



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 697**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03811744 .6**
86 Fecha de presentación : **30.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1562596**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Derivados de piridinalquil-aminoalquil-1H-indol con actividad inhibidora sobre los receptores de 5-HT y sobre la recaptación de la serotonina, como antidepresivos y ansiolíticos.**

30 Prioridad: **22.11.2002 DE 102 54 596**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

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

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

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

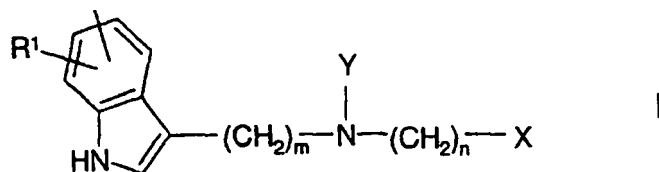
ES 2 271 697 T3

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

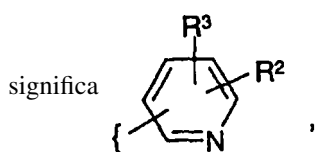
DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinalquil-aminoalquil-1H-indol con actividad inhibidora sobre los receptores de 5-HT y sobre la recaptación de la serotonina, como antidepresivos y ansiolíticos.

La invención se refiere a derivados de indol de la fórmula I



en la que



Y significa H o A',

R¹ significa CN o F,

R² significa H, A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO, COA', SO₂A', NH₂, NHA, NA₂, CH₂NA₂, NHCOA, NHCOAr, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, CH₂NHSO₂A, NHCONH₂, NHCONHA, NHCONA₂, NHCON-HAr, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CH₂SO₂NH₂, CH₂SO₂NHA, CH₂SO₂NA₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCN, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴, [C(R⁴R^{4'})]_pAr, -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R³ significa H, A, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R² y R³ significan en conjunto, también, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH=CH- pudiendo estar reemplazadas 1 o 2 unidades de CH- y/o de CH₂ por N y/o pudiendo estar substituidos 1, 2, 3 o 4 átomos de H por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂ o por S(O)₀A,

significan -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O-,

R⁴, R^{4'} significan, independientemente entre sí, respectivamente, H, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂ o NHCOOA',

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo insubstituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂ o por S(O)₀A,

Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O- y/o de S, que puede estar insubstituido o substituido una, dos o tres veces por oxígeno de carbonilo, por =S, por =NH, por Hal, por A, por -(CH₂)₀-Ar, por -(CH₂)₀-cicloalquilo, por -(CH₂)₀-OH, por -(CH₂)₀-NH₂, por NO₂, por CN, por -(CH₂)₀-COOH, por -(CH₂)₀-COOA, por -(CH₂)₀-CONH₂, por -(CH₂)₀-NHCOA, por NHCONH₂, por -(CH₂)₀-NHSO₂A, por CHO, por COA', por SO₂NH₂ y/o por S(O)₀A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1 hasta 10 átomos de pudiendo estar reemplazados uno o dos grupos CH₂ por grupos -CH=CH- y/o pudiendo estar reemplazados, también, 1 a 7 átomos de H por F y/o por Cl,

A' significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o bencilo,

Hal significa F, Cl, Br o I y

m significa 2, 3, 4, 5 o 6,

n significa 1, 2, 3 o 4,

ES 2 271 697 T3

o significa 0, 1 o 2,

p significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

10 Se han descrito derivados heterocíclicos de aminoalquilpiridina en la publicación WO 01/98293. La presente invención debe considerarse a este respecto como una invención de selección.

Se conocen otros derivados de indol por las publicaciones WO 94/24127, WO 90/05721 o JP 05043544.

15 Se ha encontrado, que los compuestos de la fórmula I, según la invención, y sus sales de adición con ácido fisiológicamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas con una buena compatibilidad puesto que presentan efectos sobre el sistema nervioso central, especialmente efectos inhibidores de la recaptación de la 5-HT a través de su influencia sobre la transmisión serotoninérgica. Especialmente presentan una fuerte afinidad con respecto a los receptores de la 5-HT_{1A} y en parte con respecto a los receptores de la 5-HT_{1D}.

20 Puesto que los compuestos inhiben también la recaptación de la serotonina, son adecuados, especialmente, como antidepresivos y ansiolíticos. Los compuestos presentan propiedades agonistas y antagonistas frente a la serotonina. Éstos inhiben el enlace de los ligandos tritiados de la serotonina sobre los receptores del hipocampo (Cossery *et al.*, European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155) e inhiben la recaptura sinaptosómica de la serotonina (Sherman *et al.*, Life Sci. 23 (1978), 1863-1870). Para la demostración *ex-vivo* de la inhibición de la recaptación de la serotonina se utiliza la inhibición sinaptosómica de la captación (Wong *et al.*, Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23-33) y el antagonismo a la p-cloroanfetamina (Fuller *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119). La afinidad para la 5-HT_{1D} puede determinarse, por ejemplo, según el método descrito por Pauwels y Palmier en Neuropharmacology, 33, 67 (1994).

25 Las propiedades enlazantes de los compuestos de la fórmula I pueden determinarse mediante el ensayo de enlace conocido 5-HT_{1A}-(serotonina) (5-HT_{1A}-(Serotonin)-Bindungstest: Matzen *et al.*, J. Med. Chem., 43, 1149-1157, (2000) especialmente página 1156 con referencia a Eur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987).

30 Los compuestos según la invención pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con el sistema neurotransmisor de la serotonina y en aquellas en las que participen los receptores de la serotonina altamente afines (receptores de la 5-HT_{1A}) y/o receptores de la 5-HT_{1D}.

