicos, tal como se han descrito anteriormente de una manera detallada para los tipos C1 hasta C8. La síntesis de los respectivos Ejemplos de realización se puede efectuar en este caso de manera análoga a la de la prescripción para la preparación del Ejemplo 1. Cuando se hayan de preparar Ejemplos de realización tales como p.ej. los compuestos de los Ejemplos 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154 ó 156 partiendo del cloruro de ácido 3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y de las aminas del tipo 1 hasta C8, la síntesis de los correspondientes Ejemplos de realización

ES 2 297 767 T3

se puede efectuar de manera análoga a la de la prescripción del Ejemplo 136.

Unos posibles Ejemplos de realización concretos son:

- 5 Ejemplo 29
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 10 Ejemplo 30
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- Ejemplo 31
- 15 *N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida*
- Ejemplo 32
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 20 Ejemplo 33
N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 25 Ejemplo 34
N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- Ejemplo 35
- 30 *N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida*
- Ejemplo 36
- 35 *N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida*
- Ejemplo 37
N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 40 Ejemplo 38
N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida
- 45 Ejemplo 39
N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-3-ilcarbamida
- Ejemplo 40
- 50 *N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida*
- Ejemplo 41
- 55 *N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida*
- Ejemplo 42
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida
- 60 Ejemplo 43
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida
- 65 Ejemplo 44
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 45

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

5 Ejemplo 46

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 47

10

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 48

15

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

Ejemplo 49

20

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 50

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzobenzotiofen-2-ilcarbamida

25 Ejemplo 51

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzobenzotiofen-3-ilcarbamida

Ejemplo 52

30

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 53

35

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 54

40

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 55

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

45 Ejemplo 56

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 57

50

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzobenzoxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzobenzotiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 58

55

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzobenzoxepin-9-il)-7,4-diazepan-1-il)butil)benzobenzotiofen-3-ilcarbamida

Ejemplo 59

60

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzobenzoxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 60

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzobenzoxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

65 Ejemplo 61

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzobenzoxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 62

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

5 Ejemplo 63

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 64

10

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 65

15

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

Ejemplo 66

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

20

Ejemplo 67

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

25 Ejemplo 68

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 69

30

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 70

35

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

Ejemplo 71

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

40

Ejemplo 72

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

45 Ejemplo 73

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

Ejemplo 74

50

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 75

55

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 76

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

60

Ejemplo 77

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

65 Ejemplo 78

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 79

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

5 Ejemplo 80

N-(4-(4-(benzo[1,3]-dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 81

10

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

Ejemplo 82

15

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 83

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

20

Ejemplo 84

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

25 Ejemplo 85

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 86

30

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

Ejemplo 87

35

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-7-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 88

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofeno-2-ilcarbamida

40

Ejemplo 89

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

45 Ejemplo 90

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 91

50

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 92

55

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 93

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

60

Ejemplo 94

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

65 Ejemplo 95

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 96

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

5 Ejemplo 97

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofeno-3-ilcarbamida

Ejemplo 98

10

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 99

15

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 100

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

20

Ejemplo 101

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

25

Ejemplo 102

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

Ejemplo 103

30

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 104

35

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 105

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

40

Ejemplo 106

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

45

Ejemplo 107

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 108

50

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 109

55

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 110

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

60

Ejemplo 111

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

65

Ejemplo 112

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenczofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 113

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

5 Ejemplo 114

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 115

10 *N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5'-bromobenzofuran-2-ilcarbamida*

