



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 833**

51 Int. Cl.:
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03768092 .3**
86 Fecha de presentación : **16.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1581538**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Indoles tetracíclicos 3-sustituídos que presentan afinidad por el receptor de serotonina.**

30 Prioridad: **18.12.2002 IN MA09512002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Suven Life Sciences Limited**
Serene Chambers, Road No. 7, Banjara Hills
Hyderabad 500 034 (Andra Pradesh), IN

72 Inventor/es: **Ramakrishna, Venkata S.N.;**
Shirsath, Vikas S.;
Kambhampati, Rama Sastri;
Rao, Venkata S.V.V. y
Jasti, Venkateswarlu

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

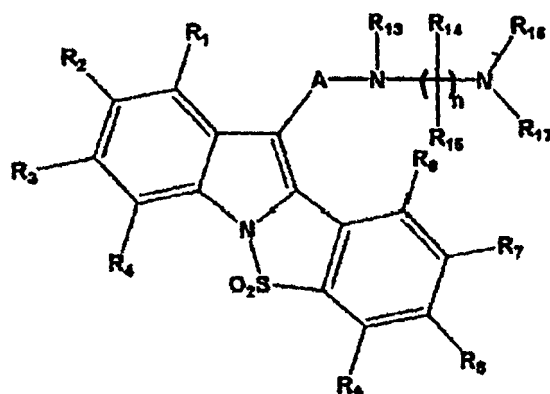
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Indoles tetracíclicos 3-sustituídos que presentan afinidad por el receptor de serotonina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención incluye compuestos descritos por la fórmula general (I), sus estereoisómeros, sus radioisótopos, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, sus metabolitos bio-activos útiles y cualquier combinación adecuada de los anteriores.



Fórmula general (I)

Además, la presente invención también incluye los procedimientos para la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, sus radioisótopos, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y también incluye cualquier combinación adecuada de los anteriores.

La invención también describe varios métodos de administración de los compuestos de fórmula (I), es decir, formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, y el uso de tales compuestos y composiciones tanto en terapia como en diagnóstico.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son ligandos de 5-HT (Serotonina), por ejemplo, agonistas o antagonistas. Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención, en virtud de su característica química, podrían modular tanto independiente como simultáneamente el receptor de melatonina, es decir, cualquiera de estos compuestos son ligandos melatónérgicos, por ejemplo, agonistas o antagonistas, o bien interactúan con 5-HT y también con el receptor de melatonina.

De este modo, los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles para el tratamiento de enfermedades en donde se modula la actividad de 5-HT (Serotonina) y/o de melatonina, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) de esta invención podrían utilizarse también en el tratamiento de los síntomas psicóticos, afectivos, vegetativos o psicomotores de esquizofrenia y los efectos secundarios motores extrapiramidales de otros fármacos antipsicóticos; trastornos neurodegenerativos tal como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y corea de Huntington y los vómitos inducidos por quimioterapia; y en la modulación del comportamiento de apetito y, por tanto, son útiles para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con un exceso de peso.

55 **Antecedentes de la invención**

Muchas enfermedades del sistema nervioso central están influenciadas por los sistemas neurotransmisores adrenergico, dopaminérgico y serotoninérgico. La serotonina ha estado implicada en numerosas enfermedades y estados, que surgen del sistema nervioso central. Dichas enfermedades y estados del CNS están relacionadas con el sueño, apetito, percepción del dolor, control de la temperatura del cuerpo, control de la presión sanguínea, depresión, ansiedad, esquizofrenia y otros estados corporales. (Referencias: Fuller, R. W., *Drugs Acting on Serotonergic Neuronal Systems*, en "Biology of Serotonergic Transmission", ed. por Osborne N. N., J Wiley & Sons Inc. (1982), 221-247; Boullin D. J., *et. al.*, en "Serotonin in Mental Abnormalities", International Association for The Scientific Study of Mental Deficiency, Wiley, Chechester, 1978, pp. 1-340; Barchas J. *et. al.*, en "Serotonin and Behavior", Academic Press, NY (1973)). La serotonina también juega un papel importante en los sistemas periféricos, tal como el sistema gastrointestinal, en donde, como se ha podido comprobar, mediatiza una variedad de efectos contráctiles, secretorios y electrofisiológicos.

Debido a la amplia distribución de serotonina dentro del cuerpo, existe un gran interés y uso, en los fármacos que afectan a los sistemas serotoninérgicos. En particular, se prefieren aquellos compuestos que presentan agonismo y/o antagonismo específicos al receptor para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos, tales como ansiedad, depresión, hipertensión, migraña, obesidad, trastornos compulsivos, esquizofrenia, autismo, ciertos trastornos neurodegenerativos, tales como Alzheimer, Parkinson, corea de Huntington, y vómitos inducidos por la quimioterapia (Referencias: Gershon M. D. *et al.*, *5-Hydroxytryptamine and enteric neurons*, en el libro: *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, editado por J. R. Fozard. New York: Oxford, 1989, p. 247-273; Saxena P. R., *et al.*, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (1990), suplemento 15, p. 17-34).

Las principales clases de receptores de serotonina (5-HT₁₋₇) contienen de catorce a dieciocho receptores separados que han sido clasificados formalmente (Referencias: Glennon *et al.*, *Neuroscience and Behavioral Reviews* (1990), 14, 35; y Hoyer D. *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (1994), 46, 157-203). La información recientemente descubierta respecto a la identidad, distribución, estructura y función de sub-tipos sugiere que es posible identificar nuevos agentes específicos de sub-tipos que presentan perfiles terapéuticos mejorados con menores efectos secundarios. El receptor 5-HT₆ fue identificado en 1993 (Referencias: Monsma *et al.*, *Mol. Pharmacol.* (1993), 43, 320-327; y Ruat M. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Com.* (1993), 193, 269-276). Varios antidepresivos y antipsicóticos atípicos se unen al receptor 5-HT₆ con alta afinidad y esta unión puede ser un factor en su perfil de actividades (Referencias: Roth *et al.*, *J. Pharm. Exp. Therapeut.* (1994), 268, 1403-1410; Sleight *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* (1998), 8, 1217-1224; Bourson *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* (1998), 125, 1562-1566; Boess *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1998, 54, 577-583; Sleight *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* (1998), 124, 556-562). Además, el receptor 5-HT₆ ha sido relacionado con estados generalizados de estrés y ansiedad (Referencia: Yoshioka *et al.*, *Life Sciences* (1998), 17/18, 1473-1477). De forma conjunta, estos estudios y observaciones sugieren que el compuesto, que antagoniza receptores 5-HT₆, será de utilidad en el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central. También se ha informado que el antagonismo del receptor 5-HT₆ podría promover el crecimiento neuronal dentro del sistema nervioso central de un mamífero (WO 03/066056 A1).

Existe una evidencia muy consistente de que la melatonina es importante para la regulación de una variedad de funciones neurales y endocrinas, especialmente aquellas que exhiben ritmicidad circadiana y circanual. Por tanto, reside un gran interés en la posibilidad de que el médico pueda disponer de análogos de melatonina que sean metabólicamente más estables y un carácter agonista o antagonista y cuyo efecto terapéutico cabe esperar que sea superior al de la propia hormona. La solicitud de patente PCT ofrece bibliografía extensiva sobre estudios con melatonina y sobre la potencial aplicación terapéutica de varios ligandos descubiertos hasta la fecha.

Estos diversos efectos son ejercidos por medio del concurso de receptores específicos de melatonina. Estudios de biología molecular han demostrado la existencia de un número de sub-tipos de receptores que son capaces de unirse con esa hormona (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50; WO 97 04094). La melatonina actúa sobre el CNS para afectar a los mecanismos neurales a través de receptores ubicados en el cerebro. Además, diversos estudios indican la existencia de efectos directos de la melatonina en órganos periféricos por vía de receptores periféricos de melatonina. Los receptores de melatonina están presentes en el corazón, pulmones, glándula prostática, gónadas, células blancas sanguíneas, retina, pituitaria, tiroides, riñón, intestino y vasos sanguíneos (Withyachumnamkul *et al.*, *Life Sci.*, 12 65, 1986). Hasta ahora han sido identificados tres subtipos de receptores de melatonina (MT-1, MT-2 y Mel 1c (Barreft *et al.*, *Biol. Signals Recept.*, 1999, 8: 6-14).

Existe la evidencia que sugiere que los agonistas y antagonistas de melatonina serían ambos de uso terapéutico potencial para diversas enfermedades y estados. La solicitud PCT WO 00/72815 expone en profundidad las aplicaciones y uso de dichos compuestos y sus detalles se incorporan aquí solo con fines de referencia. Igualmente, la Patente US 6465660 y la solicitud de Patente US número de publicación US 2003/0105087 ofrecen algunos derivados indólicos tricíclicos y azaindólicos tricíclicos que presentan valiosas características farmacológicas con respecto a los receptores melatoninérgicos.

La Patente US No. 4.839.377 y la Patente US No. 4.855.314 se refieren a 3-aminoalquil-indoles 5-sustituídos. Se dice que los compuestos son útiles para el tratamiento de la migraña.

La Patente británica 2.035.377 se refiere a 3-aminoalquil-1H-indol-tioamidas y carboxamidas. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de la hipertensión, enfermedad de Raymond y migraña.

La publicación de Patente europea 303.506 se refiere a 3-polihidropiridil-5-sustituído-1H-indoles. Se dice que los compuestos tienen actividad agonista del receptor 5-HT₁ y vasoconstrictora y que son útiles en el tratamiento de la migraña. La publicación de Patente europea 354.777 se refiere a derivados de N-piperidinilindoliletalcano-sulfonamidas. Se dice que los compuestos son agonistas del receptor 5-HT₁ y presentan actividad vasoconstrictora y son útiles en el tratamiento del dolor encefálico.

La publicación de Patente europea 438.230 se refiere a compuestos heteroaromáticos de cinco miembros, indol-sustituídos. Se dice que los compuestos tienen una actividad agonista del receptor de "tipo 5-HT₁" y que son útiles en el tratamiento de migraña y otros trastornos para los cuales está indicado un agonista selectivo de estos receptores.

La publicación de Patente europea 313.397 se refiere a derivados indólicos 5-heterocíclicos. Se dice que los compuestos presentan propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolor de cabeza de racimo y dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares. Se dice también que estos compuestos presentan un agonismo excepcional del receptor de "tipo 5-HT₁".

La publicación de Patente internacional WO 91/18897 se refiere a derivados indólicos 5-heterocíclicos. Se dice que los compuestos presentan propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolor de cabeza de racimo y dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares. También se dice que estos compuestos tienen un agonismo excepcional del receptor de "tipo 5-HT₁".

La publicación de Patente europea 457.701 se refiere a derivados de ariloxiaminas que tienen alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1D}. Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disfunción del receptor de serotonina, por ejemplo, migraña.

La publicación de Patente europea 497.512 A2 se refiere a una clase de derivados de imidazol, triazol y tetrazol que son agonistas selectivos para receptores de "tipo 5-HT₁". Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de migraña y trastornos asociados.

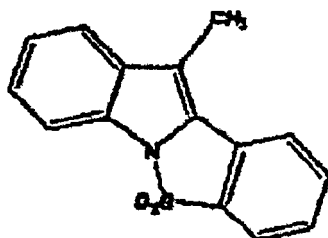
La publicación de Patente internacional WO 93/00086 describe una serie de derivados de tetrahydrocarbazol, como agonistas del receptor 5-HT₁, útiles para el tratamiento de migraña y estados relacionados.

La publicación de Patente internacional WI 93/23396 se refiere a derivados de imidazol y triazol condensados como agonistas del receptor 5-HT₁, para el tratamiento de migraña y otros trastornos.

Schoeffter P. *et al.* se refieren a 4-{4-[4-(1,1,3-trioxo-2H-1,2-benzisotiazol-2-il)-butil]-1-piperazinil}-1H-indol-3-carboxilato de metilo como un antagonista selectivo para el receptor 5-HT_{1A} en su artículo "SDZ216-525 a selective and potent 5-HT_{1A} receptor antagonist", European Journal of Pharmacology, 244, 251-257 (1993).

