



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 336 664**

⑯ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03760859 .3**

⑯ Fecha de presentación : **19.06.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1537113**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

④ Título: **Arilalquil índoles que tienen afinidad por receptores de serotonina útiles como agentes terapéuticos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

⑩ Prioridad: **21.06.2002 IN MA0476/02**

⑦ Titular/es: **SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED**
Serene Chambers, Road nº 7, Banjara Hills
Hyderabad, (Andra Pradesh) 500 034, IN

⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2010

⑦ Inventor/es: **Jasti, Venkateswarlu;**
Ramakrishna, Venkata, Satya, Nirogi;
Kambhampati, Rama, Sastri;
Battula, Srinivasa, Reddy y
Rao, Venkata, Satya, Veerabhadra, Vadlamudi

⑥ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2010

⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 336 664 T3

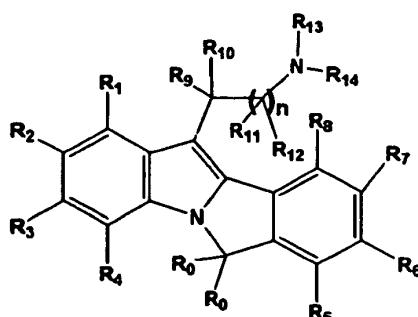
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Arilalquil índoles que tienen afinidad por receptores de serotonina útiles como agentes terapéuticos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con arilalquil índoles tetracíclicos novedosos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermediarios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.



25 Fórmula general (I)

La presente invención también se relaciona con el proceso para preparar los compuestos de la fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas sus N-óxidos, 30 sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermediarios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención son ligandos de la 5-HT (serotonina), por ejemplo agonistas o antagonistas.

35 Así, los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención son útiles para tratar enfermedades donde la actividad de la 5-HT (serotonina y/o melatonina) es modulada para obtener el efecto deseado. Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de psicosis, parafrenia depresión psicótica, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, ansiedad, dolor de cabeza con migraña, depresión, adicción a 40 drogas, desórdenes convulsivos, desórdenes de personalidad, hipertensión, autismo, síndrome de estrés post traumático, alcoholismo, ataques de pánico, desórdenes obsesivo-compulsivos.

Los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención también son útiles para tratar síntomas sicóticos, 45 afectivos, vegetativos y sicomotores de la esquizofrenia y efectos laterales del motor extrapiramidal de otras drogas antisióticas.

Los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención también son útiles para tratar desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington y el vómito inducido por la 50 quimioterapia. Los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención también son útiles en la modulación del comportamiento alimenticio y por lo tanto son útiles en la reducción de la morbidez y mortalidad asociadas con el exceso de peso.

Antecedentes de la invención

55 Muchas enfermedades del sistema nervioso central son influenciadas por los sistemas neurotransmisores dopamínico y serotonérgetico. La serotonina ha sido implicada en un buen número de enfermedades y condiciones, las cuales se originan en el sistema nervioso central. Incluyen enfermedades y condiciones relacionadas con el sueño, la alimentación, la percepción del dolor, el control de la temperatura corporal, el control de la presión sanguínea, la depresión, ansiedad, esquizofrenia y otros estados corporales. (References: Fuller, R. W., Drugs Acting on Serotonergic Neuronal Systems, Biology of Serotonergic Transmission, John Wiley & Sons Ltd. (1982), 221-247; Boullin D. J., Serotonin in Mental abnormalities (1978), 1, 316; Barchas J. et. al., Serotonin and Behavior (1973)). La serotonina también juega un papel importante en los sistemas periféricos, tales como el sistema gastrointestinal, donde se ha encontrado que media una variedad de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos.

65 Debido a la amplia distribución de la serotonina dentro del cuerpo, hay mucho interés y mucho uso en los fármacos que afectan los sistemas serotonérgicos. Particularmente, se prefieren los compuestos que tienen agonismo y/o antagonismo específico hacia el receptor para el tratamiento de un amplio rango de desórdenes, incluyendo ansiedad, depresión, hipertensión, migraña, obesidad, desórdenes compulsivos, esquizofrenia, autismo, desórdenes neurodege-

nerativos como enfermedad de Alzhemier, parkinsonismo y corea de Huntington y vómito inducido por la quimioterapia (referencias Huntington's chorea and chemotherapy-induced vomiting (References: Gershon M. D. *et. al.*, The peripheral actions of 5-Hydroxytryptamine (1989), 246; Saxena P. R. *et. al.*, Journal of Cardiovascular Pharmacology (1990), supplement 7, 15).

5 Las clases principales de receptores de serotonina (5-HT₁-7) contienen de 14 a 18 receptores separados que han sido clasificados formalmente (Referencia: Glennon *et al*, Neuroscience and Behavioral Reviews (1990), 14, 35 and Hoyer D. *et al*, Pharmacol. Rev. (1994), 46, 157-203). Recientemente se ha identificado información que se relaciona con la identidad de subtipo, distribución, estructura y función que sugiere que es posible identificar novedosos agentes 10 específicos de subtipo que tienen perfiles terapéuticos mejorados y menos efectos laterales. El receptor 5-HT₆ fue identificado en 1993 (Referencias: Monsma *et al*, Mol. Pharmacol. (1993), 43, 320-327 and Ruat M. *et al*, Biochem. Biophys. Res. Com. (1993), 193, 269-276). Varios antidepresivos y antisióticos atípicos se enlanzan al receptor 5-HT₆ con alta afinidad y este enlace 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. 15 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 enlazado para estrés y estados de ansiedad generalizados (Referencia: Yoshioka *et al*, Life Sciences (1998), 17/18, 1473-1477). Juntos estos estudios y observaciones sugieren que los compuestos que antagonizan el receptor 5-HT₆ serán útiles en el tratamiento de diversos desórdenes del sistema nervioso central.

20 La patente de los Estados Unidos 4,839,377 y la patente de los Estados Unidos 4,855,314 se refieren a 3-aminoalquil ídoles 5-sustituidos. Se dice que los compuestos son útiles para el tratamiento de la migraña.

25 La patente Británica 2,035,310 se refiere a 3-aminoalquil-1H-indol-5-tioamidas y carboxamidas. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de hipertensión, enfermedad de Raimond y migraña.