35 Así pues, los compuestos de la fórmula I son adecuados tanto en la medicina veterinaria como humana para el tratamiento de trastornos funcionales del sistema nervioso central así como de inflamaciones. Pueden emplearse para la profilaxis y para combatir las consecuencias de episodios de infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tal como apoplejía e isquemias cerebrales así como para el tratamiento de los efectos secundarios extrapiramidal-motores de los 40 neurolépticos así como del Morbus Parkinson, para la terapia aguda y sintomática de la enfermedad de Alzheimer así como para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Del mismo modo son adecuados como terapéuticos para el tratamiento de traumatismos cerebrales y medulares. Especialmente son adecuados, sin embargo, como productos 45 activos para medicamentos para ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, neurolépticos, antihipertónicos y/o para influir positivamente sobre los comportamientos forzados (obsessive-compulsive disorder, OCD), estados de ansiedad, ataques de pánico, psicosis, anorexia, obsesiones maníacas, migrañas, de la enfermedad de Alzheimer, trastornos del 50 sueño, disquinesias tardías, trastornos del aprendizaje, trastornos de la memoria debidos a la edad, trastornos de la ingesta tales como bulimia, abuso de drogas tales y/o trastornos de la función sexual.

55 Una indicación importante para la administración del compuesto de la fórmula general I son las psicosis de cualquier tipo, especialmente incluso enfermedades mentales de la familia de la esquizofrenia. Además los compuestos pueden emplearse también para reducir los trastornos cognitivos de rendimiento, es decir para mejorar la capacidad de aprendizaje y de la memoria. También los compuestos de la fórmula general I son adecuados para la lucha contra los 60 síntomas del Morbus-Alzheimer. Además las sustancias de la fórmula general I, según la invención, son adecuadas para la profilaxis y el control de los infartos cerebrales (*Apoplexia cerebri*), como la apoplejía y la isquemia cerebral. Además las sustancias entran en consideración para el tratamiento de enfermedades tales como los estados de angustia enfermizos, la sobreexcitación, la hiperactividad y los trastornos de la atención en los niños y en los jóvenes, las 65 perturbaciones profundas del desarrollo y los trastornos del comportamiento social con retraso mental, la depresión, las enfermedades obsesivas en sentido estricto (OCD) y en sentido amplio (OCSD), las perturbaciones de la función sexual, los trastornos del sueño y las perturbaciones en la ingesta de los alimentos, así como aquellos síntomas psiquiátricos en el ámbito de la demencia senil y de la demencia del tipo Alzheimer, es decir enfermedades del sistema nervioso central en el sentido amplio de la palabra.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados igualmente para el tratamiento de trastornos extrapiramidales del movimiento, para el tratamiento de efectos secundarios, que se presentan durante el tratamiento de los trastornos ex-

ES 2 271 697 T3

trapiamidales del movimiento con medicamentos convencionales anti-Parkinson o para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (EPS), que son inducidos por los neurolépticos.

5 Las enfermedades extrapiramidales del movimiento son, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson idiopática, el síndrome de Parkinson, los síndromes discinéticos, coreáticos o distónicos, el temblor, el síndrome de Pilles de la Torette, el balismo, el miopasmo, el síndrome de las piernas inquietas, la enfermedad de Wilsons, la Lewy bodies Dementia, el síndrome de Huntington y Tourette.

10 Los compuestos según la invención son adecuados especialmente también para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como por ejemplo el latirismo, el Alzheimer, el Parkinson y el Huntington.

15 Los compuestos de la fórmula I son adecuados especialmente para el tratamiento de los efectos secundarios que se presentan durante el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson con medicamentos convencionales para el Parkinson. Por lo tanto pueden emplearse también como terapia adicional (add-on therapy) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los medicamentos conocidos contra el Parkinson son medicamentos tales como el L-dopa(Levodopa) y L-dopa combinados con Benserazid o con Carbidopa, con dopamina, con agonistas tales como la bromocriptina, la apomorfin, la cabergolina, el Pramipexol, el Ropinirol, el Pergolid, la dihidro- α -ergocriptina o el lisúrido y todos los medicamentos que provoquen una estimulación de los receptores de la dopamina, inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (COMT) tales como Entacapon o Tolcapon, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) tal como selegilina y antagonistas de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como amantadina o budipina.

25 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales y solvatos compatibles pueden emplearse, por lo tanto, como componentes activos para medicamentos tales como ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos y/o antihipertensivos.

Una magnitud para la absorción de un producto activo de un medicamento en el organismo consiste en su biodisponibilidad.

30 Cuando el producto activo del medicamento se aplique por vía intravenosa al organismo en forma de una solución inyectable, su biodisponibilidad absoluta, es decir la proporción del fármaco, que llega hasta la sangre sistémica sin modificaciones, es decir hasta el sistema circulatorio mayor, es del 100%.

35 En el caso de la administración oral de un producto activo terapéutico, el producto activo se encuentra, por regla general, como producto sólido en la formulación y por lo tanto tiene que ser disuelto en primer lugar con el fin de que pueda atravesar las barreras de penetración, por ejemplo el tracto gastrointestinal, la mucosa bucal, las membranas nasales o la piel, especialmente el Stratum corneum o bien pueda ser resorbido por el cuerpo. Los datos relativos a la cinética farmacológica, es decir relativos a la biodisponibilidad pueden obtenerse de manera análoga a la de los métodos de J. Shaffer *et al*, J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313-318.

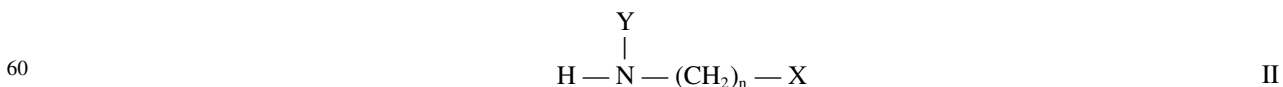
40 Otra magnitud para medir la aptitud a la resorción de un producto activo terapéutico consiste en el valor logD, puesto que este valor es una magnitud de la lipofilia de una molécula.

45 En tanto en cuanto los compuestos de la fórmula general I sean ópticamente activos, la fórmula I abarcará tanto cada uno de los antípodas ópticos aislados como también las mezclas racémicas correspondientes, en caso dado, en cualquier composición imaginable.