Ejemplo 116

15 *N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida*

Ejemplo 117

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

20 Ejemplo 118

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

25 Ejemplo 119

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

Ejemplo 120

30 *N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida*

Ejemplo 121

35 *N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida*

Ejemplo 122

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

40 Ejemplo 123

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

45 Ejemplo 124

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 125

50 *N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida*

Ejemplo 126

55 *N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida*

Ejemplo 127

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

60 Ejemplo 128

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

65 Ejemplo 129

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 130

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

5 Ejemplo 131

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

Ejemplo 132

10

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

Ejemplo 133

15

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

Ejemplo 134

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

20

Ejemplo 135

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

25

Ejemplo 138

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 139

30

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 140

35

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 141

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

40

Ejemplo 142

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

45

Ejemplo 143

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 144

50

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 145

55

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbarnida

Ejemplo 146

N-(4-(4-(2,3,4,5-Tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

60

Ejemplo 147

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

65

Ejemplo 148

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

Ejemplo 149

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

5 Ejemplo 150

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 151

10

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 152

15

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 153

20

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 154

N-(4-(4-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

25 Ejemplo 155

N-(4-(4-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 156

30

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Ejemplo 157

35

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

Actividad biológica

40 Las actividades biológicas de los compuestos conformes al invento se determinaron en investigaciones de fijación de radioligandos. Todos los experimentos con radioligandos se llevaron a cabo según métodos descritos por nosotros (Hübner, H. y colaboradores. J. Med. Chem. 2000; 43, 756-762). Para la medición de las afinidades a los receptores de la familia D2 pasaron a emplearse materiales homogeneizados de membranas de células de ovarios de hámsteres chinos (células CHO), que expresaban en cada caso de manera estable el subtipo del receptor D2long humano, o del receptor D2short humano (Hayes, G. y colaboradores. Mol. Endocrinol. 1992, 6, 920-926), el subtipo del receptor D3 humano (Sokotoff, P. y colaboradores. Eur. J. Pharmacol 1992, 225, 331-337) o el subtipo del receptor D4.4 humano (Asghari, V. J. Neurochem. 1995, 65, 1.157-1.165). En principio, los ensayos de fijación se efectuaron mediante incubación de materiales homogeneizados de receptores con el radioligando [³H]Spiperona y del compuesto que se ha de investigar en diferentes concentraciones. La determinación de la afinidad para el receptor D1 se efectuó con materiales homogeneizados de membranas naturales, obtenidos a partir del cuerpo estriado de un cerdo, y con el radioligando selectivo para D1 [³H]SCH 23390.

55 La medición de las fuerzas de fijación de los compuestos para los subtipos de receptores 5-HT1a y 5-HT2 de serotonina se llevó a cabo según métodos descritos por nosotros (Heindl, C. y colaboradores. Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 3.141-3.152). A este fin, nosotros incubabamos preparaciones de membranas del córtex de un cerdo con el radioligando [³H]8-OH-DPAT (para 5-HT1a) ó [³H]quetanserina (para 5-HT2) y los compuestos en diferentes concentraciones. De igual manera se investigó la afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor α 1 de cerdo, empleándose preparaciones de membranas del córtex porcino y el radioligando selectivo para α 1, [³H]prazosina.

60 Todos los compuestos investigados en el ensayo de fijación a un receptor de dopamina mostraron unas afinidades desde buenas hasta muy buenas para los receptores de dopamina con una clara preferencia de la fijación para los subtipos D2 y D3. En este caso, se puede reconocer siempre una manifiesta selectividad para el receptor D3, que en el caso de todos los compuestos 1-28 ensayados se sitúa en la región picomolar o nanomolar inferior (< 20 nM). (véase la Tabla 1).

65

ES 2 297 767 T3

TABLA 1

Datos de fijación correspondientes a los Ejemplos de realización de acuerdo con las fórmulas I y II para los receptores de dopamina, D1 porcino, D2long humano, D2short humano, D3 humano y D4.4 humano, así como para los receptores porcinos 5-HT1a y 5-HT2 de serotonina y el adreno-receptor de alfa1^a

N°	Fijación del receptor (valores K _i en [nM])							
	D1	D2long	D2short	D3	D4	5-HT1	5-HT2	alfa1
1	260	73	50	0,31	65	18	100	4,2
2	300	45	27	0,16	22	30	110	2
3	300	110	83	0,35	50	17	77	4,6
4	290	42	22	0,17	34	20	110	2,3