La publicación de Patente internacional WO 94/08769 se refiere a derivados de 2-sustituido-4-piperazin-benzotiofeno que son agentes receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} de serotonina útiles en el tratamiento de ansiedad, depresión, migraña, apoplejía, angina e hipertensión.

Tiziana Benincori *et al* han descrito en un artículo de investigación (Journal of Organometallic Chemistry, 529 (1997), 445-453), un derivado indólico tetracíclico, 1H-indol[1,2-b]benzo(d)isotiazol-10-metil-5,5'-dióxido (véase a continuación la estructura, Benincori *et al*, Compuesto 9, tal como aparece en dicha referencia).



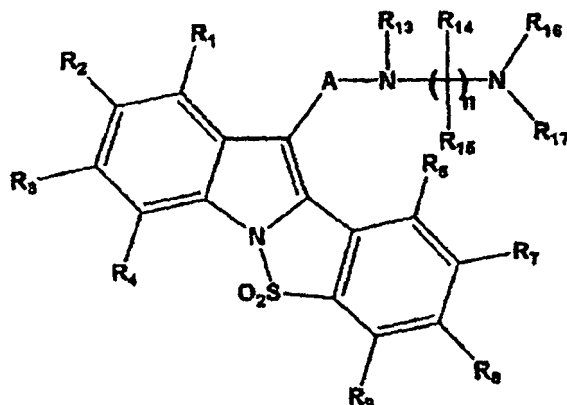
Benincori et al; Compuesto 9

Los autores sintetizaron el compuesto anterior de forma accidental y se obtuvo como una impureza durante la síntesis de algunos ligandos indólicos dímeros; como una parte del desarrollo de difosfinas heteroarómicas, anisotrópicas, quirales. Sin embargo, los autores no han mencionado nada en cuanto a cualquier posible aplicación del compuesto anterior.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a sus radioisótopos, a su N-óxido, a sus polimorfos, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a sus solvatos farmacéuticamente aceptables, a sus metabolitos bioactivos útiles y a cualquier combinación adecuada de los anteriores.

Los compuestos de fórmula general (I) son como sigue:



Fórmula General (I)

en donde

A puede ser cualquiera de $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{C}=\text{O}$ o $-\text{SO}_2-$,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente, heterógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, hidroxi, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, alcoxi 1-12C, cicloalcoxi 3-7C, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclicalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclicalquilo, acilo, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, heterociclicalcoxycarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, alcoxycarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquilocarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidrazino, hidroxilamino, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; o los grupos adyacentes tales como R₁ y R₂ o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ o R₆ y R₇ o R₇ y R₈ o R₈ y R₉ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre “oxígeno”, “nitrógeno”, “azufre” o “selenio” y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente R₁₁ y R₁₂ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre “oxígeno”, “nitrógeno”, “azufre” o “selenio” y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente cualquiera de R₁₁ o R₁₂ puede formar un enlace con cualquiera de R₁₆ o R₁₇ para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R₁₄ y R₁₃, y pueden tener uno, dos o tres dobles enlaces;

R₁₃, R₁₆ y R₁₇ pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 1-12C, alquino 1-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo; opcionalmente R₁₃ junto con cualquiera de R₁₆ o R₁₇ y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R₁₄ y R₁₅, y puede tener uno, dos o tres enlaces dobles.

“n” es un entero comprendido entre 1 y 4, en donde las cadenas carbonadas que representan “n” pueden ser lineales o ramificadas.

Una lista parcial de tales compuestos de fórmula general (I) es como sigue:

10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;

1-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;

1-cloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido:

2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;

2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido sal hidrocloreto;

ES 2 283 833 T3

2-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-metoxi-12-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-benzo[4,5]pentaleno[1,2-b]naftaleno-5,5-dioxido;
 5 2-etoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-etoxi-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 10 2-benciloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-ciclopentiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-ciclohexiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 15 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 1,2,3-tricloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2,8-dimetoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 20 2-bromo-8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 25 8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido sal hidrocloreto;
 8-isopropoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-bromo-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 30 4-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 (RS) 8-metil-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 35 (RS) 2-metoxi-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 (RS) 2-bromo-8-metoxi-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 (RS) 1-[4-(8-metoxi-5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona;
 40 10-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 8-metoxi-10-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 45 2-isopropoxi-10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-8-metil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 50 10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-8-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-metoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 55 2-isopropoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 10-[1,4]diazepan-1-ilmetil-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 60 1-[4-(5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-[1,4]diazepan-1-il]fenilmetanona;
 10-(4-etil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido; y
 65 10-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido; o

un estereoisómero, o un polimorfo, o cualquier combinación adecuada de los anteriores tal como un óxido de nitrógeno de los mismos; un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable

del compuesto, el óxido de nitrógeno; o un solvato o hidrato del compuesto, el óxido de nitrógeno o la sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a los numerosos procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) sus estereoisómeros, sus radioisótopos, sus N-óxido, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y cualquier combinación adecuada de los anteriores.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) en donde pueda existir tautomerismo, la presente invención se refiere a todas las posibles formas tautómeras y a todas las posibles mezclas de las mismas.

La presente invención se refiere también a los estereoisómeros que, como norma, se obtienen como racematos que se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida *per se*.

La presente invención se refiere también a isótopos radio-marcados que son idénticos a los definidos en la fórmula general (I), pero en donde uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentran normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, fluor, cloro, yodo, bromo y m tecnecio, ejemplificados por ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{31}P , ^{33}S , ^{123}I y ^{125}I . Aquellos compuestos de fórmula general (I) como se han descrito anteriormente y que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos quedan dentro del alcance de la invención.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico, la presente invención se refiere a todos esos isómeros geométricos.

El término "óxido de nitrógeno" o "N-óxido" se refiere a la oxidación de al menos uno de los dos nitrógenos presentes en los compuestos de fórmula general (I) (por ejemplo, mono- o di-óxido). Los mono-óxidos de nitrógeno pueden existir como un único isómero posicional o como una mezcla de dos isómeros posicionales (por ejemplo, una mezcla de 1-N-óxido y 4-N-óxido piperazina o una mezcla de 1-N-óxido y 4-N-óxido piperazinas).

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula general (I) que se pueden preparar a partir de los compuestos base antes mencionados de esta invención son aquellas sales de adición de ácido no tóxicas que incluyen aniones farmacológicamente aceptables, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y oxalato. Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención quedan definidas, pero no de forma limitativa, por la lista antes ofrecida.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) que pueden prepararse a partir de los compuestos ácido antes mencionados de esta invención son aquellas que forman sales de adición de base no tóxicas y que incluyen cationes farmacéuticamente aceptables tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina, colina, trometamina y similares; sales de amonio o de amonio sustituido.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención quedan definidas, pero no de forma limitativa, por la lista anterior.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) se pueden obtener mediante la conversión de derivados que tienen grupos amino terciarios a las correspondientes sales amónicas cuaternarias según métodos conocidos en la bibliografía y utilizando agentes cuaternizantes. Posibles agentes cuaternizantes son, por ejemplo, haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo y cloruro de n-propilo, incluyendo haluros de arilalquilo tal como cloruro de bencilo o bromuro de 2-feniletilo.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención quedan incluidas otras sales. Las mismas pueden servir como compuestos intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o compuestos intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como solvatos, tal como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de dicho solvato puede proceder del disolvente de cristalización, puede ser inherente en la preparación o cristalización en el disolvente o puede ser adventicia a dicho disolvente. Dichos solvatos quedan dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención comprende una composición farmacéutica, que contiene al menos uno de los compuestos de fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus derivados, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, como ingrediente activo, junto con vehículos auxiliares y similares, farmacéuticamente aceptables.

Se emplea una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) para producir medicamentos de la presente invención, junto con auxiliares, vehículos y aditivos farmacéuticos convencionales.

La presente invención se refiere también a las composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen los compuestos de la invención y al uso de tales compuestos y composiciones en medicina.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un estado en donde se desea la modulación de la actividad de 5-HT.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un estado en donde se desea la modulación de la actividad de melatonina.

Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un estado en donde la modulación de las actividades de 5-HT y de melatonina proporciona el efecto deseado.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula general (I) anteriormente indicada, en la preparación de medicamentos para su uso potencial en el tratamiento y/o profilaxis de ciertos trastornos del CNS tales como psicosis, parafrenia, ansiedad, depresión, manía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, dolor de cabeza de migraña, adicción a drogas, trastornos convulsivos, trastornos de la personalidad, hipertensión, autismo, síndrome de estrés post-traumático, alcoholismo, ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, anormalidades cronobiológicas y ritmos circadianos, trastornos cognitivos de la memoria, por ejemplo enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo relacionado con la edad, ADHD (trastorno deficiente de la atención/síndrome de hiperactividad), retirada del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, ataques de pánico y también trastornos asociados con trauma espinal y/o daños en la cabeza tal como hidrocefalo. Otros estados en donde existen bajos niveles de melatonina endógena pueden beneficiarse de la presente invención tal como en osteoporosis, apoplejía isquémica, SIDS en niños, reproducción, glaucoma y trastornos del sueño.

Además, cabe esperar que los compuestos de la invención puedan utilizarse en el tratamiento del deterioro cognitivo medio y otros trastornos neurodegenerativos tal como la enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington.

También cabe esperar que los compuestos de la invención puedan utilizarse en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales (GI) tal como IBS (síndrome del intestino irritable) o en émesis inducida por quimioterapia.

Igualmente, cabe esperar que los compuestos de la invención puedan utilizarse en la modulación del comportamiento de apetito y también que dichos compuestos pueden utilizarse para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con el exceso de peso.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de un ser humano o de un animal que padece de ciertos trastornos del CNS tales como ansiedad, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza de migraña, trastornos cognitivos de la memoria, por ejemplo enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo relacionado con la edad, ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de la atención), trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, retirada del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, ataques de pánico, anormalidades cronobiológicas, ritmos circadianos, trastornos ansiolíticos, osteoporosis, apoplejía isquémica, para disminuir el riesgo de SIDS en niños con bajos niveles de melatonina endógena, reproducción, glaucoma, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano) y también trastornos asociados con trauma espinal y/o daños en la cabeza tal como hidrocefalo. Además, cabe esperar que los compuestos de la invención puedan utilizarse en el tratamiento del deterioro cognitivo medio y de otros trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington.

La presente invención proporciona también un método para modular la función del receptor 5-HT y/o de melatonina, deseable en ciertos casos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como inhibidores de apo-B/MTP, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la reabsorción de monoaminas, agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas de dopamina, análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, antagonistas del receptor canabinoide 1, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptinas, análogos de leptinas, agonistas de receptores de leptinas, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas, agonistas de bombesina, antagonistas del neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o análogos de la misma, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de proteínas de unión a urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 de tipo glucagon, factores neurotróficos ciliares, AGRPs (proteínas relacionadas con agouti humano), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas del receptor de histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de neuromedina U y similares, en una cantidad terapéuticamente eficaz, por vía de una composición farmacéutica adecuada, para conseguir el efecto deseado en mamíferos y también en seres humanos.

La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes incluidos en una formulación y/o con el mamífero que ha de ser tratado con la misma.