50 Se entenderán por solvatos de los compuestos de la fórmula I, las adiciones de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos de la fórmula I, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los compuestos de adición con alcoholes, tal como por ejemplo con metanol o con etanol.

55 El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos según la reivindicación 1, así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I, así como sus sales y solvatos, caracterizado porque

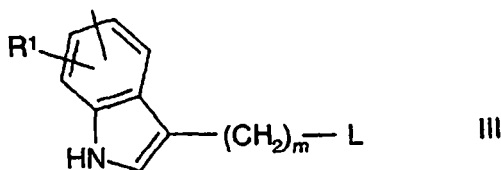
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

65 X, Y y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



10 en la que

L significa Cl, Br o I y R^1 y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
o

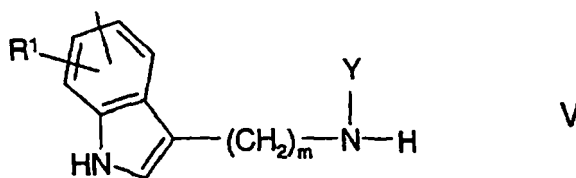
15 b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

L significa Cl, Br o I y X y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

25 con un compuesto de la fórmula V



35 en la que

R^1 , Y y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

40 y/o

se transforma un compuesto básico o ácido de la fórmula I en una de sus sales o solvatos mediante tratamiento con un ácido o con una base.

45 El objeto de la invención está constituido también por mezclas de los compuestos según la invención de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros por ejemplo en la proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De manera especialmente preferente se trata en este caso de mezclas de compuestos estereoisómeros.

50 A significa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Preferentemente A significa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además, también, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera más preferente significa, por ejemplo, trifluórometilo.

55 De forma muy especialmente preferente A significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórometilo, pentafluóretilo o 1,1,1-trifluóretilo.

60 A significa, también, cicloalquilo.

Preferentemente, cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

65 Preferentemente, A' significa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórometilo o bencilo.

Preferentemente, -COA o bien -COA' (acilo) significan acetilo, propionilo, además, también, butirilo, pentanoilo, hexanoilo o, por ejemplo, benzoilo.

ES 2 271 697 T3

Preferentemente, Hal significa F, Cl o Br, pero también I.

Preferentemente, OA significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o terc.-butoxi.

5 R¹ significa CN o F, de forma muy especialmente preferente significa CN.

Preferentemente, m significa 4.

10 Preferentemente, n significa 1 o 2.

10 Preferentemente, R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet, significando Het, preferentemente, cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo, insubstituidos o monosubstituidos por Hal o por COOA' y Ar significa, preferentemente, fenilo.

15 Preferentemente, R³ significa H, A, Hal o CN.

Preferentemente, R² y R³ significan en conjunto, también, -CH=CH-CH=CH-.

20 Preferentemente R⁴ y R^{4'} significan H.

Ar significa, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo insubstituidos, preferentemente significa, además, fenilo, naftilo o bifenilo mono-, di- o trisubstituidos por ejemplo por A, por flúor, por cloro, por bromo, por yodo, por hidroxilo, por metoxi, por etoxi, por propoxi, por butoxi, por pentiloxi, por hexiloxi, por nitro, por ciano, por formilo, por acetilo, por propionilo, por trifluórmethyl, por amino, por metilamino, por etilamino, por dimetilamino, por dietilamino, por benciloxi, por sulfonamido, por metilsulfonamido, por etilsulfonamido, por propilsulfonamido, por butilsulfonamido, por dimetilsulfonamido, por fenilsulfonamido, por carboxi, por metoxicarbonilo, por etoxicarbonilo, por aminocarbonilo.

30 De forma muy especialmente preferente Ar significa fenilo.

Het significa, independientemente de los posibles sustituyentes, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, preferentemente, además, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de maneras más preferente significa 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o cromenilo.

45 Del mismo modo, los restos heterocíclicos pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Además, Het puede significar, también, por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de manera más preferente significa 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluórmethylendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran -5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o, también, significa 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, preferentemente, además, significa 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

60 De forma especialmente preferente Het significa cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo insubstituidos o monosubstituidos por Hal o por COOA'.

65 Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden expresarse por medio de las fórmulas parciales Ia hasta Ih siguientes, que corresponden a la fórmula I y los restos que no han sido descritos con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, pero en las que, sin embargo

ES 2 271 697 T3

en Ia R¹ significa CN o F;

en Ib R⁴, R^{4'} significa H;

5 en Ic R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R³ H, A, Hal o CN,

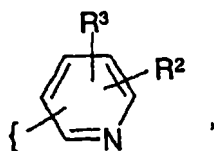
10 R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-;

en Id Het significa cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo insustituidos o monosustituidos por Hal o por COOA';

15 en Ie Ar significa fenilo insustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal;

en If X significa

20



25

R¹ significa CN o F,

30

R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R³ significa H, A, Hal o CN,

35

R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-,

Het significa cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo insustituidos o monosustituidos por Hal o por COOA',

40

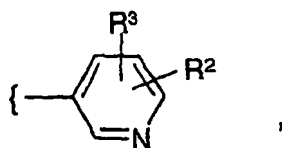
Ar significa fenilo insustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal,

p significa 0 o 1;

45

en Ig X significa

50



55

R¹ significa CN o F,

R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

60

R³ significa H, A, Hal o CN,

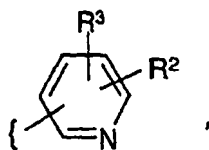
R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-,

Ar significa fenilo,

65

p significa 0 o 1;

en Ih X significa



10 R¹ significa CN o F,

R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOAr', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr,

15 R³ significa H, A, Hal o CN,

R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-,

R⁴, R^{4'} significan H,

20 Ar significa fenilo,

p significa 0 o 1;

25 así como sus sales farmacéuticamente empleables, solvatos y estereoisómeros, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y también los productos de partida para su obtención se preparan, por lo demás, según métodos en sí conocidos, como los que se han descrito en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y, concretamente, bajo condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también variantes en sí conocidas, que no han sido descritas aquí con mayor detalle.