^a determinados como valores promedios de 2-6 experimentos individuales llevados a cabo en cada caso como triplicados

Una comparación con compuestos conocidos del estado de la técnica (véase el documento WO 2004/004729) muestra la superior fijación a D3 de los compuestos conformes al invento (véanse las Tablas 1a - 1c):

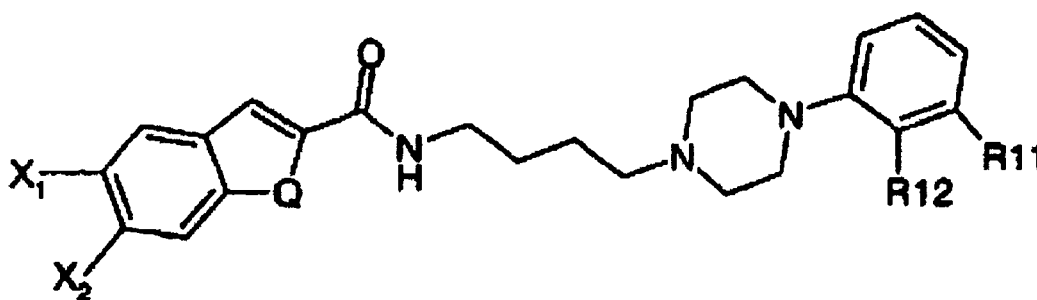


TABLA 1a

Q = NH; X1 = H

X2	Sustancia de comparación	Fijación a D3 (K _i en [nM])	Sustancia conforme al invento; R11 + R12 forman un sistema anular	Fijación a D3 (K _i en [nM])
CN	R11, R12 = cloro	0,35	tetrahydrobenzoxepina	0,075
CN	R11 = H, R12 = OCH3	0,25		
H	R11, R12 = cloro	0,56	dihydrobenzofurano	0,35
H			cromano	0,17
H			tetrahydrofurano	0,052

ES 2 297 767 T3

TABLA 1b

$Q = O; X2 = H$

X1	Sustancia de comparación	Fijación a D3 (Ki en [nM])	Sustancia conforme al invento; R11 + R12 forman un sistema anular	Fijación a D3 (Ki en [nM])
Br	R11, R12 = cloro	3,4	tetrahydrobenzoxepina	0,11
Br	R11 = H, R12 = OCH3	0,69		
H	R11, R12 = cloro	1,2 – 1,5	tetrahydrobenzoxepina	0,089
	R11 = H, R12 = OCH3	1,1		

TABLA 1c

$Q = S; X2 = H$

X2	Sustancia de comparación	Fijación a D3 (Ki en [nM])	Sustancia conforme al invento; R11 + R12 forman un sistema anular	Fijación a D3 (Ki en [nM])
CN	R11, R12 = cloro	0,25	tetrahydrobenzoxepina	0,097
CN	R11 = H, R12 = OCH3	0,46		
H	R11, R12 = cloro	0,50	dihydrobenzofurano	0,31
H	R11 = H, R12 = OCH3	0,23	cromano	0,16
H			tetrahydrobenzoxepina	0,098

Se llevaron a cabo unas investigaciones para la determinación de la actividad intrínseca de los compuestos de Ejemplos en un ensayo de mitogénesis apoyándose en la bibliografía (Hübner, H. y colaboradores. J. Med. Chem. 2000, 43, 4.563-4.569; Bettinetti, L. y colaboradores J. Med. Chem. 2002, 45, 4.594-4.597). En este caso se incubaron diferentes concentraciones del compuesto que se ha de investigar con células que expresan el receptor D3. y a continuación se midió la estimulación mediada por el receptor de la velocidad de mitogénesis mediante incorporación del marcador radioactivo [³H]timidina. Los efectos agonistas, parcialmente agonistas o antagonistas se determinaron en comparación con el efecto del agonista total quinpirol. (véase la Tabla 2)