Los términos “tratamiento” o “tratar” abarcan todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

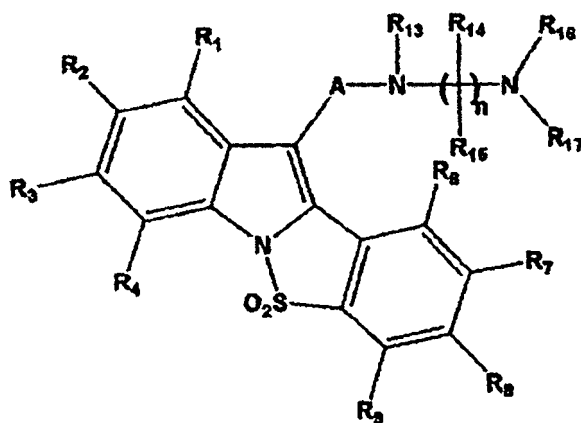
El término “compuestos de la presente invención” (salvo que se diga otra cosa de forma específica) se refiere a compuestos de fórmula (I), sus óxidos de nitrógeno, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, óxidos de nitrógeno e hidratos o solvatos de los compuestos, óxidos de nitrógeno, sales así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados.

La presente invención se refiere también a los nuevos compuestos intermedios, representados por la fórmula general (III), sus estereoisómeros, sus radioisótopos, su N-óxido, sus sales, sus solvatos y cualquier combinación adecuada de los anteriores, implicados en la preparación de los compuestos de fórmula general (I), y también se refiere al procedimiento de preparación de tales compuestos intermedios.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, sus radioisótopos, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y cualquier combinación adecuada de los anteriores.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), como se describe a continuación



Fórmula General (I)

en donde

A puede ser cualquiera de $-CR_{11}R_{12}-$, $-C=O$ o $-SO_2-$,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, hidroxi, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, alcoxi 1-12C, cicloalcoxi 3-7C, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclilalquilo, acilo, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcroxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, alcocarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquioxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidrazino, hidroxilamino, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; o los grupos adyacentes tales como R_1 y R_2 o R_2 y R_3 o R_3 y R_4 o R_6 y R_7 o R_7 y R_8 o R_8 y R_9 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre “oxígeno”, “nitrógeno”, “azufre” o “selenio” y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente R_{11} y R_{12} junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre “oxígeno”, “nitrógeno”, “azufre” o “selenio” y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente cualquiera de R_{11} o R_{12} puede formar un enlace con cualquiera de R_{16} o R_{17} para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R_{14} y R_{13} , y pueden tener uno, dos o tres dobles enlaces;

R_{13} , R_{16} y R_{17} pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo; opcionalmente R_{13} junto con cualquiera de R_{16} o R_{17} y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R_{14} y R_{15} , y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces; y

“n” es un entero comprendido entre 1 y 4, en donde las cadenas carbonadas que representan “n” pueden ser lineales o ramificadas.

Grupos adecuados representados por R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} , cuando resulte aplicable, se pueden seleccionar entre los siguientes: halógeno tal como fluor, cloro, bromo o yodo; perhaloalquilo en particular perhaloalquilo 1-6C tal como fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, fluoretilo, difluoretilo y similares; perhaloalquilo, en particular perhaloalquilo 1-6C tal como fluormetiloxi, difluormetiloxi, trifluormetiloxi y similares; alquilo 1-12C sustituido o insustituido, en especial alquilo 1-8C lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, p-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo y similares; alqueno 2-12C sustituido o insustituido tal como etileno, n-propileno, penteno, hexeno, hepteno, heptadieno y similares; alquino 2-12C sustituido o insustituido tal como acetileno y similares; cicloalquilo 3-7C tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalquilo; cicloalqueno 3-7C tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptadieno, cicloheptatrieno y similares, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalqueno; alcoxi 1-12C, en especial alcoxi 1-6C tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, iso-propiloxi y similares, que pueden estar sustituidos; cicloalcoxi 3-7C tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalcoxi; arilo tal como fenilo o naftilo, pudiendo estar sustituido en grupo arilo; aralquilo tal como bencilo, fenetilo, $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$, naftilmetilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo aralquilo y el aralquilo sustituido es un grupo tal como $CH_3C_6H_4CH_2$, $Hal-C_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2$, $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ y similares; aralcoxi tal como benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi y similares, pudiendo estar sustituido el grupo aralcoxi; heterocicloalquilo tal como aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heterocicloalquilo; heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzopirranilo, benzofuranilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heteroarilo; heterocicloalquilo 1-6C tal como pirrolidinilalquilo, piperidinilalquilo, morfolinilalquilo, tiomorfolinilalquilo, oxazolinilalquilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heterocicloalquilo 1-6C; heteroaralquilo tal como furanilmetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heteroaralquilo; heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloalcoxi, en donde las mitades heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo son como se definen anteriormente y pueden estar sustituidas, tal como furan-2-ilmetoxi; acilo tal como acetilo, propionilo o benzoilo, pudiendo estar sustituido el grupo acilo; aciloxi tal como CH_3COO , CH_3CH_2COO , C_6H_5COO y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos; acilamino tal como CH_3CONH , CH_2CH_2CONH , C_3H_7CONH , C_6H_5CONH que pueden estar sustituidos; monoalquil(1-6C)amino tal como CH_3NH , C_2H_5NH , C_3H_7NH , $C_6H_{13}NH$ y similares, que pueden estar sustituidos; dialquil(1-6C)amino tal como $N(CH_3)_2$, $CH_3(C_2H_5)N$ y similares, que pueden estar sustituidos; arilamino tal como C_6H_5NH , $CH_3(C_6H_5)N$, $C_6H_4(CH_3)NH$, $NH-C_6H_4-Hal$ y similares, que pueden estar sustituidos; arilalquilamino tal como $C_6H_5CH_2NH$, $C_6H_5CH_2CH_2NH$, $C_6H_5CH_2NCH_3$ y similares, que pueden estar sustituidos; hidroxialquilo 1-6C que puede estar sustituido; aminoalquilo 1-6C que puede estar sustituido; monoalquil(1-6C)aminoalquilo 1-6C; dialquil(1-6C)aminoalquilo 1-6C que puede estar sustituido; alcoxilalquilo tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares, que pueden estar sustituidos; ariloxilalquilo tal como $C_6H_5OCH_2$, $C_6H_5OCH_2CH_2$, naftiloximetilo y similares, los cuales pueden estar sustituidos; aralcoxialquilo tal como $C_6H_5CH_2OCH_2$, $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ y similares, los cuales pueden estar sustituidos; alquil(1-6C)tio, tioalquilo 1-6C que puede estar sustituido, alcoxycarbonilamino tal como C_2H_5OCONH , CH_3OCONH y similares, que pueden estar sustituidos; ariloxycarbonilamino tal como C_6H_5OCONH , $C_6H_5OCONCH_3$, $C_6H_5OCONC_2H_5$, $C_6H_4CH_3OCONH$, $C_6H_4(OCH_3)OCONH$ y similares, que pueden estar sustituidos, aralcoxycarbonilamino tal como $C_6H_5CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2CH_2OCONH$, $C_6H_5CH_2OCON(CH_3)$, $C_6H_5CH_2OCON(C_2H_5)$, $C_6H_4CH_3CH_2OCONH$, $C_6H_4OCH_3CH_2OCONH$ y similares, que pueden estar sustituidos; aminocarbonilamino; alquil(1-6C)aminocarbonilamino; dialquil(1-6C)aminocarbonilamino; alquil(1-6C)amidino; alquil(1-6C)guanidino; dialquil(1-6C)guanidino; hidrazino e hidroxilamino; ácido carboxílico o sus derivados tal como amidas, tal como $CONH_2$; alquilaminocarbonilo tal como CH_3NHCO , $(CH_3)_2NCO$, C_2H_5NHCO , $(C_2H_5)_2NCO$; arilaminocarbonilo tal como $PhNHCO$, NaftilNHCO y similares, aralquilaminocarbonilo tal como $PhCH_2NHCO$, $PhCH_2CH_2NHCO$ y similares; heteroarilaminocarbonilo y heteroarilalquilamino en donde los grupos heteroarilo se definen como anteriormente; heterocicloalaminocarbonilo en donde el grupo heterociclo se define como anteriormente; derivados de ácidos carboxílicos tal como ésteres, en donde las mitades éster son grupos alcoxycarbonilo tal como fenoxycarbonilo insustituido o sustituido, naftiloxycarbonilo y similares; aralcoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, naftilmetoxycarbonilo y similares; heteroariloxycarbonilo; heteroaralcoxycarbonilo, en donde el grupo heteroarilo se define como anteriormente; heterociclooxycarbonilo en donde el heterociclo se define como anteriormente y estos derivados de ácidos carboxílicos pueden estar sustituidos; ácido sulfónico o sus derivados tal como SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, SO_2NHCF_3 , $SO_2NHCO(C_1-C_6)alquilo$, $SO_2NHCOarilo$ en donde el grupo arilo se define como anteriormente y los derivados de ácido sulfónico pueden estar sustituidos; ácido fosfórico y sus derivados tal como $P(O)(OH)_2$, $P(O)(OC_1-C_6)alquilo)_2$, $P(O)(O-arilo)_2$ y similares.

Las estructuras cíclicas adecuadas formadas por los dos grupos adyacentes, tales como R_1 y R_2 o R_2 y R_3 o R_3 y R_4 o R_6 y R_7 o R_7 y R_8 o R_8 y R_9 o R_{11} y R_{12} o R_{14} y R_{15} junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden

contener 5 o 6 átomos en el anillo que además puede contener, opcionalmente, uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre; y también uno o más dobles enlaces y pueden estar presentes otras combinaciones tales como dobles enlaces y heteroátomos como se ha descrito anteriormente. Un ejemplo de la estructura cíclica así formada incluye fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares. Sustituyentes adecuados en las estructuras cíclicas formadas por los dos grupos adyacentes tales como R₁ y R₂ o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ o R₆ y R₇ o R₇ y R₈ o R₈ y R₉ o R₁₁ y R₁₂ o R₁₄ y R₁₅ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, incluyen oxo, hidroxilo, halógeno tal como cloro, bromo y yodo; nitro, ciano, amino, formilo, alquilo 1-3C, alcoxi 1-3C, tioalquilo, alquiltio, fenilo o bencilo.

Grupos adecuados representados por R₁₃, R₁₆ y R₁₇ incluyen hidrógeno, alquilo 1-12C lineal o ramificado, sustituido o insustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares; arilo tal como fenilo o naftilo, pudiendo estar sustituido en grupo arilo; cicloalquilo 3-7C tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pudiendo estar sustituido el grupo cicloalquilo; el grupo aralquilo puede estar sustituido y el aralquilo sustituido es un grupo tal como CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ y similares; cicloheteroalquilo 3-7C con heteroátomos tales como "oxígeno", "nitrógeno", "azufre" o "selenio" conteniendo opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces. Se pueden formar anillos heterocíclicos adecuados entre R₁₃ y cualquiera de R₁₆ o R₁₇ y estos podrían seleccionarse entre imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, tiazolinilo y similares; el grupo heterocíclico puede estar sustituido; heteroarilo tal como piridilo, imidazolilo, tetrazolilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heteroarilo; heterocicloalquilo 1-6C tal como pirrolidinalquilo, piperidinalquilo, morfolinalquilo, tiomorfolinalquilo, oxazolidinalquilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heterocicloalquilo 1-6C; heteroaralquilo tal como furanmetilo, piridilmetilo, oxazolmetilo, oxazoletilo y similares, pudiendo estar sustituido el grupo heteroaralquilo; heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloalcoxi, en donde las mitades heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo y heterociclolalquilo se definen como anteriormente y además pueden estar sustituidas.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por vías de síntesis que incluyen procedimientos análogos a los ya conocidos en química, particularmente a la luz de la descripción aquí contenida. Los materiales de partida son en general disponibles a partir de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o bien se pueden preparar fácilmente usando métodos bien conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, se pueden preparar por métodos en general descritos por Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponibles por medio de la base de datos online Beilstein)).

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción mostrados a continuación proporcionan vías potenciales para la síntesis de los compuestos de la presente invención así como de compuestos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos. Los expertos en la materia podrán apreciar que pueden utilizarse otras vías de síntesis para preparar los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se muestran y exponen más adelante materiales de partida y reactivos específicos, se pueden emplear fácilmente otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos a continuación descritos pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta descripción, empleando química convencional bien conocida para los expertos en la materia.