Los productos de partida pueden formarse también *in situ*, en caso deseado, de manera que no se aíslan de la mezcla de la reacción sino que se transforman inmediatamente a continuación para dar compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1.

Los compuestos de partida de la fórmula II y III son conocidos por regla general. Sin embargo, cuando sean nuevos podrán prepararse según los métodos en sí conocidos.

40 Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante sustitución nucleófila del grupo disociable L de los compuestos de la fórmula III, en la que L significa Cl, Br o I, mediante el nitrógeno de amina del compuesto de la fórmula II bajo condiciones usuales.

45 Las condiciones de la reacción para las sustituciones nucleófilas, como se ha descrito precedentemente, son suficientemente conocidas por el técnico en la materia, véase también la publicación Organikum, 17ª edición, Deutscher Verlag für Wissenschaften, Berlín 1988.

50 La reacción se verifica, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, preferentemente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio. También puede ser conveniente la adición de una base orgánica tal como la etildiisopropilamina, la trietilamina, la dimetilamilina, la piridina o la quinolina o un exceso del componente de la fórmula II o bien del derivado de alquilación de la fórmula III. El tiempo de reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre 0°C y 150°C, normalmente está comprendida entre 20°C y 130°C.

60 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (el metilglicol o el etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (el diglimo); las cetonas, tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la N-metilpirrolidona, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetoni-
65 trilo; los sulfóxidos, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono, los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzono; los ésteres tal como el acetato de etilo o las mezclas de los disolventes citados.

ES 2 271 697 T3

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, además, por reacción de los compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V.

5 Los compuestos de partida de la fórmula IV y V son conocidos por regla general. Sin embargo, cuando sean nuevos podrán prepararse según métodos en sí conocidos.

Las condiciones de la reacción son análogas a las de la reacción entre los compuestos de la fórmula II y los compuestos de la fórmula III.

10 Los ésteres pueden saponificarse por ejemplo con ácido acético o con NaOH o con KOH en agua, en agua-THF o en agua-dioxano a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C.

Además puede acilarse un grupo amino libre, de manera usual, con un cloruro o anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo insustituido o sustituido, o con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, convenientemente en un disolvente inerte 15 tal como el diclorometano o el THF y/o en presencia de una base tal como la trietilamina o la piridina a temperaturas comprendidas entre -60 y +30°C.

Puede transformarse una base de la fórmula I con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido, a modo de ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de base y de ácido en un disolvente inerte, como etanol, 20 y subsiguiente concentración por evaporación. Para esta reacción entran en consideración especialmente ácidos que proporcionan sales fisiológicamente compatibles. De este modo se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso, el ácido nítrico, los ácidos hidrácidos halogenados, tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, los ácidos fosfóricos, tal como el ácido ortofosfórico, los ácidos sulfamínicos, además los ácidos orgánicos, en especial los ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos, 25 o heterocíclicos, mono- o polibásicos, por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido hexanoico, el ácido octanoico, el ácido decanoico, el ácido hexadecanoico, el ácido octadecanoico, el ácido pivalínico, el ácido dietilacético, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido nicotínico, el ácido isonicotínico, el ácido metano- o etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido trimetoxi- 30 benzoico, el ácido adamantancarboxílico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido glicólico, el ácido embónico, el ácido clorofenoxiacético, el ácido asparagínico, el ácido glutamínico, la prolina, el ácido glioxílico, el ácido palmitínico, el ácido paraclorofenoxiisobutírico, el ácido ciclohexancarboxílico, el glucosa-1-fosfato, el ácido naftalin-mono- y -disulfónico o el ácido laurilsulfúrico. Para el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la fórmula I pueden 35 emplearse las sales con ácidos fisiológicamente no inocuos, por ejemplo los picratos. Por otro lado los compuestos de la fórmula I pueden transformarse con bases (por ejemplo con hidróxido o con carbonato de sodio o de potasio) en una sal correspondiente metálica, especialmente en una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o en una sal de amonio correspondiente.

40 El objeto de la invención está constituido también por los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como productos activos para medicamentos.

Además, constituyen el objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como antagonistas de la 5HT_{1A} y/o de la 5HT_{1D} y como inhibidores de la recaptación de la 5-HT.

45 El objeto de la invención está constituido también por los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para el empleo en la lucha contra las enfermedades.

50 Los compuestos según la invención de la fórmula I pueden ser quirales, debido a su estructura molecular y pueden separarse, por lo tanto, en las formas enantiómeras. Por lo tanto pueden presentarse en forma racémica o en forma ópticamente activa.

55 Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos puede separarse el producto final o pueden separarse ya los productos intermedios en los compuestos enantiómeros, según métodos químicos o físicos conocidos por el técnico en la materia o pueden emplearse ya como tales en la síntesis.

60 En el caso de las aminas racémicas se formarán los diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de aminoácidos adecuadamente N-protegidos (por ejemplo N-benzoilprolina o N-benzoilsulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. Es ventajosa también una separación de los enantiómeros por cromatografía con ayuda de agentes de separación ópticamente activos (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de la celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas, a este 65 respecto, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes tales como, por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción de 82:15:3.

ES 2 271 697 T3

El objeto de la invención es, además, el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente compatibles para la obtención de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por vía no-química. En este caso pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios productos activos más.

5

El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, un excipiente y/o un producto auxiliar.