TABLA 2

Resultados de los experimentos de mitogénesis con los ejemplos de realización en el receptor D3 de dopamina para la determinación de la actividad intrínseca^a

Compuestos	Valor de EC ₅₀ [nM] ^b	Actividad agonista [%] ^c
Ejemplo 1	3,2	42
Ejemplo 2	--	0
Ejemplo 3	1,8	38
Ejemplo 4	--	0
Quinpirol	3,2	100

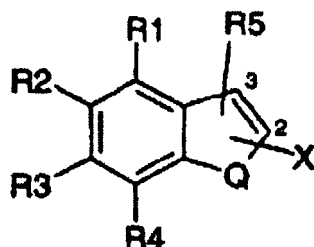
^aIncorporación dependiente de la dosis del radiomarcador [³H]timidina como medida de la estimulación de la velocidad de mitogénesis, medida con siete concentraciones diferentes en cuadruplicados

^b Valor de EC₅₀ de la curva de efecto de la dosis derivada de los valores promedios de todos los ensayos individuales

^c Actividad agonista en [%] referida al efecto máximo del agonista total quinpirol

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I,



Fórmula I

en la que se presentan los siguientes significados:

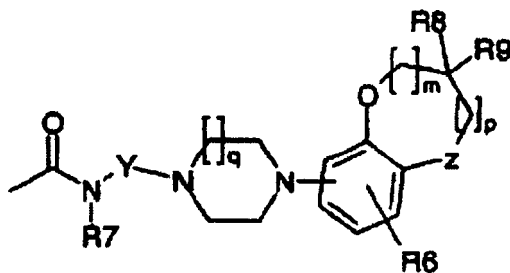
Q se selecciona entre S, O y NR;

R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, fenilo, alquilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilo y fenilsulfonilo;

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan, en cada caso independientemente unos de otros, entre el conjunto formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alqueno, alquino, fenilo, fenilalquilo, fenoxi, halógeno, trifluorometilo, alquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, fenilalquiloxicarbonilo, ciano, nitro, amino, carboxi, sulfo, sulfamoilo, sulfonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino;

R5 es un grupo unido a la posición 2 ó 3 del heteroarilo bicíclico, el cual se selecciona entre hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxi y amino;

X es un grupo de la fórmula general X1, unido a la posición 2 ó 3 del heteroarilo bicíclico,



Fórmula X1

en la que se realiza que:

R6 se selecciona entre el conjunto formado por hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, alquiltio, alqueno, alquino, fenilo, fenilalquilo, fenoxi, halógeno, trifluorometilo, alquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, fenilalquiloxicarbonilo, ciano, nitro, amino, carboxi, sulfo, sulfamoilo, sulfonilamino, alquilaminosulfonilo y alquilsulfonilamino;

R7 es hidrógeno, alquilo o fenilalquilo;

Y es una cadena de hidrocarbilo no ramificada, saturada o insaturada, con 2-5 átomos de carbono;

m y p son, en cada caso independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2, siendo la suma de m y p a lo sumo de 2;

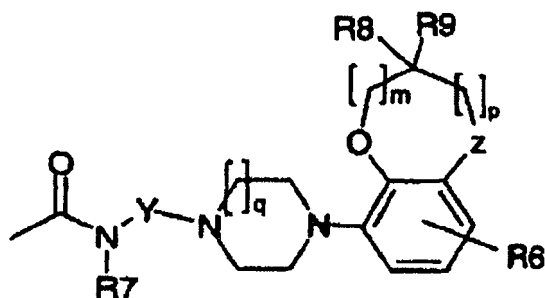
q es 1 ó 2;

Z es CH₂, NH u O;

R8 y R9 se seleccionan, en cada caso independientemente uno de otro, entre hidrógeno, alquilo y fenilo, o forman en común un grupo oxo;

en forma de la base libre, de sus sales fisiológicamente aceptables así como de los posibles enantiómeros y diastereoisómeros.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo X la fórmula general X2



Fórmula X2

en la que R6, R7, R8, R9, m, p, q, Y y Z tienen los significados que se han definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, representando R8 y R9 ambos en cada caso un átomo de hidrógeno.

4. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, representando R6 y R7 en cada caso hidrógenos.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, representando Z un grupo CH₂ o un O.

6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, representando Z un NH.

7. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo la suma de m y p de 1 ó 2.

8. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, representando R1, R4, R5, R6 y R7 en cada caso un átomo de hidrógeno, y representando Y una cadena de carbonos saturada, sin ramificar, con 4 ó 5 átomos de carbono.

9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, teniendo Q el valor de 1.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, realizándose que:

- Q se selecciona entre S, O o NH;

- R1 y R4 son H;

- R5 es H o halógeno;

- R2 y R3 se seleccionan, independientemente uno de otro, entre hidrógeno, hidroxilo; fluoro; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; amino; carboxilo; sulfato; sulfamilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; alquilo de C2-C6 sin sustituir; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; fenil-(alquilo de C1-C6), estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6), estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; -C(O)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxilo; fenil-(alquilo de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo; (alquilo de C1-C6)-aminosulfonilo, en particular metilaminosulfonilo, y (alquilo de C1-C6)-sulfonilamino, en particular metanosulfonilamino;

- X es un grupo de la fórmula X1 o X2, para el que se realiza que:

- o R6 representa hidrógeno, alquilo de C1-C6, alcoxi de C1-C6 o halógeno;

- o R7 representa hidrógeno o alquilo de C1-C6,

o R8 y R9 son hidrógeno;

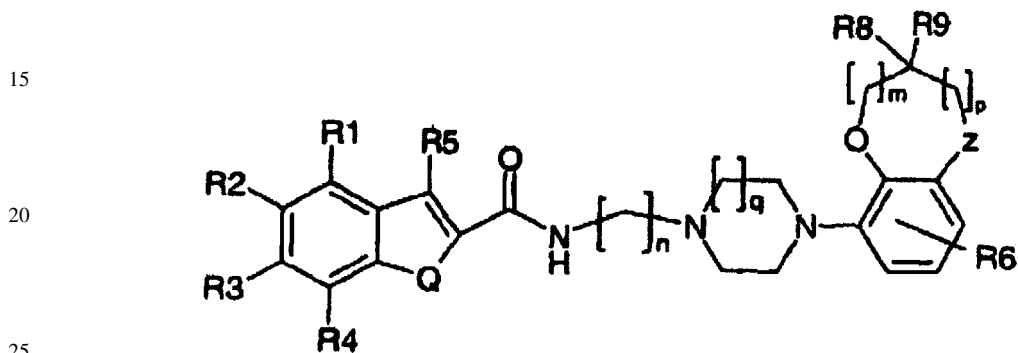
o Z es CH₂ u O

5 o la suma de m y p es = 0, 1 ó 2 y de manera especialmente preferida 1 ó 2,

o q es 1 ó 2;

o Y es una cadena de carbonos, saturada sin ramificar, con 3, 4 ó 5 átomos de C.

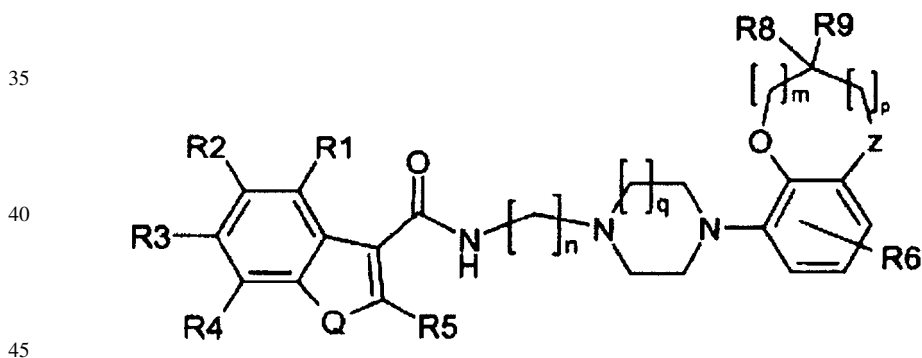
10 11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula general II