Valores adecuados para Lg son, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, bromo, yodo, o aril o alquil-sulfoniloxi, por ejemplo un grupo metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi o trifluoracetato.

En la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario la protección de la funcionalidad distante (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de compuestos intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad distante y de las condiciones de los métodos de preparación. Grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoracetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y fluormetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección puede ser determinada fácilmente por el experto en la materia. Respecto a una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991. Los grupos protectores se pueden separar en una etapa posterior conveniente empleando métodos conocidos en la técnica.

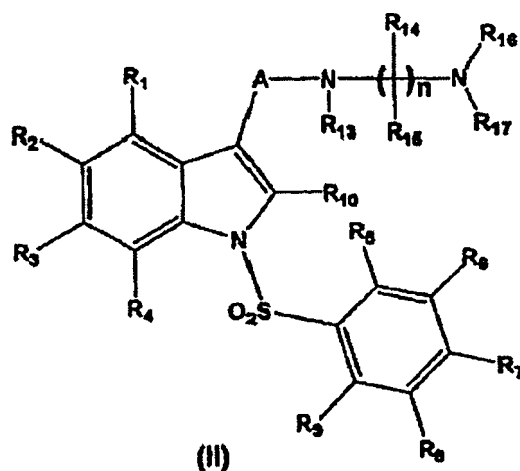
La presente invención también proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y nuevos compuestos intermedios aquí implicados, todo ello como se describe a continuación.

En la descripción y esquema de reacción que se ofrecen a continuación, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, A y n se definen como anteriormente se ha indicado para un compuesto de fórmula general (I), y R₅, R₁₀, R y X se definen como se indica en cualquier parte de esta descripción.

Preparación de los compuestos de la invención

Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por ciclación de un compuesto de la siguiente fórmula (II)



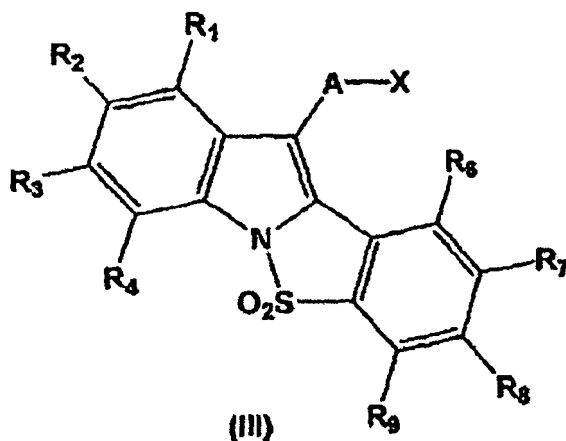
en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, A$ y n se definen como anteriormente, o un precursor del mismo, mientras que cualquiera de R_5 o R_{10} es un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo, y el otro es hidrógeno; empleando un derivado de $Pd(0)$ o $Pd(II)$ como catalizador, por ejemplo tetraquis trifenilfosfina paladio (bis-tri-*o*-tolilfosfona)paladio y similares; y a continuación, si es necesario, se llevan a cabo una o más de las siguientes etapas:

- i) conversión de un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo sustituyente reactivo a otro compuesto de fórmula (I);
- ii) separación de cualesquiera grupos protectores; o
- iii) formación de una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma.

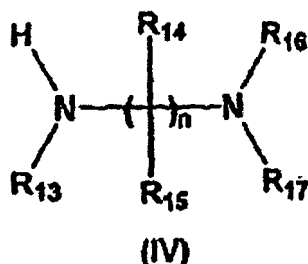
Esta reacción de ciclación se puede conseguir empleando diversos catalizadores de paladio. La reacción se puede efectuar en presencia de una base tal como CH_3COOK . Esta reacción se puede efectuar en presencia de disolventes tales como THF, DMF, DMSO, DMA, DME, acetona y similares y preferentemente empleando dimetilacetamida. La atmósfera inerte se puede mantener usando gases inertes tales como N_2 , Ar o He. La temperatura de reacción puede ser de 50 a 200°C en base a la elección del disolvente y preferentemente a una temperatura de 160°C. La duración de la reacción puede ser de 1 a 24 horas, con preferencia de 10 a 20 horas.

Esquema 2

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de la siguiente fórmula (III)



en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen como en la fórmula (I), X es hidrógeno o un grupo saliente tal como hidroxilo, mesilo, tosilato o halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo y similares; con un compuesto de fórmula (IV) o su sal de adición de ácido



en donde R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ se definen como para compuestos de fórmula (I) o un precursor del mismo. Siempre que X sea halógeno tal como cloro o bromo, se puede seguir el procedimiento descrito para el acoplamiento de piperazinas ofrecidos en las vías 4 y 5 indicadas a continuación:

Preferentemente, los sustituyentes seleccionados por los compuestos de fórmulas (III) y (IV) son inertes a las condiciones de reacción, o bien los grupos sensibles se protegen empleando grupos protectores adecuados. Cuando R es un grupo protector adecuado, se requiere una etapa adicional como se describe en el esquema 2 para preparar los compuestos de fórmula (I).

La reacción anterior se efectúa preferentemente en un disolvente tal como THF, acetona, DMF, xileno, tolueno, metanol, etanol, propanol y similares y preferentemente empleando acetona o DMF. La atmósfera inerte se puede mantener usando gases inertes tal como N₂, Ar o He. La mezcla de reacción se calienta en general a una temperatura elevada o a la temperatura de reflujo del disolvente hasta que se completa la reacción. En esta condensación se puede emplear una amplia variedad de agentes aceptores de ácido. Sin embargo, los agentes básicos preferidos son carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, acetato sódico, alcóxidos de sodio y similares, siendo K₂CO₃ un agente básico preferido. Los tiempos de reacción de alrededor de 30 minutos a 72 horas son usuales. Al término de la reacción, se separan los componentes volátiles bajo presión reducida. La mezcla de reacción puede ser acidificada opcionalmente antes de la elaboración. El producto puede ser aislado por precipitación, lavado, secado y purificado adicionalmente por métodos convencionales tal como recristalización, cromatografía en columna, etc.

Las etapas opcionales (i), (ii) y (iii) se pueden efectuar empleando métodos convencionales. Estos dependerán de la naturaleza precisa de los sustituyentes en el indol en cada uno de los casos. Ejemplos de reacciones adecuadas se ilustran más adelante.

Los compuestos representados por la fórmula general (III) se preparan por el método descrito en cualquier parte de esta descripción. Los compuestos de fórmula (IV) son comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por métodos convencionales o por modificación, empleando procedimientos conocidos, de compuestos de fórmula (IV) comercialmente disponibles.

Durante cualquiera de las secuencias de síntesis anteriores, puede ser necesario y/o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos presentes en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Ed J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser separados en cualquier etapa posterior conveniente empleando métodos conocidos en la técnica.

Los grupos protectores pueden ser separados en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los estereoisómeros de compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según una o más de las formas ofrecidas a continuación:

- i) Uno o más de los reactivos se pueden emplear en su forma ópticamente activa.
- ii) En el proceso de reducción se pueden emplear catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con catalizador metálico. Los catalizadores metálicos se pueden emplear en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, iridio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferentemente fosfinas quirales (*Principles of Asymmetric synthesis*, J.E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
- iii) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver por métodos convencionales tal como formando una sal diastereomera con ácidos quirales o aminas quirales, o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros se puede separar entonces por métodos tales como cristalización.

fraccionada, cromatografía y similares, seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo mediante hidrólisis del derivado (Jacques *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

- iv) La mezcla de estereoisómeros se puede resolver por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereómeras formadas con ácidos quirales o bases quirales.

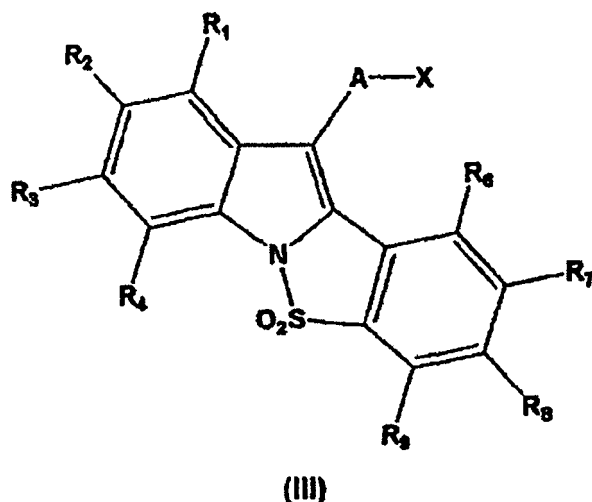
Los ácidos quirales que pueden ser empleados son ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear son alcaloides de cinchona, brucina o un grupo amino básico tal como lisina, arginina y similares.

Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en la distribución de fármaco y/o tejido de sustrato y en ensayos de ocupación diana. Por ejemplo, los compuestos isotópicamente marcados son particularmente útiles en SPECT (tomografía computada con emisión de un solo fotón) y en PET (tomografía de emisión de positrón).

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico, t-butoxido potásico, hidróxido cálcico, acetato cálcico, cloruro cálcico, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Se pueden emplear disolventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, isopropiléter o mezclas de los mismos. Se pueden emplear bases orgánicas tales como lisina, arginina, metilbencilamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina y sus derivados. Las sales de adición de ácido, cuando resulte aplicable, se pueden preparar por tratamiento con ácidos tales como ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido hidroxinaftoico, ácido metanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares, en disolventes tales como agua, alcoholes, éteres, acetato de etilo, dioxano, DMF o una alquil(inferior)cetona tal como acetona, o mezclas de los mismos.

Se pueden preparar diferentes polimorfos por cristalización de compuestos de fórmula general (I) bajo diferentes condiciones tales como diferentes disolventes o mezclas de disolventes en proporciones variables para la recristalización, varias formas de cristalización tales como enfriamiento lento, enfriamiento rápido o enfriamiento muy rápido o enfriamiento gradual durante la cristalización. Igualmente, calentamiento del compuesto, fusión del compuesto y solidificación por enfriamiento gradual o rápido, calentamiento o fusión bajo vacío o bajo una atmósfera inerte, y enfriamiento bajo vacío o en una atmósfera inerte. Cualesquiera de las siguientes técnicas tales como calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo, espectroscopía IR, espectroscopía NMR con sonda sólida y gravimetría térmica pueden identificar los polimorfos así preparados.

Los nuevos compuestos intermedios de fórmula general (III) vienen representados como sigue

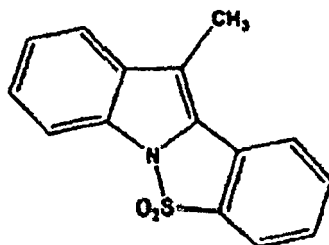


en donde

A puede ser $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{C}=\text{O}$ o $-\text{SO}_2-$;

X es hidrógeno, un grupo saliente tal como hidroxilo, mesilo, tosilo o un halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo;

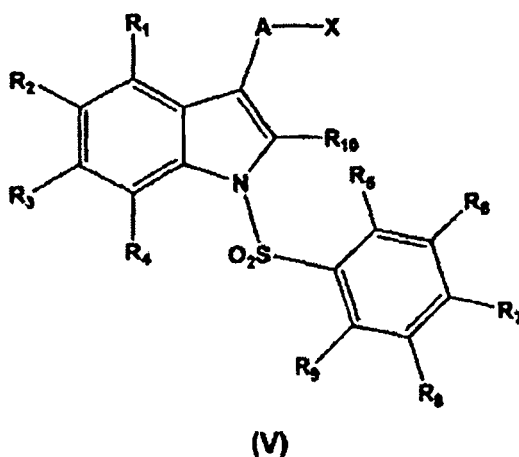
R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, cicloalquino 3-7C, alcoxi 1-12C, cicloalcoxi 3-7C, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, alcocarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidrazino, hidroxilamino, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; o los grupos adyacentes tales como R₁ y R₂ o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ o R₆ y R₇ o R₇ y R₈ o R₈ y R₉ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre "oxígeno", "nitrógeno", "azufre" o "selenio" y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente R₁₁ o R₁₂ son sustituyentes tales que pueden permitir la formación de un enlace con R₁₆ o R₁₇ para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros; y sus estereoisómeros y sus sales, con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉ y X no sean todos hidrógeno de manera que el 1H-indol[1,2-b]benzo(d)isotiazol-10-metil-5,5'-dioxido de la fórmula indicada a continuación



queda excluido de dicho compuesto de fórmula III.