10

Otro objeto de la invención es el empleo de un compuesto de la fórmula general I y/o de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones para la obtención de un medicamento, que es adecuado para el tratamiento de las enfermedades de los seres humanos o de los animales, especialmente de las enfermedades del sistema nervioso central tales como los estados de ansiedad enfermizos, la depresión y/o la psicosis, para impedir los efectos secundarios en el tratamiento de la presión sanguínea alta (por ejemplo con α -metildopa), para el tratamiento de enfermedades endocrinológicas y/o ginecológicas, por ejemplo para el tratamiento de la agromegalia, del hipogonadismo, de la amenorrea secundaria, del síndrome postmenstrual y de la lactación indeseada en la pubertad y para la profilaxis y la terapia de enfermedades cerebrales (por ejemplo de migraña) especialmente en geriatría de manera similar a la de determinados alcaloides de cornezuelo y para el control y la profilaxis del infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tal como la apoplejía y la isquemia cerebral, para el tratamiento de enfermedades extrapiramidales del movimiento, para el tratamiento de los efectos secundarios que se presentan en el tratamiento de las enfermedades extrapiramidales del movimiento con medicamentos convencionales anti-Parkinson o para el tratamiento de síntomas extrapiramidales (EPS), que son inducidos por los neurolépticos. Además las preparaciones farmacéuticas y los medicamentos, que contienen un compuesto de la fórmula general I, son adecuados para mejorar la capacidad cognitiva de rendimiento y para el tratamiento de los síntomas del Morbus-Alzheimer.

15

Especialmente son adecuados tales medicamentos para el tratamiento de enfermedades mentales de la familia de la esquizofrenia y para la lucha contra los estados de angustia psicóticos. La expresión tratamiento abarca, en el ámbito de la invención, la profilaxis y la terapia de las enfermedades de los seres humanos o de los animales.

20

El objeto de la invención consiste, además, en el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en toda las proporciones, para la obtención de un medicamento para la lucha contra las enfermedades, que estén relacionadas con el sistema neurotransmisor de la serotonina y en las que participen los receptores de la serotonina con elevada afinidad (receptores de la 5-HT_{1A}) y/o receptores de la 5-HT_{1D} .

25

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento como ansiolítico, antidepressivo, neuroléptico y/o antihipertensivo.

30

Las sustancias de la fórmula general I se administran, normalmente, de manera análoga a la de las preparaciones farmacéuticas conocidas, que pueden ser adquiridas en el comercio (por ejemplo de bromocriptina y dihidroergocolina), preferentemente en dosis comprendidas entre 0,2 y 500 mg, especialmente comprendidas entre 0,2 y 15 mg por unidad de dosis. La unidad de dosis diaria se encuentra comprendida entre 0,001 y 10 mg por kg de peso corporal. Son especialmente adecuadas dosis menores (comprendidas entre 0,2 y 1 mg por unidad de dosis, entre 0,001 hasta 0,005 mg por kg de peso corporal) para preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña. Es preferente una dosis comprendida entre 10 y 50 mg por unidad de dosis para otras indicaciones. Desde luego la dosis a ser administrada depende de una pluralidad de factores, por ejemplo de la actividad del componente correspondiente, de la edad, del peso corporal y del estado general del paciente.

35

40

El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro producto activo para medicamentos.

45

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit), constituido por envases separados de

50

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

55

(b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

60

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, frascos, bolsas o ampollas individuales. El juego puede contener, por ejemplo, ampollas individuales en las cuales se encuentre una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disuelta o en forma liofilizada.

65

En lo que antecede y a continuación todas las temperaturas se han indicado en °C. En los ejemplos siguientes la expresión "elaboración usual" significa: se añade, en caso necesario agua, se ajusta, en caso necesario, a valores

ES 2 271 697 T3

del pH comprendidos entre 2 y 10, según la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

5

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por choque electrónico) M^+

FAB (bombardeo atómico rápido) $(M+H)^+$

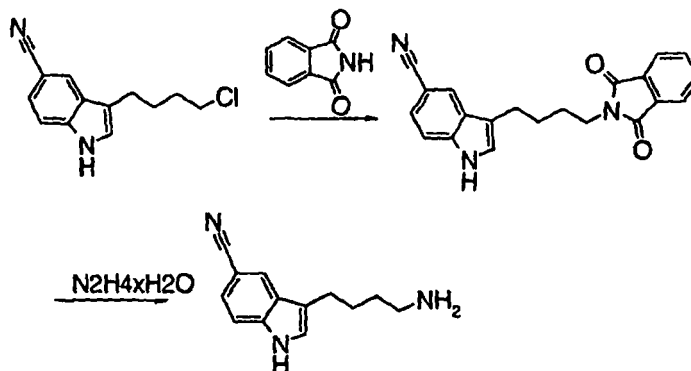
10

ESI (ionización electrospray) $(M+H)^+$ (cuando no se diga otra cosa)

Ejemplo 1

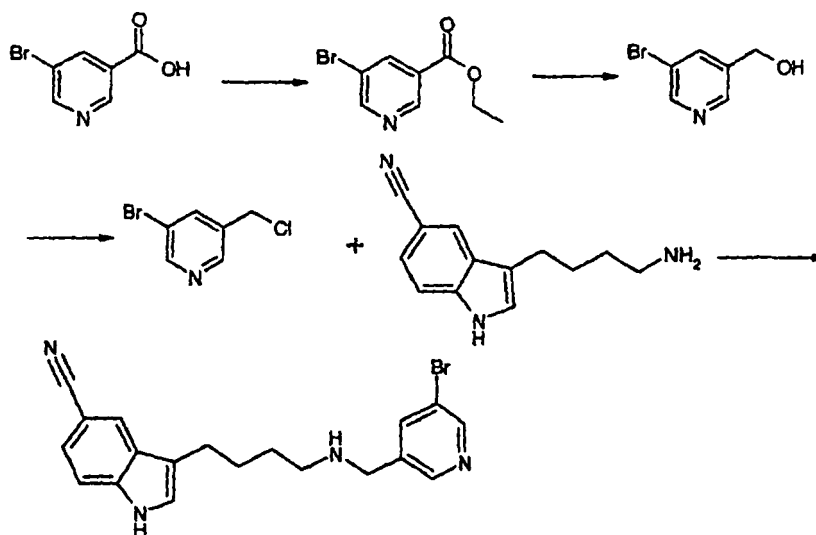
La síntesis del componente indol se lleva a cabo de manera análoga a del esquema siguiente:

15



La síntesis del 3-{4-[(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo se lleva a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

35



1.1 Se disponen 1,3 g del 5-bromo-nicotinoato de etilo en 40 ml de terc.-butanol y se añaden 427 mg de borohidruro de sodio. El conjunto se calienta durante una hora a reflujo (100°C) y bajo N_2 . A continuación se añaden 6 ml de metanol. La mezcla se agita durante la noche. Se añaden 10 ml de agua a la solución de la reacción. A continuación se extrae con diclorometano, se seca con sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se obtienen 300 mg de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol.