30 La publicación de patente Europea 303,506 se refiere a 3-polihidropiridil-5-sustituidos-1H-indoles. Se dice que los compuestos tienen agonistas del receptor 5-HT₁ y actividad vasoconstrictora y que son útiles en el tratamiento de la migraña. La publicación de patente Europea 354-777 se refiere a derivados de N-piperidinilindoliletíl-alcanos sulfonamida. Se dice que los compuestos son agonistas del receptor 5-HT₁ y tienen actividad vasoconstrictora y son útiles en el tratamiento del dolor cefálico.

35 La publicación de patente Europea 428,230, se refiere a compuestos heteroaromáticos de cinco miembros sustituidos con indol. Se dice que los compuestos tienen actividad agonista para receptor "similar a 5-HT₁" y que son útiles en el tratamiento de migraña y otros desordenes para los cuales está indicado un agonista selectivo de estos receptores.

40 La publicación de patente Europea 313,397 se refiere a derivados de indol 5-heterocíclicos. Se dice que los compuestos tienen propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolores de cabeza generalizados y dolores de cabeza asociados con desordenes vasculares. Se dice que estos compuestos tienen un agonismo excepcional hacia el receptor "similar a 5-HT₁".

45 La publicación de patente internacional WO91/18897, se refiere a derivados 5-heterocíclicos de indol. Se dice que los compuestos tienen propiedades excepcionales para el tratamiento y profilaxis de migraña, dolor de cabeza generalizado y dolor de cabeza asociado con desordenes vasculares. Se dice que estos compuestos tienen un excepcional agonismo hacia el receptor "similar a 5-HT₁". La publicación de patente Europea 457,701 se refiere a derivados ariloxi amina que tienen alta afinidad por los receptores 5-HT₁ de serotonina. Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disfunción del receptor de serotonina, por ejemplo, migraña.

50 La publicación de patente Europea 497,512 A2 se refiere a una clase de derivados de imidazol, triazol y tetrazol los cuales son agonistas selectivos de receptores "similares a 5-HT₁". Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de migraña y desordenes asociados.

55 La publicación de patente internacional WO93/00086, describe una serie de derivados de tetrahidrócarbazol, como agonistas del receptor 5-HT₁, útiles para el tratamiento de migraña y condiciones relacionadas.

La publicación de patente internacional WO93/23396, se refiere a derivados fusionados de imidazol y triazol como agonistas de receptor 5-HT₁, para el tratamiento de migraña y otros desordenes.

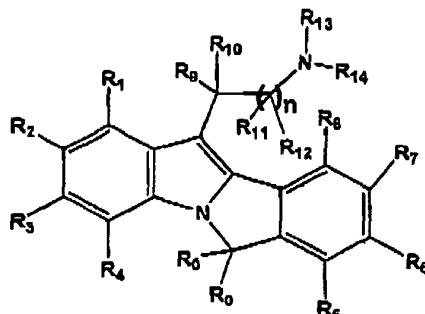
60 Schoeffter P *et al.* se refieren al 4-[4-[4-(1,1,3-trioxo-2H-1,2-benzoisotiasol-2-il)butil]-1-piperasidil]1H-indol-3-carboxilato como un agonista selectivo para el receptor 5-HT_{1A} en su artículo "SDZ216-525, a selective and potent 5-HT_{1A} receptor antagonist" European Journal of Pharmacology,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

65 La publicación de patente internacional WO94/06769, se refiere a derivados de 4-piperazin-benzotiofeno 2-sustituidos que son agentes receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} de útiles en el tratamiento de ansiedad, depresión, migraña, ataque cardiaco, angina e hipertensión.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos arilalquilo tetracíclicos, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermediarios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Más particularmente, la presente invención se relaciona con arilalquil tetracíclicos novedosos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermedios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen y al uso de estos compuestos en medicina.



Fórmula general (I)

donde R_0 es bien hidrógeno o un (C_1-C_2) alquilo lineal o ramificado.

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} pueden ser las mismas o diferentes y cada una representa independientemente hidrógeno, halógeno, perhaloalquilo, amino, grupos sustituidos o no sustituidos tales como (C_1-C_{12}) alquilo lineal o ramificado, (C_3-C_7) ciclo alquilo, (C_1-C_{12}) alcoxi, ciclo (C_3-C_7)alcoxi, acilo, monoalquilamino, dialquilamino, ácido alquiltio carboxílico y sus derivados,

R_{13} y R_{14} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos tales como (C_1-C_{12}) alquilo o lineal o ramificado, (C_2-C_{12}) alquenilo, (C_3-C_7) ciloalquilo, (C_3-C_7) cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, arilo, aralquilo, opcionalmente R_{13} y R_{14} junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros donde el anillo puede ser sustituido adicionalmente, y bien puede tener 1, 2 o 3 dobles enlaces o "heteroátomos adicionales" como se define más arriba; y

"n" es un entero que varía de 1 a 4. Las cadenas de carbono que "n" representa pueden ser bien lineales o ramificadas.

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

11-(2-N,N-Dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de Clorhidrato de 2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de ácido maleico de 2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de ácido málico de 2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de oxalato de 2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de citrato de 2-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

2-Fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de citrato de 2-Cloro-11-(2-N,N-dietilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

2-Fluoro-11-(2-N,N-dietilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

Sal de citrato de 2-Cloro-11-(2-N-ciclopropil-N-metilaminoethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

ES 2 336 664 T3

2-Fluoro-11-(2-N-ciclopropil-N-metilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-2-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
5 11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-N,N-dietilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
10 2-Bromo-11-(2-N-metil-N-ciclopropilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
4-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
15 3,4-Dicloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
1-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
20 3-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
25 2-Bromo-11-(2-N,N-dietilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-N-metil-N-ciclopropilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
4-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
30 3,4-Dichloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
1-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
35 3-Cloro-11-[(2-N,N-diacetylamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-acetilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-acetilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
40 3-Cloro-11-[(2-N-acetilamino)etil]-2-sulfoamido-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Yodo-11-[(2-N-acetilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
45 3-Cloro-11-[(2-N-metil-N-acetilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-sulfoamido-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
50 3-Yodo-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-trifluorometil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
55 2,4-Difluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-Pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
60 11-(2-(Piperidin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-(4-Metilpiperacin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
65 11-(3-(Pirrolidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(3-(piperidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;

11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-etil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilamino-1-hidroxietil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
5 11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
10 4-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
4-Fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-(4-metilpiperacín-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
15 y sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también prevé algunos metabolitos bioactivos útiles de los compuestos de fórmula general (I).