Vía 1

Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar por ciclación de un compuesto de la siguiente fórmula (V)



en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen como anteriormente; X es un grupo protegido o un grupo saliente tal como hidroxilo, mesilo, tosilo o halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y similares; cualquiera de R₁₀ o R₅ es halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y similares, mientras que el otro es hidrógeno, empleando un derivado de Pd(0) o Pd (II) como catalizador, por ejemplo tetraquis trifenilfosfina paladio, (bis-tri-o-tolilfosfina) paladio y similares, y llevando a cabo el procedimiento como se ha descrito anteriormente en esta descripción.

Las etapas (i) y (ii) opcionales se pueden efectuar empleando métodos convencionales. Estos dependerán de la naturaleza precisa de los sustituyentes en el indol en cada uno de los casos.

Vía 2

Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula (III) en donde A se ha cambiado adecuadamente a otro tipo de sustituyente como se indica en el siguiente esquema.

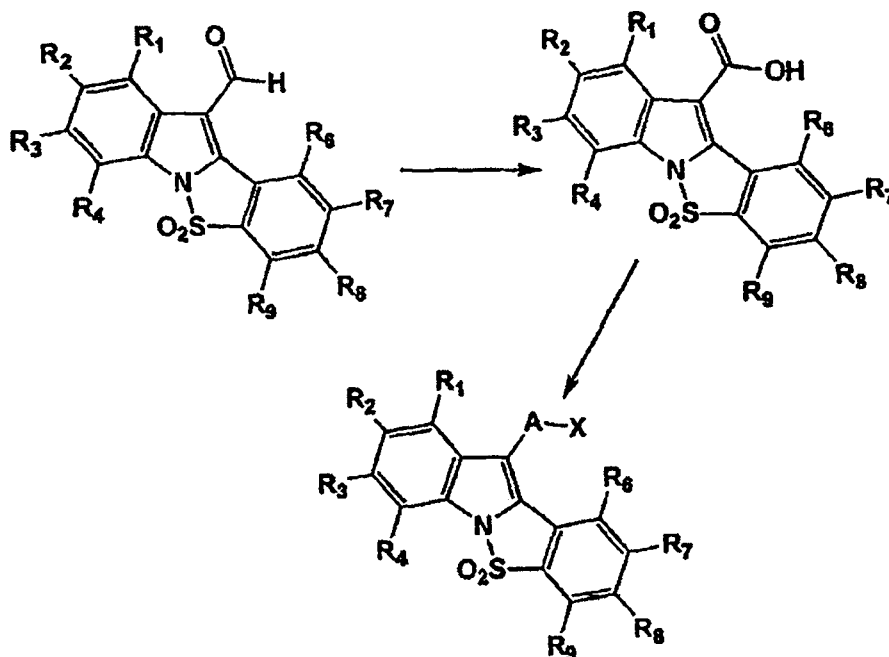


Diagrama de flujos 2

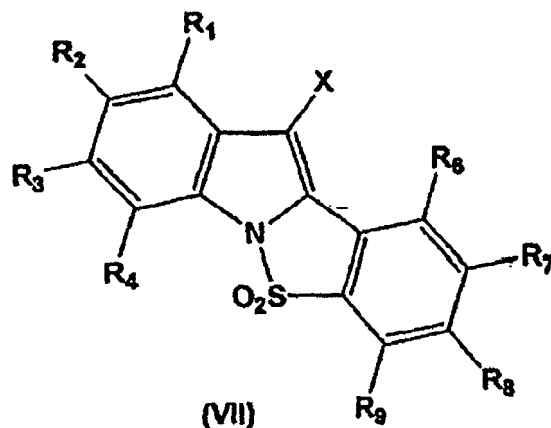
La etapa 1 es una oxidación convencional mientras que la etapa 2 es una conversión de ácido a cloruro de ácido. Alternativamente, si se requiere, se puede hacer reaccionar adecuadamente un ácido con el compuesto de fórmula (IV) mediante un acoplamiento estándar de péptidos, por ejemplo, usando cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfórico (BOP-Cl) y efectuando luego una reducción.

Los compuestos en donde A = -CO se pueden reducir a -CH(OH) o a -CH₂ usando agentes reductores capaces de convertir la funcionalidad amido a una mitad amino. Dichos agentes son, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio u otros hidruros complejos de aluminio. Las reacciones de reducción se efectúan en dietiléter o tetrahydrofurano, o bien en un complejo estable de diborano tal como borano-tetrahydrofurano o borano-dimetilsulfuro u otros (J. Org. Chem. 1982, 47, 1389) empelados en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano). Otros muchos agentes reductores útiles son conocidos para los expertos en la materia (March, Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience Ed., 1992, 1212).

Similarmente, X = OH se puede convertir a X = halógeno según métodos conocidos en la técnica.

Vía 3

Los compuestos de fórmula general (III) en donde A es SO₂ se pueden preparar por conversión de un compuesto de la siguiente fórmula (VII)



en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8$ y R_9 se definen como en la fórmula (I), X es halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo; por metalación empleando, por ejemplo, t-buLi, seguido por reacción con gas de SO_2 y N-clorosuccinimida. Se obtienen así los compuestos de fórmula general (V) en donde $A-X = SO_2Cl$.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración oral, bucal, intranasal, parental (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación.

10 La "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular aquí descritos.

15 La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como vía de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y severidad de la enfermedad a tratar y factores similares. Por tanto, cualquier referencia aquí a una cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores antes citados. Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, para administración oral, parenteral, nasal o bucal, a un humano adulto medio, para el tratamiento de los estados anteriormente indicados, es de 0,1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, la cual podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

20 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden presentar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral pueden presentar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o bien se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos se pueden obtener por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

35 Para administración bucal, la composición puede presentar la forma de comprimidos o pastillas formulados de manera convencional.

40 Los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con la incorporación de un conservante. Las composiciones pueden presentar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para su reconstitución, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

50 Los compuestos activos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

55 Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente a presión o un nebulizador, o bien desde una cápsula utilizando un inhalador o insuflador. En el caso de un aerosol a presión, un propulsor adecuado es, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, y la unidad de dosificación se puede determinar mediante la producción de una válvula para suministrar una cantidad dosificada. El medicamento para el recipiente a presión o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, mientras que, para una cápsula, deberá encontrarse preferentemente en forma de polvo. Las cápsulas y cartuchos (preparados, por ejemplo, a partir de gelatina) para utilizarse en un inhalador o insuflador, se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

60 ii) *Ensayo respecto a $5HT_{1B}$*

Materiales y métodos

65 Fuente del receptor: Membranas estratiales de rata

Radioligando: [^{125}I]yodocianopindolol (2200 Ci/mmol)

ES 2 283 833 T3

Concentración final ligando: - [0,15 nM]

Determinante no específico: Serotonina - [10 μ M]

5 Compuesto de referencia: Serotonina

Control positivo: Serotonina

Condiciones de incubación

10

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) conteniendo 60 μ M (-)isoproterenol a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina mediante filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT_{1B}.

15

Referencia bibliográfica

• **Hoyer D., Engel G., et al.** Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [³H]-5HT, [3H]-8-OH-DPAT, [¹²⁵I]-Iodocyanopindolol, [³H]-Mesulergine and [³H]-Ketanserin. *Eur. Jml. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

20

• **Schoeffter P. and Hoyer D.** How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT_{1C}, and 5-HT₁ Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 340: 135-138 (1989) con modificaciones.

25

iii) *Ensayo respecto a 5HT_{1D}*

Materiales y métodos

30

Fuente del receptor: Corteza humana

Radioligando: [³H] 5-carboxamidotriptamina (20-70 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [2,0 nM]

35

Determinante no específico: 5-carboxamidotriptamina (5-CT) - [1,0 μ M]

Compuesto de referencia: 5-carboxamidotriptamina (5-CT)

40

Control positivo: 5-carboxamidotriptamina (5-CT)

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,7) conteniendo 4 mM CaCl₂, 100 nM 8-OH-DPAT, 100 nM Mesulergina, 10 μ M Pargylina y 0,1% ácido ascórbico a 25°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT_{1D} clonado.

50

Referencia bibliográfica

• **Waeber C., Schoeffter, Palacios J.M. and Hoyer D.** Molecular Pharmacology of the 5-HT_{1D} Recognition Sites: Radioligand Binding Studies in Human, Pig, and Calf Brain Membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 337: 595-601 (1988) con modificaciones.

55

iv) *Ensayo respecto a 5HT_{2A}*

Materiales y métodos

60

Fuente del receptor: Corteza humana

Radioligando: [³H] Ketanserina (60-90 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [2,0 nM]

65

Determinante no específico: Ketanserina - [3,0 μ M]

ES 2 283 833 T3

Compuesto de referencia: Ketanserina

Control positivo: Ketanserina

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,5) a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT_{2A}.

Referencia bibliográfica

• **Leysen J. E., Niemegeers C. J., Van Nueten J. M. and Laduron P. M.** [³H] Ketanserin: A Selective Tritiated Ligand for Serotonin₂ Receptor Binding Sites. *Mol. Pharmacol.* 21: 301-314 (1982) con modificaciones.

• **Martin, G. R. and Humphrey, P. P. A.** Classification Review. Receptors for 5-HT: Current Perspectives on Classification and Nomenclature. *Neuropharmacol.* 33(3/4):261-273 (1994).

v) Ensayo respecto a 5HT_{2C}

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Membranas de plexo coroideo de cerdo

Radioligando: [³H] Mesulergina (50-60 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [1,0 nM]

Determinante no específico: Serotonina - [100 μM]

Compuesto de referencia: Mianserina

Control positivo: Mianserina

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,7) conteniendo 4 mM CaCl₂ y 0,1% ácido ascórbico a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT_{2C}.

Referencia bibliográfica

• **Pazos, D. Hoyer, and J. Palacios.** The Binding of Serotonergic Ligands to the Porcine Choroid Plexus: Characterization of a New Type of Serotonin Recognition Site. *Eur. J. Pharmacol.* 106: 539-546 (1985) con modificaciones.

• **Hoyer, D., Engel, G., et al.** Molecular Pharmacology of 5HT₁ and 5-HT₂ Recognition Sites in Rat and Pig Brain Membranes: Radioligand Binding Studies with [³H]-5HT, [³H]-8-OH-DPAT, [¹²⁵I]-Iodocyanopindolol, [³H]-Mesulergine and [³H]-Ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

vi) Ensayo respecto a 5HT₃

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Células N1E-115

Radioligando: [³H]-GR 65630 (30-70 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [0,35 nM]

Determinante no específico: MDL-72222 - [1,0 μM]

Compuesto de referencia: MDL-72222

Control positivo: MDL-72222

ES 2 283 833 T3

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 20 mM HEPES (pH 7,4) conteniendo 150 mM NaCl a 25°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT₃.

Referencia bibliográfica:

• **Lummis S. C. R., Kilpatrick G. J.** Characterization of 5HT₃ Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Cells. *Eur. J. Pharmacol.* 189: 223-227 (1990) con modificaciones.

• **Hoyer D. and Neijt H. C.** Identification of Serotonin 5-HT₃ Recognition Sites in Membranes of N1E-115 Neuroblastoma Cells by Radioligand Binding. *Mol. Pharmacol.* 33: 303 (1988).