60

1.2 Se disuelven 300 mg del producto en bruto precedentemente obtenido (5-bromo-piridin-3-il)-metanol en 20 de tolueno. Se añaden 0,2 ml de cloruro de tionilo y se agita durante una hora a 100°C. A continuación se concentra en el evaporador rotativo. El residuo oleaginoso contiene 3-bromo-5-clorometil-piridina (315 mg).

65

ES 2 271 697 T3

1.3 Se combinan 300 mg de la 3-bromo-5-clorometil-piridina y 331 mg del 3-(4-aminobutil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo en acetonitrilo. A continuación se añaden 415 mg de carbonato de potasio y una punta de espátula de yoduro de potasio. Se hierve a reflujo durante la noche. La mezcla se concentra en el evaporador rotativo y se combina con agua. Se extrae dos veces con acetato de etilo, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en el evaporador rotativo.

Se purifican 390 mg del producto en bruto con ayuda de la HPLC preparativa:

Columna HPLC:	RP 18 (15 mm) Lichrosorb
Eluyente:	A 98 H ₂ O, 2 CH ₃ CN, 0,1% TFA
	B 10 H ₂ O, 90 CH ₃ CN, 0,1% TFA
Detección UV:	225 NM; 1 intervalo
Caudal:	10 ml

La fracción 19-23 contiene el compuesto deseado constituido por el 3-{4-[(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo; sal bis-TFA.

Rendimiento: 143 mg

HPLC-ESI-MS (M+H)⁺ 383.

Ejemplo 2

*Obtención del 3-{4-[(2-cloro-6-metil-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo*

2.1 Se disponen 1,94 g del 2-cloro-6-metil-isonicotinoato de etilo en 36 ml de terc.-butanol, se añaden 0,93 g de borohidruro de sodio y se calientan a reflujo bajo nitrógeno (temperatura del baño aproximadamente 120C). Al cabo de 1 hora se añaden, lentamente, 9 ml de metanol, se hierve a reflujo durante la noche. Se elabora de manera usual y se obtienen 1,15 g de (2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-metanol.

2.2 Se disponen 1,14 g de (2-cloro-6-metil-piridin-4-il)-metanol en 50 ml de tolueno y se añaden lentamente, gota a gota, 1,05 ml de cloruro de tionilo bajo refrigeración con hielo. Se hierve a reflujo durante la noche. Tras refrigeración se elimina el disolvente. Se obtiene la 2-cloro-4-clorometil-6-metil-piridina en forma de aceite pardo (1,1 g).

2.3 Se combinan 213 mg de la 2-cloro-4-clorometil-6-metil-piridina y 250 mg del 3-(4-amino-butil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo en acetonitrilo. A continuación se añaden 276 mg de carbonato de potasio y aproximadamente 3 mg de yoduro de potasio. La mezcla se hierve a reflujo durante la noche. Se refrigera y a continuación se elimina el disolvente. A continuación se combina con 20 ml de agua y con 20 ml de acetato de etilo.

Se elabora de manera usual y se obtiene un residuo pardo (0,4 g). La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía flash (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 97:3). Se obtienen 150 mg del 3-{4-[(2-cloro-6-metil-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-ESI-MS (M+H)⁺ 353.

Ejemplo 3

*Obtención del 3-{4-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo*

Se combinan 126 mg del quinolin-3-carboxaldehído y 200 mg del 3-(4-amino-butil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo en una mezcla de 5 ml de 1,2-dicloroetano y 2,5 ml de THF. Se añaden 55 mg de ácido acético glacial y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden 380 mg de NaB(OAc)₃ y se agita durante 2 días a temperatura ambiente.

La carga se combina con solución saturada de NaHCO₃, se extrae 2 veces con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en el evaporador rotativo. La cromatografía en el Flash-Master con EE/MeOH como eluyente proporcionó 73 mg del producto deseado, HPLC-MS (M+H)⁺ 355.

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

el 3-{4-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 355;

el 3-{4-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 355.

ES 2 271 697 T3

Ejemplo 4

De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes

- 5 el 3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, dihidrocloruro HPLC-MS (M+H)⁺ 305;
el 3-{4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, dihidrocloruro HPLC-MS (M+H)⁺ 305;
10 el 3-{4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, dihidrocloruro HPLC-MS (M+H)⁺ 305;
el 3-(4-{[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-butil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 399;
el 3-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-butil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 319;
15 el 3-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 373;
el 3-{4-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 339;
el 3-{4-[(2-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 318;
20 el 3-{4-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, bis-TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺ 339;
el 3-(4-{[2-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-butil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo, TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺
431;
25 el 3-{4-[(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺
351;
el 3-{4-[(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, bis-TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺
30 374;
el 3-{4-[(2,6-dicloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, bis-TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺
374;
35 el 3-{4-[(5-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, bis-TFA-sal, HPLC-MS (M+H)⁺ 318;
el 3-{4-[(6-trifluórmetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 373;
el 3-{4-[(4-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 381;
40 el 3-{4-[(4-fenil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 381;
el 3-{4-[(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 376;
45 el 3-{4-[(5-fenil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 381;
el 3-{4-[(5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 381;
el 3-[4-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-butil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo, HPLC-MS (M+H)⁺ 319.