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

25 Los compuestos de fórmula general (I) de esta invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de una condición donde la modulación de las actividades de 5-HT y melatonina dan efectos deseados.

30 La presente invención provee el uso de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con lo anterior, para la manufactura de medicamentos para el uso potencial en tratamiento y/o profilaxis de ciertos desórdenes CNS tales como ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza con migraña, desórdenes de la memoria cognitiva por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y declinación cognitiva relacionada con la edad ADHD (Desórdenes de Atención Deficiente/Síndrome de Hiperactividad), desórdenes de personalidad, psicosis, parafrenia, depresión sicótico, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiacepinas, ataques de pánico, reproducción, glaucoma, desórdenes de sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo Circadiano) y también desórdenes asociados con el trauma espinal y/o 35 lesiones en la cabeza tales como hidrocefalia. Se espera que los compuestos de la invención sean usados en el tratamiento de incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos tales como enfermedad del Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington.

40 Se espera que los compuestos de la invención también sean útiles en el tratamiento de ciertos desórdenes GI (Gastrointestinales) tales como IBS (síndrome de intestino irritable) o émesis inducida por quimioterapia.

45 También se espera que los compuestos de la invención sean útiles en la modulación del comportamiento alimenticio y estos compuestos también puedan ser usados para reducir la morbidez y mortalidad asociadas con el exceso de peso.

50 La presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre de ciertos desórdenes CNS tales como, ansiedad, depresión, desórdenes compulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, dolor de cabeza con migraña, desórdenes de la memoria cognitiva por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y declinación cognitiva relacionada con la edad, ADHD (Desorden de hiperactividad por atención deficiente), desórdenes de personalidad, psicosis, parafrenia, depresión sicótico, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono del abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiacepinas, ataques de pánico, reproducción, glaucoma, desórdenes de sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo Circadiano) y también desórdenes asociados con el trauma espinal y/o 55 lesiones en la cabeza tales como hidrocefalia.

55 Se espera que los compuestos de la invención adicionalmente sean útiles en el tratamiento de incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington.

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

65 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a los definidos en la fórmula general (I), pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isotópos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isotópicos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, yodo, bromo y mTecnecio, con ejemplos tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{31}P , S , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isotópos antes mencionados y/o otros isotópos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

ES 2 336 664 T3

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en pruebas de distribución y ocupación de objetivo de fármacos y/o tejidos sustrato. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón sencillo) y PET (tomografía de emisión de positrones).

5 Una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula general (I) o su sal se usa para producir medicamentos de la presente invención, junto con auxiliares farmacéuticos convencionales, vehículos y aditivos.

10 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica para tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición de la modulación donde la modulación de 5-HT es deseada en un mamífero, que comprende:

- 15 a. un vehículo farmacéuticamente aceptable
- b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba, y
- c. un inhibidor del reinicio de 5-HT o su sal farmacéuticamente aceptable;

20 donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de la fórmula general (I) y un inhibidor del reinicio de 5-HT), es tal que la combinación es efectiva en el tratamiento de tal condición.

25 La presente invención también se relaciona con un método de tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición donde se desea la modulación de 5-HT en un mamífero, que comprende:

- 30 a. un vehículo farmacéuticamente aceptable
- b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba, y
- c. un inhibidor del reinicio de 5-HT o su sal farmacéuticamente aceptable;

35 donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de la fórmula general (I) y un inhibidor del reinicio de 5-HT), es tal que la combinación es efectiva para el tratamiento de tal condición.

40 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica para tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición donde la modulación de 5-HT y/o melatonina es deseada en un mamífero, que comprende:

- 45 a. un vehículo farmacéuticamente aceptable
- b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba, y
- c. un ligando serotonérgico o melatonérgico o su sal farmacéuticamente aceptable;

50 donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de fórmula general (I) y un ligando serotonérgico), es tal que la combinación es efectiva para tratar tal condición.

55 La presente invención también se relaciona con un método de tratamiento y/o profilaxis de desórdenes, una condición donde la modulación de 5-HT y/o melatonina es deseada en un mamífero, que comprende:

- 60 a. un vehículo farmacéuticamente aceptable
- b. un compuesto de fórmula general (I) como se definió más arriba, y
- c. bien un ligando serotonérgico o melatonérgico, o su sal farmacéuticamente aceptable;

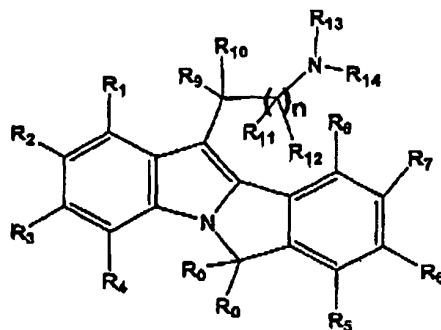
65 donde las cantidades de cada compuesto activo (un compuesto de fórmula general (I) y un ligando serotonérgico o melatonérgico), es tal que la combinación es efectiva en el tratamiento de tal condición.

66 La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos novedosos antes mencionados, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, novedosos intermediarios descritos aquí y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con arilalquilo tetracíclicos novedosos, sus derivados, sus análogos, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermediarios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Más particularmente, la presente invención se relaciona con arilalquilos tetracíclicos novedosos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables, intermedios novedosos descritos aquí y composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen y el uso de estos compuestos en medicina.



Fórmula General (I)

donde R₀ es bien hidrógeno o un (C₁-C₂) alquilo lineal o ramificado.