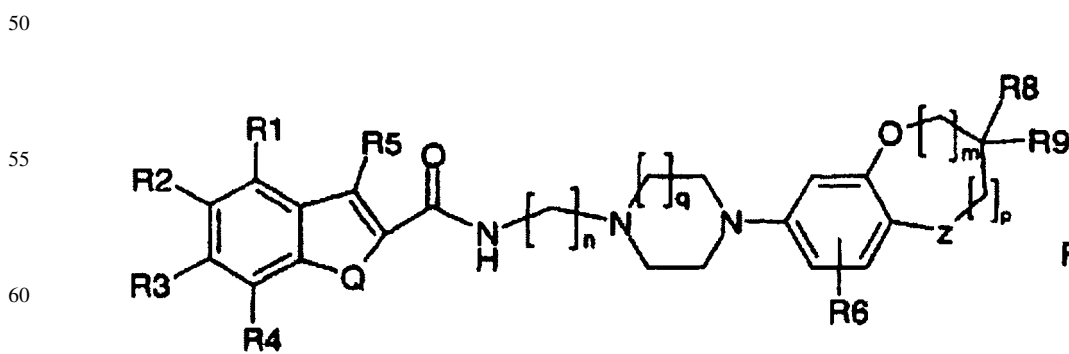
Fórmula II

en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, m, p y q tienen en cada caso los significados que se han definido en una de las reivindicaciones precedentes, y en la que n tiene el valor de 3, 4 ó 5.

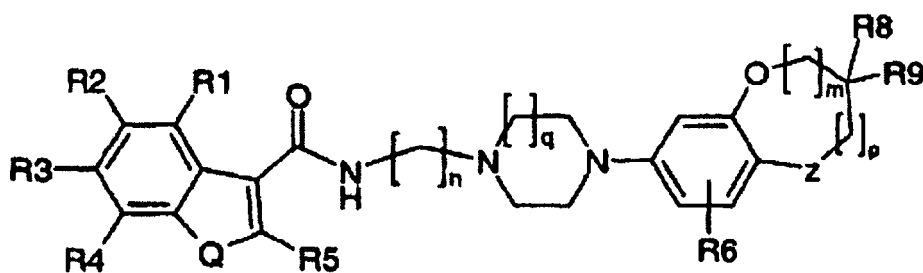
30 12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con las fórmulas generales III, IV, V, VI o VII



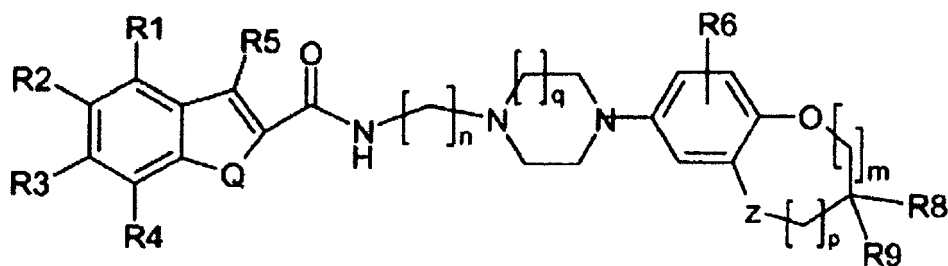
Fórmula III



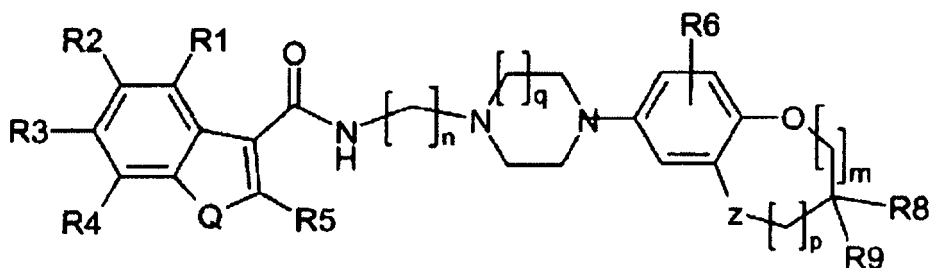
Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII

en las que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, m, p y q tienen los significados que se han definido en una de las reivindicaciones precedentes, y en las que n tiene el valor de 3, 4 ó 5.

13. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 ó 12, representando Z un grupo CH₂ o un O.

14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 11-13, siendo la suma de m y p de 1 ó 2.

15. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 11-14, representando R1, R4 y R6 en cada caso un átomo de hidrógeno.

16. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 11-15, representando R8 y R9 ambos cada vez un átomo de hidrógeno.

17. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 11-16, teniendo q el valor de 1.

18. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 ó 12, realizándose que:

- R1, R4, R6, R8 y R9 representan en cada caso un átomo de hidrógeno,
- R2 y R3 se seleccionan, en cada caso independientemente uno de otro, entre hidrógeno, hidroxilo; fluoro; cloro; bromo; trifluorometilo; ciano; amino; carboxilo; sulfo; sulfamilo; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con

ES 2 297 767 T3

hidroxi; alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxi; alquiltio de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxi; alquilo de C2-C6 sin sustituir; fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; fenil-(alquilo de C1-C6), estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxi; fenoxi sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquilo de C1-C6), estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxi; -C(O)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi; -C(O)-(alquil de C1-C6)-fenilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxi; (alquil de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el alquilo sin sustituir o sustituido con hidroxi; fenil-(alquil de C1-C6)-oxicarbonilo, estando el fenilo sin sustituir o sustituido con fluoro, cloro o bromo y/o con uno o varios grupos metoxi, y estando el alquilo de C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxi; (alquil de C1-C6)-aminosulfonilo, en particular metilaminosulfonilo, y (alquil de C1-C6)-sulfonilamino, en particular metanosulfonilamino:

- R5 es hidrógeno o halógeno;

- n es 3, 4 ó 5;

- q es 1 ó 2;

- Z es CH₂ u oxígeno.

19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, seleccionado entre

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

- N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 5 N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 10 N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- 15 N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-yl)-1,4-diazepan-1-yl)butil)indol-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 20 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 25 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 30 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 35 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 40 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 45 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 50 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- 55 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
- 60 N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- 65 N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

N-(4-(4-(6-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida.

20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, seleccionado entre

5 (a) un compuesto de la fórmula III seleccionado entre el conjunto que consta de:

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

10 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

15 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

20 N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

25 N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

30 N-(4-(4-(croman-8-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

35 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)piperazin-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

40 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-9-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

45 N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

50 (b) un compuesto de la fórmula IV seleccionado entre el conjunto que consta de:

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

55 N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

60 N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

65 N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

- N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
5 N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
10 N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
15 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
20 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida
25 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
30 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
35 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-y)-1,4-diazepan-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-indol-2-ilcarbamida
40 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
45 N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-3-clorobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-etinilbenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida
50 N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida
55 N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-indol-2-ilcarbamida
N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida
60 (c) un compuesto de la fórmula V seleccionado entre el conjunto que consta de:
N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida
N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida
65 N-(4-(4-(croman-7-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida
N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

5 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

10 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)piperazin-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

15 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1,4-diazepan-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

20 N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida

(d) un compuesto de la fórmula VI seleccionado entre el conjunto que consta de:

25 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

30 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

35 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-indol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

40 N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-2-ilcarbamida

45 N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

50 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-cianobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-2-ilcarbamida

55 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-5-bromobenzofuran-2-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-indol-2-ilcarbamida

60 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-6-cianoindol-2-ilcarbamida

(e) un compuesto de la fórmula VII seleccionado entre el conjunto que consta de:

65 N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

ES 2 297 767 T3

N-(4-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

5 N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(croman-6-il)piperazin-1-il)butil)indol-3-ilcarbamida

10 N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-benzofuran-3-ilcarbamida

N-(4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-il)piperazin-1-il)butil)-indol-3-ilcarbamida.