50 Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A

55 *Viales para inyección*

Se ajusta una solución de 100 g de un producto activo de la fórmula I y 5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se filtra de manera estéril, se envasa en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles, y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de de producto activo.

Ejemplo B

65 *Supositorios*

Se funde una mezcla de 20 g de un producto activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se cuele en moldes, y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de de producto activo.

ES 2 271 697 T3

Ejemplo C

Solución

- 5 Se prepara una solución a partir de 1 g de un producto activo de la fórmula I, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se enrasa a 1 litro, y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

Ejemplo D

10

Ungüentos

Se mezcla 500 mg de un producto activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

15 Ejemplo E

Tabletas

- 20 Se prensa una mezcla de 1 kg de producto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de modo habitual para dar tabletas, de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de producto activo.

Ejemplo F

25 *Grageas*

Se presan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, y a continuación se revisten, de modo habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

30 Ejemplo G

Cápsulas

- 35 Se cargan 2 kg de inhibidor del producto activo de la fórmula I, de manera habitual, en cápsulas de gelatina dura, de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg de producto activo.

Ejemplo H

Ampollas

40

Se filtra de manera estéril, una solución de 1 kg de producto activo de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se envasa en ampolla, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de producto activo.

45 Ejemplo I

Spray para inhalación

- 50 Se disuelve 14 g de producto activo de la fórmula I en 10 litros de solución isotónica de NaCl, y se envasa la solución en recipientes pulverizadores usuales en el comercio, con mecanismo de bomba. La solución puede pulverizarse en la boca o en la nariz. Una embolada de pulverizado (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

55

60

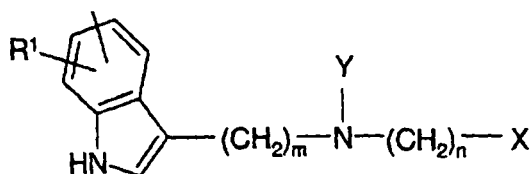
65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la formula I

5

10



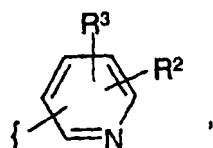
en la que

15

X

significa

20



Y significa H o A',

25 R¹

significa CN o F,

R² significa H, A, Hal, OH, OA, SA, COOH, COOA', CHO, COA', SO₂A', NH₂, NHA, NA₂, CH₂NA₂, NHCOA, NHCOAr, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, CH₂NHSO₂A, NHCONH₂, NHCONHA, NHCONA₂, NHCONHAr, CONH₂, CONHA, CONA₂, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, CH₂SO₂NH₂, CH₂SO₂NHA, CH₂SO₂NA₂, [C(R⁴R^{4'})]_pCN, [C(R⁴R^{4'})]_pCF₃, [C(R⁴R^{4'})]_pCOR⁴, [C(R⁴R^{4'})]_pAr, -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

30

R³ significa H, A, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

35

R² y R³ significan en conjunto, también, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH=CH- pudiendo estar reemplazadas 1 o 2 unidades de CH- y/o de CH₂ por N y/o pudiendo estar substituidos 1, 2, 3 o 4 átomos de H por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂ o por S(O)_oA,

40

significan -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O-,R⁴, R^{4'} significan, independientemente entre sí, respectivamente, H, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂ o NHCOOA',

45 Ar

significa fenilo, naftilo o bifenilo insubstituidos o substituidos una, dos o tres veces por Hal, por A, por OH, por OA, por NH₂, por NO₂, por CN, por COOH, por COOA, por CONH₂, por NHCOA, por NHCONH₂, por NHSO₂A, por CHO, por COA, por SO₂NH₂ o por S(O)_oA,

50 Het

significa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, insaturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O- y/o de S, que puede estar insubstituido o substituido una, dos o tres veces por oxígeno de carbonilo, por =S, por =NH, por Hal, por A, por -(CH₂)_o-Ar, por -(CH₂)_o-cicloalquilo, por -(CH₂)_o-OH, por -(CH₂)_o-NH₂, por NO₂, por CN, por -(CH₂)_o-COOH, por -(CH₂)_o-COOA, por -(CH₂)_o-CONH₂, por -(CH₂)_o-NHCOA, por NHCONH₂, por -(CH₂)_o-NHSO₂A, por CHO, por COA', por SO₂NH₂ y/o por S(O)_oA,

55 A

significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1 hasta 10 átomos de pudiendo estar reemplazados uno o dos grupos CH₂ por grupos -CH=CH- y/o pudiendo estar reemplazados, también, 1 a 7 átomos de H por F y/o por Cl,

A'

significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o bencilo,

60 Hal

significa F, Cl, Br o I y

m

significa 2, 3, 4, 5 o 6,

n

significa 1, 2, 3 o 4,

65 o

significa 0, 1 o 2,

p

significa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

ES 2 271 697 T3

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

R^4 , $R^{4'}$ significa H;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en los que

R^2 significa H, Hal, A, SA, CN, CONH_2 , COOA' , $-\text{O}-[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Ar}$, $[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Ar}$ o $[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Het}$,

R^3 H, A, Hal o CN,

R^2 y R^3 significan, en conjunto, también, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

Het significa cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo insustituídos o monosustituídos por Hal o por COOA' ;

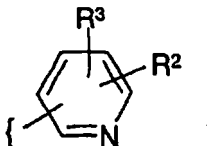
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

Ar significa fenilo insustituído o mono-, di- o trisustituído por Hal;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

X significa 

R^1 significa CN o F,

R^2 significa H, Hal, A, SA, CN, CONH_2 , COOA' , $-\text{O}-[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Ar}$, $[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Ar}$ o $[\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})]_p\text{Het}$,

R^3 significa H, A, Hal o CN,

R^2 y R^3 significan conjuntamente, también, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