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ pueden ser las mismas o diferentes y cada una representa independientemente hidrógeno, halógeno, perhaloalquilo, amino, grupos sustituidos o no sustituidos tales como (C₁-C₁₂) alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₇) ciclo alquilo, (C₁-C₁₂) alcoxi, ciclo (C₃-C₇)alcoxi, acilo, monoalquilamino, dialquilamino, ácido alquilico y sus derivados,

R₁₃ y R₁₄ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa independientemente hidrógeno, grupos sustituidos o no sustituidos tales como (C₁-C₁₂) alquilo o lineal o ramificado, (C₂-C₁₂) alquenilo, (C₃-C₇) ciloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, arilo, aralquilo, opcionalmente R₁₃ y R₁₄ junto con el átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros donde el anillo puede ser sustituido adicionalmente, y bien puede tener 1, 2 o 3 dobles enlaces o "heteroátomos adicionales" como se define más arriba; y

"n" es un entero que varia de 1 a 4. Las cadenas de carbono que "n" representa pueden ser bien lineales o ramificadas.

Grupos adecuados representados por R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ pueden ser un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo; perhaloalquilo particularmente perhalo(C₁-C₆)alquilo tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares; grupo (C₁-C₁₂)alquilo sustituido o no sustituido, grupo (C₁-C₈)alquilo lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, npentilo, iso-pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo y similares; grupo ciclo(C₃-C₇)alquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido; (C₁-C₁₂)alcoxi, especialmente, grupo (C₁-C₆)alcoxi tal como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, iso-propiloxi y similares, los cuales pueden estar sustituidos; ciclo(C₃-C₇).

Grupo alcoxi tal como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares, el grupo cicloalcoxi puede estar sustituido; arilo grupo tal como fenilo o naftilo, el grupo arilo puede estar sustituido; grupo aralquilo tal como bencilo, fenetilo, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, naftilmetilo y similares, el grupo aralquilo puede estar sustituido y el aralquilo sustituido es un grupo tal como CH₃C₆H₄CH₂, Hal-C₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂, CH₃OC₆H₄CH₂CH₂ y similares; grupo aralcoxi tal como benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi y similares, el grupo aralcoxi puede estar sustituido; grupos heterociclico tales como aziridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares, el grupo heterociclico puede estar sustituido; grupo heteroarilo tal como piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzopirarilo, benzofuranilo y similares, el grupo heteroarilo puede estar sustituido; heterociclo(C₁-C₆)alquilo, tal como pirrolidinilalquilo, piperidinilalquilo, morfolinilalquilo, tiomorfolinilalquilo, oxazolinilalquilo y similares, el heterociclo(C₁-C₆)alquilo grupo puede estar sustituido; grupo heteroaralquilo tal como furanilmetilo, piridinilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo y similares, el grupo heteroaralquilo puede estar sustituido; heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloalcoxi, donde las unidades estructurales heteroarilo,

ES 2 336 664 T3

heteroaralquilo, heterocicloalquilo y heterociclolilquilo son como se definió más arriba y pueden estar sustituidas; grupos acilo tal como acetilo, propionilo o benzoilo, el grupo acilo puede estar sustituido; grupo aciloxi tal como CH_3COO , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ y similares los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, grupo acilamino tal como CH_3CONH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CONH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}$ el cual puede estar sustituido, grupo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 5 monoalquilamino tal como CH_3NH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}$ y similares, el cual puede estar sustituido, Grupo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)dialquilamino tal como $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)\text{N}$ y similares, el cual puede estar sustituido; grupo arilamino tal como $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$, $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}$, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{NH}$, $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-Hal}$ y similares, el cual puede estar sustituido; grupo arilalquilamino tal como $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NCH}_3$ y similares, el cual puede estar sustituido; hidroxi($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo el cual puede estar sustituido, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo el cual puede estar sustituido; mono($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, grupo di($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilamino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo el cual puede estar sustituido, grupo alcossalquilo tal como metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares, el cual puede estar sustituido; grupo aminocarbonilamino; grupo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilaminocarbonilamino, grupo di($\text{C}_1\text{-C}_6$) alquilaminocarbonilamino; ácido carboxílico o sus derivados tal como amidas, como CONH_2 , alquilaminocarbonilo como CH_3NHCO , $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCO}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCO}$, arilaminocarbonilo como PhNHCO , naftilNHCO y similares, aralquilaminocarbonilo tal 10 como PhCH_2NHCO , $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ y similares, heteroarilaminocarbonilo y heteroaralquilamino grupos carbonilo donde los grupos heteroarilo son como se definió más arriba, heterociclolaminocarbonilo donde el grupo heterociclico es como se definió más arriba, derivados de ácido carboxílico tales como ésteres, donde las unidades estructurales éster son grupos alcoxcarbonilo tales como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares sustituidos o no sustituidos; grupo aralcoxcarbonilo tal como benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmoxicarbonilo y similares, 15 heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxcarbonilo, donde el grupo heteroarilo es como se definió más arriba, heterocloxicarbonilo donde heterociclo es como se definió más arriba y estos derivados de ácido carboxílico pueden estar sustituidos;

R_{13} y R_{14} representa hidrógeno, ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)alquilo sustituido o no sustituido lineal o ramificado tal como metilo, 25 etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares; grupo arilo tal como fenilo o nafnilo, el grupo arilo puede estar sustituido; grupo ciclo($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido; anillos heterocíclicos adecuados formados entre R_{13} y R_{14} junto con átomo de nitrógeno son tal como pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, 1,2,3,4-Tetrahidro-piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, diazolinilo y similares; el heterociclico grupo 30 puede estar sustituido; heteroarilo grupo tal como piridilo, imidazolilo, tetrazolilo y similares, el heteroarilo grupo puede estar sustituido; heterociclo($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo, tal como pirrolidinalquilo, piperidinalquilo, morfolinalquilo, tiomorfolinalquilo, oxazolinalquilo y similares, el heterociclo($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo grupo puede estar sustituido; grupo heteroaralquilo tal como furanmetilo, piridinemetilo, oxazolemetilo, oxazoletilo y similares, el grupo heteroaralquilo puede estar sustituido; heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicloalcoxi, donde las unidades estructurales heteroarilo, 35 heteroaralquilo, heterocicloalquilo y heterociclolilquilo son como se definió más arriba y pueden estar sustituidas adicionalmente.

En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tienen un átomo de carbono asimétrico la presente invención se relaciona con la forma D, la forma L, mezclas de, D,L y en el caso de un número de átomos de carbono 40 asimétricos, a las formas diastereoméricas de la invención.