• **Tyers M. B.** 5-HT₃ Receptors and the Therapeutic Potential of 5HT₃ Receptor Antagonists. *Therapie.* 46:431-435 (1991).

vii) *Ensayo respecto a 5HT₄*

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Membranas estriales de cerdo de Guinea

Radioligando: [³H] GR-113808 (30-70 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [0,2 nM]

Determinante no específico: Serotonina (5-HT) - [30 µM]

Compuesto de referencia: Serotonina (5-HT)

Control positivo: Serotonina (5-HT)

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM HEPES (pH 7,4) a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT₄.

Referencia bibliográfica

• **Grossman Kilpatrick, C., et al.** Development of a Radioligand Binding Assay for 5HT₄ Receptors in Guinea Pig and Rat Brain. *Brit. J Pharmacol.* 109: 618-624 (1993).

viii) *Ensayo respecto a 5HT_{5A}*

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células HEK 293

Radioligando: [³H] LSD (60-87 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [1,0 nM]

Determinante no específico: Metiotepina mesilato - [1,0 µM]

Compuesto de referencia: Metiotepina mesilato

Control positivo: Metiotepina mesilato

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) conteniendo 10 mM MgSO₄ y 0,5 mM EDTA a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina

ES 2 283 833 T3

la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto de ensayo con el sitio de unión de 5HT_{5A} clonado.

Referencia bibliográfica

- **Rees S., et al.** *FEBS Letters*, 355: 242-246 (1994) con modificaciones.

ix) Ensayo respecto a 5HT₆

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células HEK 293

Radioligando: [³H] LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [1,5 nM]

Determinante no específico: Metiotepina mesilato - [1,0 μM]

Compuesto de referencia: Metiotepina mesilato

Control positivo: Metiotepina mesilato

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) conteniendo 10 mM MgCl₂ y 0,5 mM EDTA durante 60 minutos a 37°C. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto o compuestos de ensayo con el sitio de unión clonado de serotonina - 5HT₆.

Referencia bibliográfica

- **Monsma F. J. Jr., et al.;** Molecular Cloning and Expression of Novel Serotonin Receptor with High Affinity for Tricyclic Psychotropic Drugs. *Mol. Pharmacol.* (43): 320-327 (1993).

x) Ensayo respecto a 5HT₇

Materiales y métodos

Fuente del receptor: Recombinante humano expresado en células CHO

Radioligando: [³H] LSD (60-80 Ci/mmol)

Concentración final ligando: - [2,5 nM]

Determinante no específico: 5-carboxamidotriptamina (5-CT) - [0,1 μM]

Compuesto de referencia: 5-carboxamidotriptamina

Control positivo: 5-carboxamidotriptamina

Condiciones de incubación

Las reacciones se efectúan en 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) conteniendo 10 mM MgCl₂ y 0,5 mM EDTA durante 60 minutos a 37°C. La reacción se termina por filtración rápida en vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determina la radioactividad atrapada en los filtros y se compara con valores de control con el fin de averiguar cualesquiera interacciones del compuesto o compuestos de ensayo con el sitio de unión clonado de serotonina - 5HT₇.

Referencia bibliográfica

- **Y. Shen, E. Monsma, M. Metcalf, P. Jose, M Hamblin, D. Sibley,** Molecular Cloning and Expression of a 5-hydroxytryptamine₇ Serotonin Receptor Subtype. *J. Biol. Chem.* 268: 18200-18204.

La siguiente descripción ilustra el método de preparación de compuestos de fórmula general (I), diversamente sustituidos, de acuerdo con los métodos aquí descritos. Estos se proporcionan solo a modo de ilustración y, por tanto, no deberán ser considerados como limitativos del alcance de la invención.

ES 2 283 833 T3

Se emplearon reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25-30°C. Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros IR fueron tomados empleando KBr y en estado sólido. Salvo que se indique otra cosa, todos los espectros de masas fueron realizados empleando condiciones ESI. Los espectros ¹H NMR fueron registrados a 300 MHz en un instrumento Bruker. Como disolvente se utilizó cloroformo deuterado (99,8% D). Como referencia interna estándar se utilizó TMS. Los valores de cambio químico aquí registrados se expresan en valores de partes por millón (δ ppm). Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales NMR: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. En NMR, las masas están sin corregir respecto a los picos de fondo. Las rotaciones específicas se midieron a temperatura ambiente empleando sodio D (589 nm). La cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada empleando un gel de sílice de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

Descripción 1

1-(2-bromobencenosulfonil)-4-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (D1)

Se agitaron, a 25°C, 1-(2-bromobencenosulfonil)-3-clorometil-4-cloro-1H-indol (4,17 g, 0,01 moles) y trietilamina (1,11 g, 0,011 moles) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se enfrió y se añadió N-metilpiperazina (1,1 g, 0,011 moles) lentamente a la mezcla de reacción bien agitada. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a 25°C y, una vez terminada la reacción (TLC), la mezcla se diluyó adicionalmente con 25 ml de diclorometano y la mezcla de reacción orgánica se lavó con agua y salmuera. El extracto de diclorometano se secó sobre sulfato sódico y las sustancias volátiles se separaron bajo presión reducida para obtener el compuesto intermedio en bruto. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos, 2/8) para proporcionar el compuesto, el cual fue identificado por análisis IR, NMR y espectral de masas como el compuesto del título.

Similarmente, de acuerdo con el método descrito anteriormente, se utilizaron [1,4]diazepan-1-il-fenilmetanona (2,05 g, 0,01 moles), [1,4]diazepan (1,10 g, 0,011 moles) o 1-(2-metilpiperazin-1-il)etanona (1,57 g, 0,011 moles) para preparar otros derivados.

Lista no. 1:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D 1 1-(2-bromobencenosulfonil)-4-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	482,484
D 2 1-(2-bromobencenosulfonil)-4-bromo-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	526,528,530
D 3 5-bromo-1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	528,530
D 4 5-bromo-1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	558,560,562
D 5 1-(2-bromobencenosulfonil)-4,5,6-tricloro-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	551,553
D 6 1-(2-bromobencenosulfonil)-8-metil-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	462,464

Descripción 7

1-(2-bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (D7)

Se añadió lentamente 5-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (2,59 g, 0,01 moles) en DMF (30 ml) a una suspensión de hidruro sódico (0,26 g, 0,011 moles) en DMF (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 25°C. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 10°C y se añadió gota a gota cloruro de 2-bromobencenosulfonilo (2,54 g, 0,01 moles). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora a 25°C. Terminada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Las impurezas volátiles fueron separadas por destilación bajo presión reducida para obtener el residuo en bruto.

El residuo obtenido fue purificado por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/TEA, 9,9/0,1) para proporcionar el compuesto, el cual fue identificado por análisis IR, NMR y espectral de masas como el compuesto del título.

Lista no. 2:

	Descripción	Masa iónica (M+H)⁺
5	D 7 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	478,480
	D 8 1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	508,510
	D 9 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-etoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	492,494
10	D 10 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-isopropoxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	506,508
	D 11 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-ciclopentiloxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	532,534
15	D 12 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-ciclohexiloxi-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	546,548
	D 13 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(furan-2-ilmetoxi)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	544,546

Descripción 14

{4-[1-(2-bromobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilmetil]piperazin-1-il}fenilmetanona (D14)

Se recibió 1-(2-bromobencenosulfonil)-3-clorometil-1H-indol (3,83 g, 0,01 moles) en 20 ml de dicloroetano y a esta solución agitada se añadió fenilpiperazin-1-il-metanona (2,01 g, 0,011 moles). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante las siguientes 3-5 horas hasta que se completó la reacción (TLC). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, salmuera y solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y los disolventes orgánicos se evaporaron bajo vacío.

El producto se purificó empleando cromatografía en columna sobre una fase estacionaria G de gel de sílice y combinaciones adecuadas de acetato de etilo y metanol en un gradiente cada vez mayor como la fase móvil.

De manera similar, se emplearon [1,4]diazepan-1-il-fenilmetanona (2,05 g, 0,01 moles), [1,4]diazepan (1,10 g, 0,011 moles) o 1-(2-metilpiperazin-1-il)etanona (1,57 g, 0,011 moles) para preparar otros derivados de acuerdo con el método anteriormente descrito.

Lista no. 3:

	Descripción	Masa iónica (M+H)⁺
	D14 {4-[1-(2-bromobencenosulfonil)-1H-indol-3-ilmetil]piperazin-1-il} fenilmetanona	538,540
45	D15 {4-[1-(2-bromobencenosulfonil)-5-isopropoxi-1H-indol-3-ilmetil]piperazin-1-il} fenilmetanona	492,494
	D16 {4-[1-(2-bromobencenosulfonil)-5-(furan-2-ilmetoxi)-1H-indol-3-ilmetil]piperazin-1-il} fenilmetanona	634,636
50	D17 1-{4-[1-(2-bromobencenosulfonil)-5-metoxi-1H-indol-3-ilmetil]-2-metilpiperazin-1-il} etanona	520,522
	D18 1-(2-bromobencenosulfonil)-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1 H-indol	511,513
	D19 1-(2-bromobencenosulfonil)-5-metoxi-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	541,543
55	D20 1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	555,557
	D21 1-(2-bromo-4-metilbencenosulfonil)-3-(4-(benzil)piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	539,541
	D22 (R,S) 1-[1-(2-bromobencenosulfonil)-indol-3-il]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etano	462,464
	D 23 1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	464,466
60	D 24 5-bromo-1-(2-bromo-4-isopropoxibencenosulfonil)-3-(4H-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol	570,572
	D 25 1-[1-(2-bromobencenosulfonil)-5-metoxiindol-3-ilmetil][1,4]diazepan	478,480

ES 2 283 833 T3

Descripción 26

(1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (D26)

Se trató (1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,93 g, 0,002 moles) en THF (10 ml) con una suspensión enfriada y agitada de LAH (0,04 g, 0,001 moles) en THF (10 ml) lentamente durante un periodo de 2 a 5 horas, tras lo cual se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2-4 horas. Terminada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos 2/8) para proporcionar el compuesto, el cual fue identificado por análisis IR, NMR y espectral de masas como el compuesto del título.

Lista no. 4:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D 26 1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol	448, 450
D 27 1-(2-bromo-4-metoxibencenosulfonyl)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1 H-indol	478, 480

Descripción 28

1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-carboxaldehído (D28)

Una solución agitada de 1H-indol-3-carboxaldehído (1 g, 6,89 mmol) en DMF (25 ml) se trató con hidruro sódico (0,357 g, 60% en aceite mineral, 8,95 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, se trató con cloruro de 2-bromobencenosulfonyl (1,18 ml, 8,25 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3-5 horas. Terminada la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 25 ml de agua enfriada con hielo y se diluyó con 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano, 2/8) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanquecina, la cual se identificó posteriormente por los datos IR, NMR y espectrales de masa.

Lista no. 5:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D 28 1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-carboxaldehído	364, 366
D 29 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-metoxi-1H-indol-3-carboxaldehído	394, 394
D 30 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído	398, 400

Descripción 31

1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-ilmetanol (D31)

En un matraz de fondo redondo y de tres cuellos, equipado con embudo compensador de la presión, se colocaron 1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-carboxaldehído (D27 3,63 g, 0,01 moles) y diclorometano (8 ml). Se añadió lentamente, a temperatura ambiente, borohidruro sódico (0,005-0,01 moles) y la mezcla de reacción se agitó bien durante las siguientes 3-4 horas. Terminada la reacción (TLC, 3-5 horas), el producto se aisló por destilación bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido por salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se evaporó bajo vacío. El residuo era en general un líquido oleoso, el cual se aisló y purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano, 2/8) para proporcionar el compuesto del título, el cual se identificó por análisis IR, NMR y espectral de masas.