15 21. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, usados como medicamentos.

22. Composición farmacéutica que comprende uno o varios de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20 y por lo menos un agente auxiliar o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 23. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del SNC.

24. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del tracto urinario.

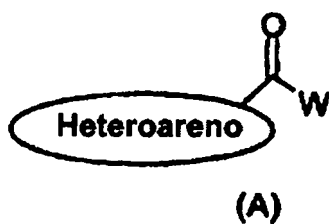
25 25. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades del grupo de la psicosis, la esquizofrenia, trastornos por angustia, trastornos compulsivos, dependencia de drogas, trastornos depresivos, trastornos motores extrapiramidales del movimiento inducidos por medicamentos, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Segawa, el síndrome de Tourette, el
30 síndrome de las piernas inquietas, trastornos del sueño, náuseas, trastornos cognitivos, disfunción eréctil masculina, hiperprolactinemia, hiperprolactinoma, glaucoma, el síndrome de hiperactividad (ADHS), autismo, apoplejía, ictus e incontinencia urinaria.

35 26. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, utilizándose el compuesto para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la esquizofrenia, trastornos depresivos, trastornos de movimiento inducidos por L-dopa o agentes neurolépticos, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Segawa, el síndrome de las piernas inquietas, hiperprolactinemia, hiperprolactinoma, síndrome de hiperactividad (ADHS) o incontinencia urinaria.

40 27. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de dolores.

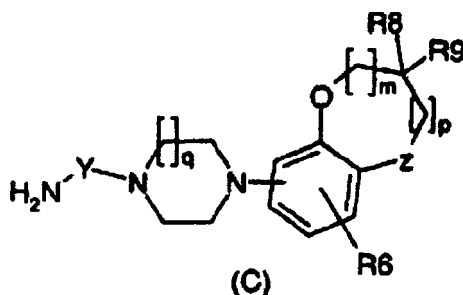
28. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, que comprende la reacción de un derivado de ácido A

45



55 con una base libre de la fórmula general C,

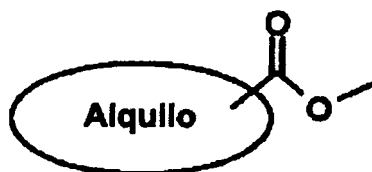
60



realizándose que:

W se selecciona entre OH, Cl, Br o un grupo

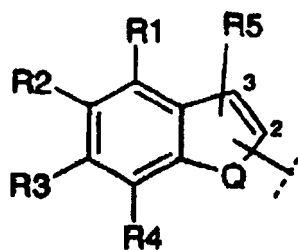
5



10

un “heteroareno” representa un grupo de la fórmula Ia

15



20

Fórmula Ia

25

R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, Q, Z, m, p y q tienen los significados que se han definido en las reivindicaciones 1 a 20, representando el enlace cruzado transversalmente en la fórmula Ia el enlace del grupo -C(O)-W a la posición 2 ó 3 del mencionado heteroareno de la fórmula Ia.

30

29. Método correspondiente a la reivindicación 28, representando W cloro, bromo u OH.

30. Método correspondiente a la reivindicación 28, siendo W un grupo hidroxilo, y habiendo sido activado el grupo ácido antes de la reacción con la base libre de la fórmula general C mediante un reactivo de activación.

35

31. Método correspondiente a la reivindicación 30, estando seleccionado el reactivo de activación entre el conjunto formado por hidroxibenzotriazol, hidroxiazabenzotriazol, HATU y TBTU.

40

45

50

55

60

65