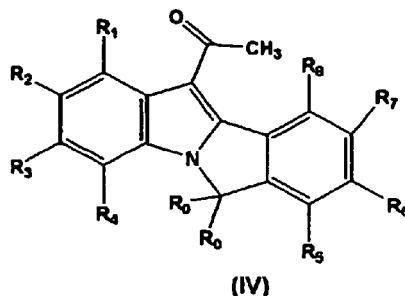
La reacción anterior se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 50°C a 150°C, el formaldehído puede estar en la forma de una solución acuosa, esto es, 40% de solución de formalina, o una forma polimérica de formaldehído tal como paraformaldehído o trioximetileno. Cuando se usan tales formas poliméricas, se añade un exceso molar de 45 ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico para regenerar el aldehído libre del polímero. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico inerte a las condiciones de la reacción, tal como metanol, etanol o 3-metilbutanol y similares o una mezcla de los mismos, y preferiblemente utilizando bien acetona o DMF. La atmósfera inerte puede ser mantenida utilizando gases inertes tales como N_2 , Ar o He. La temperatura de reacción puede variar de 20°C a 150°C con base en la escogencia de solvente y preferiblemente a una temperatura en el rango de 30°C a 50 100°C. La duración de la reacción puede variar de 1 a 24 horas, preferiblemente de 2 a 6 horas.

Esquema 4

55 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados a partir de otro compuesto de fórmula general (I) que contenga grupos $-\text{C}(=\text{O})$ en la cadena lateral, por métodos conocidos de reducción al correspondiente compuesto $-\text{C}(\text{OH},\text{H})$ o $-\text{C}(\text{H},\text{H})$; y después de ellos si se desea o es necesario llevar a cabo las etapas (i), (ii) y/o (iii) como se describió más arriba.

ES 2 336 664 T3

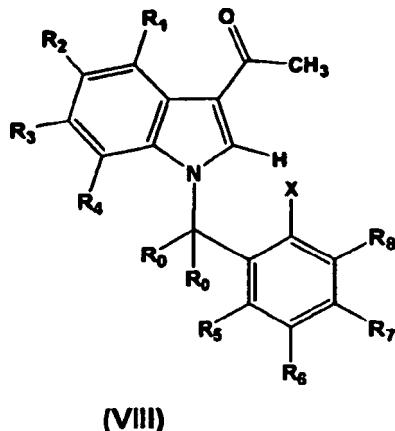
Intermediarios novedosos de fórmula general (IV) se representan como se da más abajo,



15 donde R_0 :

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_a$ y 'n' son como se definió previamente.

20 La presente invención también proporciona un método para preparar intermediarios de fórmula general (IV), que comprende la ciclización de compuestos de la fórmula (VIII)



40 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se definió más arriba; utilizando un derivado de $Pd(0)$ o $Pd(II)$ como catalizador, por ejemplo tetrakis trifenilfosfina paladio, (Bis-tri-*o*-tolilfosfina) paladio y similares en un solvente adecuado.

45 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede alcanzarse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los 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. Por ejemplo, grupos protectores adecuados para el grupo piperazina incluyen BOC, COCl₃, COCF₃. Los grupos protectores pueden ser eliminados de acuerdo con procedimientos estándar.

50 Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa subsecuente conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto también existen como estereoisómeros. Los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por uno o más caminos presentados a continuación:

55 i) uno o más de los reactivos pueden ser usados en su forma ópticamente activa

60 ii) el catalizador oligandos quirales ópticamente puros junto con un catalizador metálico pueden ser empleados en el proceso de reducción. Los catalizadores metálicos pueden ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) la mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales, o aminoalcoholes quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede entonces ser separada por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, lo cual es seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado (Jacques *et. al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

ES 2 336 664 T3

iv) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolución de sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.

5 Los ácidos quirales que pueden ser empleados pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido camforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que pueden ser empleadas pueden ser alcaloides de cinchona, bricina o aminoácidos básicos tales como lisina, arginina y similares.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención pueden ser preparadas tratando el compuesto de fórmula (I) con los equivalentes 1-6 de una base tales como litio, amoniaco, amoniaco sustituido, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Pueden usarse solventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, éter isopropílico o mezclas de los mismos. Pueden usarse bases orgánicas tales como lisina, arginina, metil bencilamina, etanolamina, dietanolamina, trometamina, colina, guanidina y sus derivados. Las sales de adición ácida cuando sea aplicable pueden ser preparadas 15 por tratamiento con ácidos tales como ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido benceno sulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido hidroxinaftóico, ácido metano sulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succínico, ácido palmítico, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares en solventes tales como agua, alcoholes, éteres, acetato de etilo, dioxano, DMF o una alquil cetona inferior tal como acetona, o mezclas de los 20 mismos.

25 Pueden prepararse diferentes polimorfos por cristalización de compuestos de fórmula general (I) bajo diferentes condiciones tales como diferentes solventes o mezclas de solventes en proporciones variables para la cristalización, diversas maneras de cristalización tales como enfriamiento lento, enfriamiento rápido o un enfriamiento muy rápido o un enfriamiento gradual durante la cristalización. Pueden obtenerse también diferentes polimorfos calentando el compuesto, fundiendo el compuesto y solidificando por enfriamiento gradual o rápido, calentando o fundiendo bajo vacío o bajo atmósfera inerte y enfriando bien bajo vacío o atmósfera inerte. Los diferentes polimorfos pueden ser identificados bien por una o más de las siguientes técnicas tales como calorimetría de barrido diferencial, difracción 30 de rayos X en polvo, espectroscopía IR, espectroscopía RMN de sonda sólida y microscopía térmica.

35 Otro aspecto de la presente invención se compone de una composición farmacéutica, que contiene por lo menos uno de los compuestos de fórmula general (I), sus derivados, sus análogos, sus derivados, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus formas geométricas, sus polimorfos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos como un ingrediente activo, junto con vehículos, auxiliares y similares 40 farmacéuticamente empleados.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas de una forma convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración oral, bucal, intranasal, parentélica (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflamiento.

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, edad y peso del paciente, naturaleza y severidad de la enfermedad que va a ser tratada y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia aquí a una cantidad farmacológicamente efectiva de los compuestos de la fórmula general (I) se refiere a los factores antes mencionados.

50 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes enlazantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser recubiertas con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y preservativos (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

60 Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas o grageas formuladas en forma convencional.