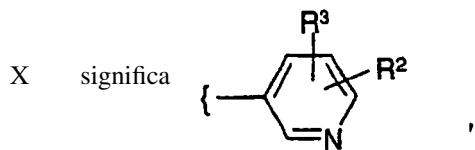
Het significa cromen-2-on-ilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinolilo o isoquinolilo insustituídos o monosustituídos por Hal o por COOA' ,

Ar significa fenilo insustituído o mono-, di- o trisustituído por Hal,

p significa 0 o 1;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en los que



R¹ significa CN o F,

R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr o [C(R⁴R^{4'})]_pHet,

R³ significa H, A, Hal o CN,

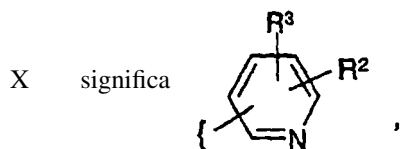
R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-,

Ar significa fenilo,

p significa 0 o 1;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en los que



R¹ significa CN o F,

R² significa H, Hal, A, SA, CN, CONH₂, COOA', -O-[C(R⁴R^{4'})]_pAr, [C(R⁴R^{4'})]_pAr,

R³ significa H, A, Hal o CN,

R² y R³ significan conjuntamente, también, -CH=CH-CH=CH-,

R⁴, R^{4'} significan H,

Ar significa fenilo,

p significa 0 o 1;

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según la reivindicación 1

el 3-{4-[(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[[5-{4-flúorfenil}-piridin-3-ilmetil]-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(quinolin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-butil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(2-cloro-6-metil-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

ES 2 271 697 T3

el 3-{4-[(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(2-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

5 el 3-{4-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-(4-{[2-(4-cloro-fenoxi)-piridin-3-ilmetil]-amino}-butil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

10 el 3-{4-[(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(2,5-dicloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(2,6-dicloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

15 el 3-{4-[(5-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(6-trifluórmetil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

20 el 3-{4-[(quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(4-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(quinolin-4-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

25 el 3-{4-[(4-fenil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-{4-[(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

30 el 3-{4-[(5-fenil-piridin-3-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

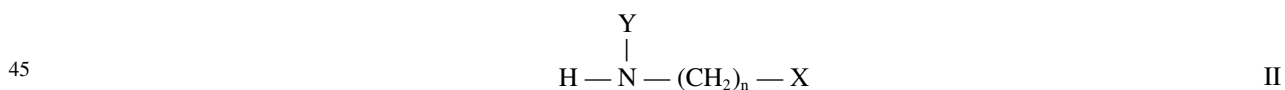
el 3-{4-[(5-fenil-piridin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

el 3-[4-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-butil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo,

35 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

10. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, **caracterizado** porque

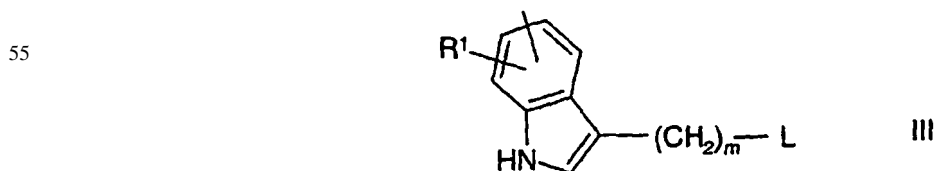
40 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

50 X, Y y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III



en la que

65 L significa Cl, Br o I y R¹, R^{1'} y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

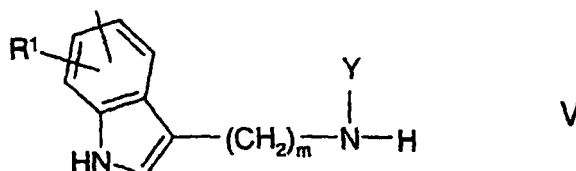
b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que

L significa Cl, Br o I y X y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en la que

R¹, Y y m tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y/o

se transforma un compuesto de la fórmula I básico o ácido en una de sus sales y/o solvatos mediante tratamiento con un ácido o con una base.

11. Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables como agonistas de 5HT_{1A} y/o de 5HT_{1D} y como inhibidores de la recaptación de la 5-HT.

12. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como en caso dado excipientes y/o productos auxiliares.

13. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro producto activo para medicamentos.

14. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento.

15. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para la lucha contra las enfermedades, que estén relacionadas con el sistema neurotransmisor de la serotonina y en las que participen los receptores de la serotonina de elevada afinidad (receptores de la 5HT_{1A}) y/o receptores 5HT_{1D}.

16. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento como ansiolítico, antidepresivo, neuroléptico y/o antihipertensivo.

17. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para la lucha contra la psicosis, los síntomas del Morbus-Alzheimer, contra los estados de ansiedad enfermizos, contra la sobreexcitación, contra la hiperactividad, contra los trastornos de atención en los niños y en los jóvenes, contra los trastornos profundos del desarrollo y los trastornos del comportamiento social con retraso mental, contra la depresión, contra las enfermedades obsesivas en el sentido estricto (OCD) y en el sentido amplio (OCS), contra los trastornos de la función sexual, contra los trastornos del sueño, contra los trastornos en la ingesta de los alimentos, así como contra aquellos síntomas psiquiátricos en el ámbito de la demencia senil y de la demencia del tipo Alzheimer, para disminuir los trastornos cognitivos del rendimiento o para la profilaxis y el control de los infartos cerebrales (*Apoplexia cerebri*), para el tratamiento de las enfermedades extrapiramidales del movimiento, para el tratamiento de los efectos secundarios, que se presentan en el caso del tratamiento de las enfermedades extrapiramidales del movimiento con medicamentos convencionales anti-Parkinson o para el tratamiento de síntomas extrapiramidales (EPS), que son inducidos por los neurolépticos.

ES 2 271 697 T3

18. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

5 19. Empleo de los compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

10 20. Empleo según la reivindicación 19, en el que las enfermedades son el Lathyrismus, el Alzheimer, el Parkinson y el Huntington.

21. Estuche (kit), constituido por envases separados de

15 (a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9 y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65