Lista no. 6:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D 31 1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-ilmetanol	364,366
D 32 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-cloro-1H-indol-3-ilmetanol	394,396
D 33 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-metoxi-1H-indol-3-ilmetanol	398,400

Descripción 34

1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol (D34)

En un matraz de fondo redondo y 3 cuellos, equipado con embudo compensador de la presión, se colocaron 1-(2-bromobencenosulfonyl)-1H-indol-3-ilmetanol sustituido (D30, 3,63 g, 0,01 moles) y diclorometano (8 ml). Se añadió lentamente a temperatura ambiente cloruro de tionilo (1,584 g, 0,012 moles) y la mezcla de reacción se agitó bien durante 1 hora. Terminada la reacción (TLC), el producto se aisló por destilación bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido por salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se evaporó bajo vacío. El residuo obtenido se trituró adicionalmente con n-hexano para proporcionar un material sólido, el cual se identificó por análisis IR, NMR y espectral de masas como el compuesto del título.

Lista no. 7:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D 34 1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol	384,386
D 35 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-cloro-3-clorometil-1H-indol	418,420
D 36 1-(2-bromobencenosulfonyl)-5-metoxi-3-clorometil-1H-indol	414,416

Descripción 37

2-cloro-10-clorometil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido (D37)

Se colocó 1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-clorometil-1H-indol (0,286 moles) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y de 100 ml de capacidad, junto con N,N-dimetilacetamida (40 ml), acetato potásico (0,286 moles, 0,281 g) y dicloro bis(tri-o-tolilfosfina)paladio (0,0143 moles, 0,0126 g). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 160°C con agitación durante 16 horas. Terminada la reacción, el exceso de dimetilacetamida se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando 20% de metanol en acetato de etilo como eluyente.

Alternativamente, se puede preparar 1-bencenosulfonyl-2-bromo-1H-indol-3-carbaldehído a partir de 2-bromo-1H-indol-3-carbaldehído en una reacción similar a la anterior para obtener un compuesto tetracíclico.

Lista no. 8:

Descripción	Masa iónica (M+H) ⁺
D37 10-clorometil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido	304,306
D38 2-cloro-10-clorometil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido	338,340
D39 10-clorometil-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido	334,336
D40 5,5-dioxo-5H-5 $\square$ 6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]indens-10-carbaldehído	284
D41 2-cloro-5,5-dioxo-5H-5 $\square$ 6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-carbaldehído	317,319
D42 2-metoxi-5,5-dioxo-5H-5 $\square$ 6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-carbaldehído	314

Ejemplo - 1

10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y de 100 ml se colocó (1-(2-bromobencenosulfonyl)-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol o 1-bencenosulfonyl-2-bromo-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol (0,286 moles) junto con N,N-dimetilacetamida (40 ml), acetato potásico (0,286 moles, 0,281 g) y dicloro bis(tri-o-tolilfosfina)paladio (0,0143 moles, 0,0126 g). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 160°C con agitación durante 16 horas. Terminada la reacción, el exceso de dimetilacetamida se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando 20% de metanol en acetato de etilo como eluyente. El compuesto final deseado de fórmula general (I) puede ser purificado aún más mediante la preparación de sus sales de adición de ácido.

Alternativamente, se puede tratar 10-clorometil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido (D37) con N-metilpiperazina de acuerdo con el método descrito en la Descripción 1, para obtener el referido compuesto. Intervalo de fusión (°C): 121-125; espectro IR (cm⁻¹): 1180, 1289, 1336, 1439; Masa (m/z): 368, 370 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,42 (s, 3H), 2,73-2,83 (bs, 8H), 3,88 (s, 2H), 7,22-8,07 (m, 8H).

ES 2 283 833 T3

Ejemplo - 2

1-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 446, 448 (M+H)⁺.

Ejemplo - 3

10 *1-cloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 402 (M'+H)⁺.

15 Ejemplo - 4

2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 20 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1179, 1334, 1436, 1294; Masa (m/z): 446, 448 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,08 (s, 3H), 2,32-2,76 (bs, 8H), 3,80 (s, 2H), 7,26-8,07 (m, 7H).

Ejemplo - 5

25 *2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido, sal hidrocioruro*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1181, 1336, 1438, 1296; Masa (m/z): 445 (M+H)⁺, 447 (M+2)⁺ (base).

30 Ejemplo - 6

2-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Intervalo de fusión: (°C): 180-182; Espectro IR (cm⁻¹): 1178, 1328, 1461, 1571; Masa (m/z): 398 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,28 (s, 3H), 2,40-2,45 (bs, 4H), 2,60-2,70 (bs, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,97-8,09 (m, 7H).

40 Ejemplo - 7

2-metoxi-12-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-benzo[4,5]pentaleno[1,2-b]naftalen-5,5-dióxido

- 45 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 448 (M+H)⁺.

Ejemplo - 8

2-etoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 50 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1176, 1214, 1344, 1461; Masa (m/z): 412 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 1,42-1,49 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,46-2,60 (bs, 8H), 3,79 (s, 2H), 4,04-4,14 (q, 2H), 6,97-8,10 (m, 7H).

55 Ejemplo - 9

2-etoxi-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 60 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1176, 1218, 1326, 1465; Masa (m/z): 426 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 1,42-1,49 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,60-2,80 (bs, 8H), 3,80 (s, 2H), 4,04-4,14 (q, 2H), 6,97-7,92 (m, 6H).

65

ES 2 283 833 T3

Ejemplo - 10

2-bencitoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1173, 1204, 1367, 1448; Masa (m/z): 474 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,46-2,59 (bs, 8H), 3,78 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,05-8,08 (m, 12H).

Ejemplo - 11

10

2-ciclopentiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1186, 1206, 1333, 1462; Masa (m/z): 452 ($M+H$)⁺.

15

Ejemplo - 12

2-ciclohexiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 20 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1178, 1200, 1372, 1462; Masa (m/z): 466 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 13

- 25 *2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1017, 1178, 1260, 1462; Masa (m/z): 464 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,36 (s, 3H), 2,64-2,80 (bs, 8H), 3,81 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,40-8,01 (m, 10H).

30

Ejemplo - 14

1,2,3-tricloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 470, 472, 474 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 15

- 40 *2,8-dimetoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Intervalo de fusión: (°C): 172-177; Espectro IR (cm^{-1}): 1173, 1331, 1384, 1477; Masa (m/z): 428 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,29 (s, 3H), 2,46-2,60 (bs, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,92-7,37 (m, 6H).

45

Ejemplo - 16

2-bromo-8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

50

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 476, 478 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 17

55

8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1177, 1244, 1331, 1438; Masa (m/z): 398 ($M+H$)⁺.

60

Ejemplo - 18

8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido, sal hidruro

- 65 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1180, 1246, 1335, 1440; Masa (m/z): 398 ($M+H$)⁺ (base).

ES 2 283 833 T3

Ejemplo - 19

8-isopropoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Intervalo de fusión: (°C): 153-156; Espectro IR (cm⁻¹): 1178, 1287, 1341, 1462; Masa (m/z): 426 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 1,35 -1,38 (d, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,45-2,59 (bs, 8H), 3,78 (s, 2H), 4,54-4,60 (sep, 1 H), 6,96-8,09 (m, 7H).

10 Ejemplo - 20

2-bromo-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

15 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 460, 462 (M+H)⁺.

Ejemplo - 21

4-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

20 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1176, 1261, 1333, 1465; Masa (m/z): 382 (M+H)⁺.

Ejemplo - 22

25 *(RS) 8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 396 (M+H)⁺.

30 Ejemplo - 23

(RS) 2-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 412 (M+H)⁺.

Ejemplo - 24

40 *(RS) 2-bromo-8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 490, 492 (M+H)⁺.

45 Ejemplo - 25

1-[4-(8-metoxi-5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona

50 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1178, 1332, 1438, 1634; Masa (m/z): 440 (M+H)⁺.

Ejemplo - 26

10-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

55 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1181, 1338, 1437, 1592; Masa (m/z): 431 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,69-2,71 (bs, 4H), 3,53-3,58 (bs, 4H), 3,89 (s, 2H), 6,59-8,20 (m, 11 H).

60 Ejemplo - 27

8-metoxi-10-[4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il]metil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

65 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm⁻¹): 1166, 1252, 1324, 1594; Masa (m/z): 461 (M+H)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,94 (bs, 4H), 3,59 (bs, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,60-8,21 (m, 11 H).

ES 2 283 833 T3

Ejemplo - 28

2-isopropoxi-10-(4-benzoilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1176, 1279, 1333, 1632; Masa (m/z): 516 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 29

- 10 *2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-benzoilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1178, 1335, 1445, 1633; Masa (m/z): 554 ($M+H$)⁺.

- 15 Ejemplo - 30

10-(4-benzoilpiperazin-1-ilmetil)-8-metil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 20 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1166, 1252, 1324, 1594; Masa (m/z): 458 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 31

- 25 *10-(4-benzoilpiperazin-1-ilmetil)-8-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1159, 1218, 1346, 1453; Masa (m/z): 474 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,50-2,60 (bs, 8H), 3,52 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,95-7,74 (m, 12H).

- 30 Ejemplo - 32

2-metoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1177, 1227, 1333, 3411; Masa (m/z): 384 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 2,58-2,69 (bs, 8H), 2,36 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,14-7,83 (m, 7H).

Ejemplo - 33

- 40 *2-isopropoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}): 1119, 1278, 1372, 3430; Masa (m/z): 412 ($M+H$)⁺.

- 45 Ejemplo - 34

2-(furan-2-ilmetoxi)-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 50 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 450 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 35

- 55 *10-[1,4]diazepan-1-ilmetil-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 398 ($M+H$)⁺.

Ejemplo - 36

- 60 *1-[4-(5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-[1,4]diazepan-1-il]fenil-metanona*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectro IR (cm^{-1}):

- 65 1180, 1336, 1439, 1629; Masa (m/z): 472 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (ppm): 1,72 (bs, 2H), 2,68 (bs, 2H), 3,01 (d, 2H), 3,44-3,47 (s, 2H), 3,80-3,83 (bs, 2H), 3,94-3,98 (d, 2H), 7,26-7,86 (m, 13H).

ES 2 283 833 T3

Ejemplo - 37

10-(4-etil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido

- 5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 426 (M+H)⁺.

Ejemplo - 38

10 *10-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dióxido*

- Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 440 (M+H)⁺.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5



Fórmula General (I)

en donde

A puede ser cualquiera de $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{C}=\text{O}$ o $-\text{SO}_2-$,

30

35

40

45

50

55

“n” es un entero comprendido entre 1 y 4, en donde las cadenas carbonadas que representan “n” pueden ser lineales o ramificadas.

60

2. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido:

1-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido:

65

1-cloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido:

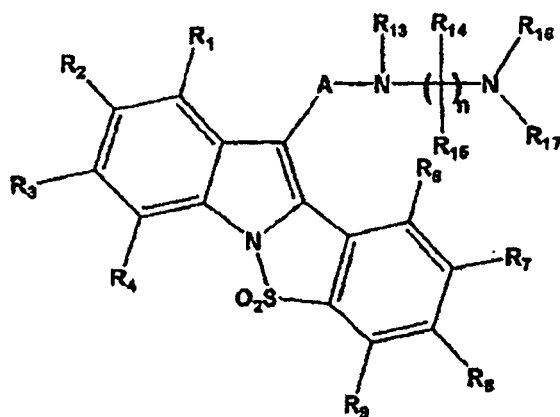
2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;

ES 2 283 833 T3

2-bromo-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido sal idrocloruro;
 2-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 5 2-metoxi-12-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-benzo[4,5]pentaleno[1,2-b]naftalene-5,5-dioxido;
 2-etoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 10 2-etoxi-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-benciloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-ciclopentiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 15 2-ciclohexiloxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 1,2,3-tricloro-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 20 2,8-dimetoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-bromo-8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 25 8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 8-metoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido sal idrocloruro;
 8-isopropoxi-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 30 2-bromo-8-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 4-metil-10-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 35 (RS) 8-metil-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 (RS) 2-metoxi-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 (RS) 2-bromo-8-metoxi-10-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 40 (RS) 1-[4-(8-metoxi-5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-2-metilpiperazin-1-il]etanona;
 10-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 45 8-metoxi-10-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-isopropoxi-10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 50 10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-8-metil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 10-(4-benzilpiperazin-1-ilmetil)-8-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 55 2-metoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-isopropoxi-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 2-(furan-2-ilmetoxi)-10-piperazin-1-ilmetil-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 60 10-[1,4]diazepan-1-ilmetil-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido;
 1-[4-(5,5-dioxo-5H-5,6-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-10-ilmetil)-[1,4]diazepan-1-il]fenilmetanona;
 65 10-(4-etil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido; y
 10-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-2-metoxi-5-tia-4b-aza-indeno[2,1-a]inden-5,5-dioxido; o

un estereoisómero, o un polimorfo, o cualquier combinación adecuada de los anteriores tal como un óxido de nitrógeno de los mismos; un profármaco del compuesto o del óxido de nitrógeno, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, el óxido de nitrógeno; o un solvato o hidrato del compuesto, el óxido de nitrógeno o la sal farmacéuticamente aceptable.