65 Los compuestos activos de la invención pueden ser formulados para administración parentélica mediante inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateter convencional o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificaciones unitarias, por ejemplo, en ampollas o en contenedores multidosis con un preservativo añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, o pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabiliza-

ES 2 336 664 T3

ción y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos antes de su uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden ser formulados en composiciones rectales tales como 5 supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran 10 convenientemente en la forma de un aspersor de aerosol a partir de un contenedor o un nebulizador presurizados, o a partir de una cápsula utilizando un inhalador o insuflador. En el caso de un aerosol presurizado, pueden proveerse 15 un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado y la unidad de dosificación puede ser determinada proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. El medicamento para el contenedor o nebulizador presurizado puede contener una solución de suspensión del compuesto activo mientras que para una cápsula preferiblemente debería estar en forma de un polvo. 15 Cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, con gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador pueden ser formulados con el contenido de una mezcla pulverizada de un compuesto de la invención y una base pulverizada adecuada tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, bien para administración oral, parainterica, nasal 20 o bucal, a un adulto humano promedio, para el tratamiento de las condiciones referidas anteriormente, es 0.1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría ser administrada, por ejemplo, una a cuatro veces al día.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las condiciones referidas anteriormente (por ejemplo migraña) 25 en el adulto humano promedio están dispuestas preferiblemente de manera que cada dosis medida o "golpe" de aerosol contiene 20 μ g a 1000 μ g del compuesto de la invención. La dosis diaria general con un aerosol estará dentro del rango de 100 μ g a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Las afinidades de compuesto de esta invención para los diversos receptores de serotonina se evalúan utilizando 30 pruebas de enlazamiento de radioligando estándar y son descritas aquí.

Pruebas de enlazamiento de radioligando para diversos subtipos de receptor 5-HT

35 i) Prueba para 5HT_{1A}

Materiales y métodos:

Fuente receptora: recombinante humano expresado en células HEK-293

40 Radiolignado: [3H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)
Concentración final de ligando-[0.5 nM]
45 Compuesto de referencia: 8-OH-DPAT
Control positivo: 8-OH-DPAT.

50 Condiciones de incubación:

Las reacciones se llevan acabo en TRIS-HCL50 mM (pH 7.4) que contiene 10 mM de MgSO₄, 0.5 mM de EDTA y 0.1% de ácido ascórbico a temperatura ambiente durante una hora. La reacción es terminada por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y se compara con valores de control con el fin de establecer cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de enlace del 5HT_{1A}.

55 Literatura de referencia:

- **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. Jnl. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.
- **Schoeffter P. and Hoyer D.** How Selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT1A, 5HT1B, 5-HT1C, and 5-HT1D Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 340: 135-138 (1989) con modificaciones.

ii) *Prueba para 5HT_{1B}**Materiales y métodos:*

- 5 Fuente de receptor: membranas estriatales de rata
 Radioligando [¹²⁵I]yodocianopindolol (2200 Ci/mmol)
 10 Concentración final de ligando-[0.15 nM]
 10 Determinante no específico: Serotonina-[10 μ M]
 15 Compuesto de referencia: Serotonina
 15 Control positivo: Serotonina.

Condiciones de incubación:

20 Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.4), que contiene 60 μ M (-) isoproterenol a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y se compara con valores de control con el fin de establecer cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de enlace del 5HT_{1B}.

Literatura de referencia:

- 25 • **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]-Mesulergina and [3H]-Ketanserin. *Eur. Jnl. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.
- 30 • **Schoeffter P. and Hoyer D.** How selective is GR 43175? Interactions with Functional 5-HT1A, 5HT1B, 5-HT1C, and 5-HT1 Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 340: 135-138 (1989) con modificaciones.

iii) *Prueba para 5HT_{1D}*

- 35 *Materiales y métodos:*
 Fuente de receptor: cortex humano
 40 Radioligando [³H] 5-Carboxamidotriptamina (20-70 Ci/mmol)
 Concentración final de ligando-[2.0 nM]
 45 Determinante no específico: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT)-[1.0 μ M]
 45 Compuesto de referencia: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT)
 Control positivo: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT).

Condiciones de incubación:

50 Las reacciones se llevan acabo en TRIS-HCl 50 mM (pH7.7) que contienen CaCl₂ 4 mM, 8-OH-DPAT 100 nM, Mesulergina 100 nM, Pargilina 10 μ M y 0.1% de ácido ascórbico a 25°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y compara con los valores de control con el fin de establecer cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de enlace del 5HT_{1D} clonado.

Literatura de referencia:

- 60 • **Waeber C., Schoeffter, Palacios J.M. and Hoyer D.** Molecular Pharmacology of the 5-HT1D Recognition Sites: Radioligand Binding Studies in Human, Pig, and Calf Brain Membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 337: 595-601 (1988) con modificaciones.

ES 2 336 664 T3

iv) *Ensayo para 5HT_{2A}*

Materiales y métodos:

- 5 Fuentes receptora: Cortex humano
Radioligando: [³H] Ketanserina (60-90 Ci/mmol)
10 Concentración final del ligando-[2.0 nM]
Determinante No específico: Ketanserina-[3.0 μ M]
15 Comuesto de referencia: Ketanserina
Control positivo: Ketanserina.

Condiciones de incubación:

20 Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.5) a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada con los valores de control con el fin de establecer las interacciones del compuesto de prueba con el sitio de enlace del 5HT_{2A}.

Literatura de Referencia:

- 25 • **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.
30 • **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 para 5HT2C*

Materiales y Métodos:

- 35 Fuente de receptor: Membranas de plexus coroides de cerdo
Radioliganda: [³H] Mesulergina (50-60 Ci/mmol)
40 Concentración final del ligando-[1.0 nM]
Determinante no-específico: Serotonina-[100 μ M]
45 Comuesto de referencia: Mianserina
Control positive: Mianserina.

Condiciones de incubación:

50 Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.7) que contiene CaCl₂ 4 mM y ácido ascórbico al 0.1% a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros es determinada y comparada con los valores de control con el fin de establecer las interacciones del compuesto de prueba con el sitio de enlace del 5HT_{2C}.