3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



en donde

A puede ser cualquiera de $-CR_{11}R_{12}-$, $-C=O$ o $-SO_2-$,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, hidroxilo, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, alcoxi 1-12C, cicloalcoxi 3-7C, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclilalquiloxi, acilo, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heterociclilalcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, alcocarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidrazino, hidroxilamino, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; o los grupos adyacentes tales como R_1 y R_2 o R_2 y R_3 o R_3 y R_4 o R_6 y R_7 o R_7 y R_8 o R_8 y R_9 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre "oxígeno", "nitrógeno", "azufre" o "selenio" y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente R_{11} y R_{12} junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre "oxígeno", "nitrógeno", "azufre" o "selenio" y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente cualquiera de R_{11} o R_{12} puede formar un enlace con cualquiera de R_{16} o R_{17} para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R_{14} y R_{15} , y pueden tener uno, dos o tres dobles enlaces;

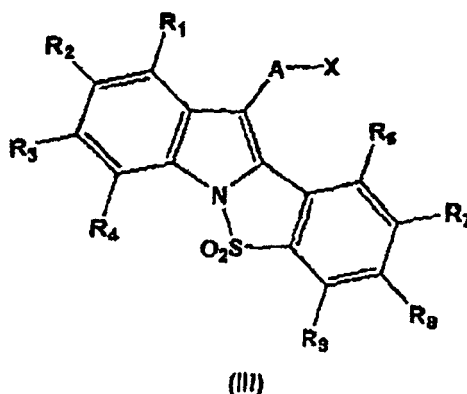
R_{13} , R_{16} y R_{17} pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo; opcionalmente R_{13} junto con cualquiera de R_{16} o R_{17} y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R_{14} y R_{15} , y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces; y

"n" es un entero comprendido entre 1 y 4, en donde las cadenas carbonadas que representan "n" pueden ser lineales o ramificadas;

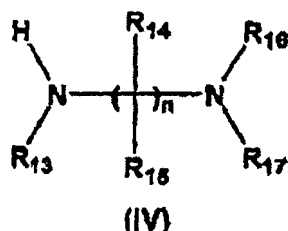
R_{13} , R_{16} y R_{17} pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo; opcionalmente R_{13} junto con cualquiera de R_{16} o R_{17} y los dos átomos de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, el cual puede estar además sustituido con R_{14} y R_{15} , y puede tener uno, dos o tres dobles enlaces; y

“n” es un entero comprendido entre 1 y 4, en donde las cadenas carbonadas que representan “n” pueden ser lineales o ramificadas;

que comprende reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula (III)



en donde todos los símbolos se definen como anteriormente con un compuesto de fórmula I en donde A, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 se definen como en la fórmula (I); X es hidrógeno o un grupo saliente tal como hidroxilo, mesilo, tosilato o halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y similares; con un compuesto de fórmula (IV) o su sal de adición de ácido



en donde todos los símbolos se definen como anteriormente; y X es halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo.

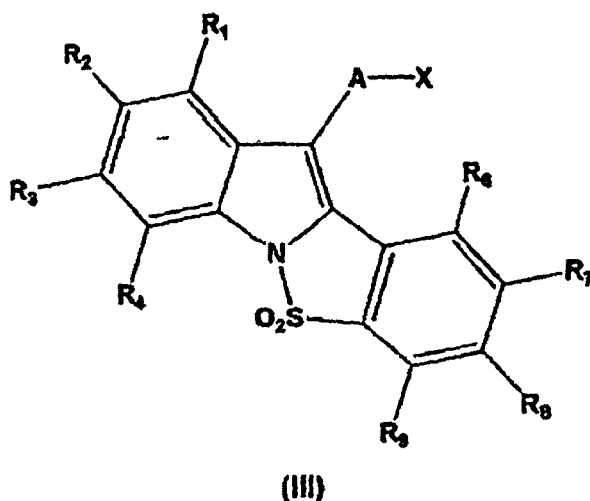
5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde A es $-CH_2-$, que comprende reducir química o catalíticamente compuestos en donde A = CO, en donde todos los símbolos se definen como anteriormente.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende efectuar una o más de las siguientes etapas opcionales: i) separar cualquier grupo protector; ii) resolver la mezcla racémica en los enantiómeros puros por métodos conocidos y iii) preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

7. Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de un vehículo, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, sus estereoisómeros, sus radioisótopos, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y cualquier combinación adecuada de los anteriores.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en forma de un comprimido, cápsula, polvo, jarabe, solución o suspensión inyectable.

9. Nuevos compuestos intermedios definidos por la fórmula general (III)

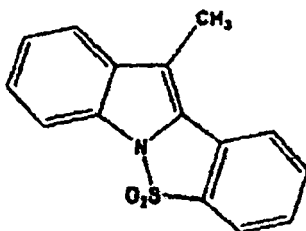


en donde

A puede ser $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-\text{C}=\text{O}$ o $-\text{SO}_2-$;

X es hidrógeno, un grupo saliente tal como hidroxi, mesilo, tosilo o un halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo;

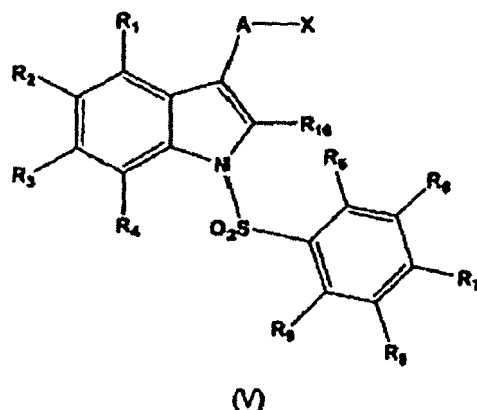
R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, oxo, tio, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, hidroxi, amino, nitro, ciano, formilo, amidino, guanidino, grupos sustituidos o insustituidos seleccionados entre alquilo 1-12C lineal o ramificado, alqueno 2-12C, alquino 2-12C, cicloalquilo 3-7C, cicloalqueno 3-7C, bicicloalquilo, bicicloalqueno, alcoxi 1-12C, cicloalcoxi 3-7C, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclicloalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclicloalquilo, acilo, aciloxi, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, aralquilamino, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, heterociclicloalcoxycarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcocixalquilo, ariloxicualquilo, aralcoxialquilo, alquilto, tioalquilo, alcocixarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquilocarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alquilamidino, alquilguanidino, dialquilguanidino, hidrazino, hidroxilamino, ácido carboxílico y sus derivados, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácido fosfórico y sus derivados; o los grupos adyacentes tales como R₁ y R₂ o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ o R₆ y R₇ o R₇ y R₈ o R₈ y R₉ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente uno o más dobles enlaces y conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre “oxígeno”, “nitrógeno”, “azufre” o “selenio” y combinaciones de doble enlace y heteroátomos; u opcionalmente R₁₁ o R₁₂ son sustituyentes tales que pueden permitir la formación de un enlace con R₁₆ o R₁₇ para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros; y sus estereoisómeros y sus sales, con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉ y X no sean todos hidrógeno de manera que el 1H-indol[1,2-b]benzo(d)isotiazol-10-metil-5,5'-dioxido de la fórmula indicada a continuación



queda excluido de dicho compuesto de fórmula III.

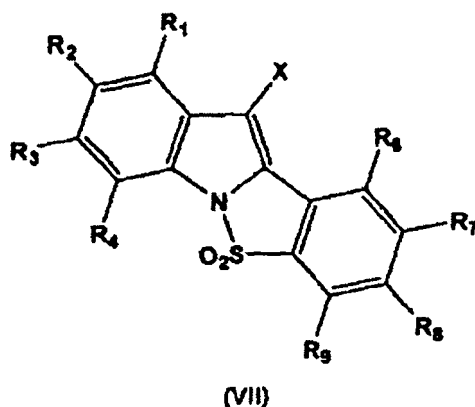
10. Procedimiento para la preparación del nuevo compuesto intermedio de fórmula general (III) según cualquiera de las vías que comprenden:

Vía 1: ciclar un compuesto de la siguiente fórmula (V)

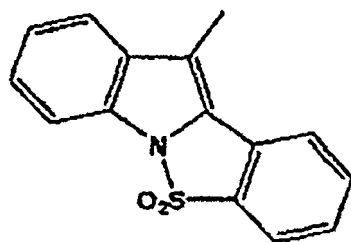


en donde X, A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen como anteriormente; y cualquiera de R₁₀ o R₅ es halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y similares, mientras que el otro es hidrógeno; usando un derivado de Pd(0) o Pd(II) como catalizador, por ejemplo tetraquis trifenilfosfina paladio, (bis-tri-o-tolilfosfina)paladio; y

Vía 2: los compuestos de fórmula general (III) en donde A es SO₂ se pueden preparar por conversión de un compuesto de la siguiente fórmula (VII)



en donde X, A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₉ se definen como en la fórmula (III); por metalación y seguido por reacción con gas de SO₂ y N-clorosuccinimida, con la condición de que X no sea metilo cuando los sustituyentes R₁ a R₉ son todos ellos hidrógeno, lo cual viene ejemplificado adicionalmente por la siguiente estructura:



11. Uso de los compuestos según la reivindicación 1 en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como inhibidores de apo-B/MTP, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la reabsorción de monoaminas, agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas de dopamina, análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, antagonistas del receptor canabinoide 1, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptinas, análogos de leptinas, agonistas de receptores de leptinas, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas, agonistas de bombesina, antagonistas del neuropéptido-Y, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o análogos de la misma, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de proteínas de unión a urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 de tipo glucagon, factores neurotróficos ciliares, AGRPs (proteínas relacionadas con agouti humano), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas del receptor de histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de neuromedina U,

ES 2 283 833 T3

en la preparación de un medicamento para su administración en una cantidad terapéuticamente eficaz por vía de una composición farmacéutica adecuada, para conseguir el efecto deseado en mamíferos así como en seres humanos.

12. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según se ha definido en la reivindicación 1 o de una composición farmacéutica según se ha definido en la reivindicación 7 en la preparación de medicamentos.

13. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de estados clínicos tales como ansiedad, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza de migraña, trastornos cognitivos de la memoria, ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de la atención), trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, manía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, retirada del abuso de drogas, ataques de pánico, anormalidades cronobiológicas, ritmos circadianos, trastornos ansiolíticos, osteoporosis, apoplejía isquémica, para disminuir el riesgo de SIDS en niños con bajos niveles de melatonina endógena, reproducción, glaucoma, trastornos del sueño y también trastornos asociados con trauma espinal y/o daños en la cabeza.

14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un deterioro cognitivo ligero y otros trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington.

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de ciertos trastornos GI (gastrointestinales) tal como IBS (síndrome del intestino irritable) o émesis inducida por quimioterapia.

16. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con el exceso de peso.

17. Uso de un compuesto radiomarcado según la reivindicación 1 como una herramienta de diagnóstico para modular la función del receptor de 5-HT y/o de melatonina.