Literatura de Referencia:

- 55 • **A. 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. Jnl. Pharmacol.* 106: 539-546 (1985) con modificaciones.
60 • **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. Jnl. Pharmacol.* 118: 13-23 (1985) con modificaciones.

vi) *Ensayo para 5HT₃*

Materiales y métodos:

- 5 Fuente receptora: células N1E-115
Radioligando: [³H]-GR 65630 (30-70 Ci/mmol)
10 Concentración final del ligando-[0.35 nM]
Determinante no-específico: MDL-72222-[1.0 μ M]
15 Compuesto de referencia: MDL-72222
Control positivo: MDL-72222.

Condiciones de incubación:

- 20 Las reacciones se llevan a cabo en HEPES 20 mM (pH 7.4) que contenía NaCl 150 mM a 25°C durante 60 minutos.
La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los
filtros es determinada y comparada con los valores de control con el fin de establecer las interacciones del compuesto
de prueba con el sitio de enlace del 5HT₃.

Literatura de Referencia:

- 25 • **Lummis S. C. R., Kilpatrick G. J.** Characterization of 5HT3 Receptors in Intact N1E-115 Neuroblastoma Cells. *Eur. Jnl. 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).

35 35 vii) *Ensayo para 5HT₄*

Materiales y métodos:

- 40 Fuente receptora: membranas estriatales de cobayas
Radioligando: [³H] GR-113808 (30-70 Ci/mmol)
45 Concentración final de ligando-[0.2 nM]
Determinante no-específico: Serotonin (5-HT)-[30 μ M]
Compuesto de referencia: Serotonin (5-HT)
50 Control positivo: Serotonin (5-HT).

Condiciones de incubación:

- 55 Las reacciones se llevan a cabo en HEPES 50 mM (pH 7.4) a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina
por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y
compara para controlar los valores con el fin de establecer cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio
de enlace de 5HT₄.

Literatura de Referencia:

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

viii) *Ensayo para 5HT_{5A}*

Materiales y métodos:

- 5 Fuente receptor: recombinante humano expresado en células HEK293
Radioligando: [³H] LSD (6187 Ci/mmol)
10 Concentración final de ligando-[1.0 nM]
Determinante no específico: Mesilato de metioteprina-[1.0 microM]
15 Compuesto de referencia: Mesilato de metioteprina
Control positivo: Mesilato de metioteprina.

Condiciones de incubación:

20 Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.4), que contenían MgSO₄ 10 mM y EDTA 0.5 mM a 37°C durante 60 minutos. La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y compara con valores de control con el fin de establecer las interacciones del compuesto de prueba con el sitio de enlace 5HT_{5A} clonado.

25 *Literatura de referencia:*

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

ix) *Ensayo para 5HT₆*

Materiales y métodos:

- 30 Fuente receptor: recombinante humano expresado en células HEK293.
Radioligando: [³H] LSD (60-80 Ci/mmol)
35 Concentración final de ligando-[1.0 nM]
Determinante no específico: Mesilato de metioteprina-[0.1 μ M]
40 Compuesto de referencia: Mesilato de metioteprina.
Control positivo: Mesilato de metioteprina.

45 *Condiciones de incubación:*

50 Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.4) que contenían MgCl₂ 10 mM, EDTA 0.5 mM durante 60 minutos a 37°C. La reacción se termina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada sobre los filtros se determina y compara con valores de control con el fin de establecer cualquier interacción de los compuestos de prueba con el sitio de enlace serotonina-5HT₆ clonada.

Literatura de referencia:

- 55 • 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 para 5-HT₇*

60 *Materiales y métodos:*

- Fuente receptor: Recombinante humano expresado en células CHO
Radioligando [³H] LSD (60-80 Ci/mmol).
65 Concentración final de ligando-[2.5 nM]
Determinante no específico: 5-Carboxamidotriptamina (5-CT)-[0.1 μ M]

ES 2 336 664 T3

Compuesto de referencia: 5-Carboxamidotriptamina

Control positivo: 5-Carboxamidotriptamina.

5 *Condiciones de incubación:*

Las reacciones se llevan a cabo en TRIS-HCl 50 mM (pH7.4) que contenía MgCl₂ 10 mM, EDTA 0.5 mM durante 60 minutos a 37°C. La reacción se determina por filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad atrapada en los filtros se determina y compara con los valores de control con el fin de establecer cualquier 10 interacción del compuesto de prueba con el sitio de enlace serotonina-5HT₇ clonado.

Literatura de referencia:

- Y. Shen, E. Monsma, M. Metcalf, P. Jose, M Hamblin, D. Sibley, Molecular Cloning and Expression of a 5-15 hydroxytryptamine₇ Serotonin Receptor Subtype. *J. Biol. Chem.* 268: 18200-18204.

La siguiente descripción ilustra el método de preparación de compuestos diversamente sustituidos de la fórmula general (I), de acuerdo con los métodos aquí descritos. Se proveen a manera de ilustración solamente por lo tanto no 20 deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención.

Se utilizaron 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 utilizando KBr en estado sólido. A menos que 25 se diga otra cosa, todos los espectros de masas fueron tomados utilizando condiciones ESI. Los espectros ¹H RMN fueron registrados a 300 MHz en un instrumento Bruker, se utilizó cloroformo deuterado (99.8% de D) como solvente. Se utilizó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desviación química son expresados y se reportan en partes por millón valores (δ). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad para las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplet, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete o tripletes, m = multiplete. Las RMN y masas fueron corregidas en cuanto a los picos de fondo. Se midieron las rotaciones específicas a temperatura ambiente utilizando el sodio D (589 nM). La cromatografía 30 se refiere a cromatografía de columna llevada a cabo utilizando sílica gel de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión con nitrógeno (cromatografía instantánea).

Descripciones 1: N,N-dimetil-1-(2'-2bromobencil)triptamina (D1)

35 Una suspensión de hidruro de sodio (9.0 mmoles, 0.36 g (60% de suspensión en aceite mineral), lavada con THF antes de su uso), en THF fue agitada y enfriada a 0-5°C. A esta solución enfriada se añadió una solución de N,N-dimetiltriptamina (6.0 mmoles), en THF, lentamente, durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de completar la adición, la mezcla fue calentada a 25-30°C y mantenida durante 60 minutos. La mezcla 40 de reacción fue enfriada entonces a 0-5°C y se añadió entonces solución de bromuro de 2'-bromobencilo en THF (6.0 mmoles, 1.5 en 7 ml de THF) a la mezcla anterior bien agitada, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C (reacción exotérmica). La mezcla de reacción fue mantenida a 20-25°C por 2-4 horas adicionales. Después 45 de completarse la reacción (TLC), el exceso de THF fue eliminado por destilación y el concentrado fue diluido con hielo-agua y extraído con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio evaporadas bajo presión reducida, por debajo de 50°C.

El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel utilizando metanol al 30% en acetato de etilo como una fase móvil, para obtener el intermedio, N,N-dimetil-1-(2'-bromobencil) triptamina, la cual fue identificada por análisis espectrales de IR, RMN y de masas.

50 Descripción 2-26 (D2-D26)

Diversos intermediarios de indol fueron tratados con bromuro de 2-bromobencilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la descripción 1. Estos compuestos fueron identificados por análisis espectrales de IR, RMN y de masas.

55 La siguiente lista incluye la lista de tales compuestos.

ES 2 336 664 T3

Lista 1

	Descripción	Masa de iones (M+H)⁺
5	D1 2-[1-(2-Bromobencil)indol3-il]etil-N,N-dimetilamina	357
10	D2 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	435
15	D3 2-[1-(2-Bromobencil)-7-bromoindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	435
20	D4 2-[1-(2-Bromobencil)-5-cloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	391
25	D5 2-[1-(2-Bromobencil)-5-fluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	375
30	D6 2-[1-(2-Bromobencil)-7-fluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	375
35	D7 2-[1-(2-Bromobencil)-5-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	371
40	D8 2-[1-(2-Bromobencil)-5-methoxiindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	387
45	D9 2-[1-(2-Bromobencil)-7-methoxiindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	387
50	D10 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindol3-il]etil-N,N-dietilamina	463
55	D11 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindol3-il]etil-N-ciclopropil-N-metilamina	461
60	D12 2-[1-(2-Bromobencil)-7-cloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	391
65	D13 2-[1-(2-Bromobencil)-6,7-dicloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	425
	D14 2-[1-(2-Bromobencil)-4-cloro-7-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	405
	D15 2-[1-(2-Bromobencil)-6-cloro-7-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	405
	D16 2-[1-(2-Bromobencil)-7-trifluorometilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	425
	D17 2-[1-(2-Bromobencil)-5,7-difluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	393
	D18 1-(2-Bromobencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-1H-indol	383
	D19 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etyl)-1H-indol	461
	D20 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(piperidin-1-il)etyl)-1H-indol	475
	D21 1-(2-Bromobencil)-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etyl)-1H-indol	412
	D22 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(3-(pirrolidin-1-il)-1-hidroxipropil)-1H-indol	491
	D23 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(3-(piperidin-1-il)-1-hidroxipropil)-1H-indol	505
	D24 2-[1-(2-Bromobencil)-7-etylindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	385
	D25 2-[1-(2-Bromobencil)indol3-il]-1-hidroxietil-N,N-dimetilamina	373
	D26 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etyl)-1H-indol	490

Ejemplo 1

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Se tomó 1-(2'-bromobencil)-N,N-dimetiltriptamina (0.286 mmoles, 0.102 g) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, junto con N,N-dimetilacetamida (40 mL), acetato de potasio (0.286 mmoles, 0.281 g) y diclorobis (tri-*o*-tolilfosfina)paladio (0.0143 mmoles, 0.01123 g). La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno y fue calentada a 140-160°C con agitación durante 3-4 horas. Despues de completarse la reacción (TLC), el exceso de dimetilacetamida fue eliminado por destilación bajo presión reducida.

10 El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de silice gel utilizando metanol al 20% en acetato de etilo como eluyente, para producir el compuesto del título, el cual fue identificado por análisis espectrales de IR, RMN y de masas. El compuesto final deseado de fórmula general (I) puede ser purificado adicionalmente por preparación de sus sales de adición ácida. Rango de fusión (grados centígrados): 94-96; espectros IR (cm⁻¹): 2942, 15

15 2762, 1458, 1443; Masa (m/z): 277 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.4 (6H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 5.0 (2H, s), 7.10-7.77 (8H, m).

Ejemplo 2

2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

20 Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 76-78; espectros IR (cm⁻¹): 2938, 2778, 1469, 1445; Masa (m/z): 25 311 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.37 (6H, s), 2.59-2.63 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 5.01 (2H, s), 7.07-7.75 (8H, m).

Ejemplo 3

Sal de clorhidrato de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

30 El ejemplo número 2 (236 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una mezcla de isopropilalcohol-ácido clorhídrico. Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): >250 (dec).

35

Ejemplo 4

Sal de ácido maleico de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-CH-isoindolo[2,1-a]indol

40 40 El ejemplo número 2 (228 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió ácido maleico (90 mg, disuelto en 30 mL de éter más 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 202-204 (dec).

45

Ejemplo 5

Sal del ácido D,L-málico de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

50 50 El ejemplo número 2 (190 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido D,L-málico (86 mg, disuelto en 30 mL de éter más 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 173-176 (dec).

55 Ejemplo 6

Sal de oxalato de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

60 60 Ejemplo número 2 (198 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido oxálico (86 mg, disueltos en 30 mL de éter más 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 222-224 (dec).

65

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 7

Sal de citrato de 2-cloro-11(N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Ejemplo número 2 (213 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución se añadió una solución de ácido cítrico (133 mg, disuelto en 30 mL de éter más 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Punto de fusión (°C): 150-152 (dec).

Ejemplo 8

2-fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

10 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y de algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Punto de fusión en (°C): 96-100; espectro IR (cm⁻¹): 2941, 2784, 1458, 798; Masa (m/z): 295(M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.91-7.77 (7H, m).

Ejemplo 9

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

15 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión en (°C): 140-143; espectro IR (cm⁻¹): 2934, 2761, 1439, 765; Masa (m/z): 291 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.98-7.73 (7H, m).

Ejemplo 10

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

20 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión en (°C): 140-143; espectro IR (cm⁻¹): 2903, 2781, 1621, 1459, 769; Masa (m/z): 307 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.40 (6H, s), 2.57-2.66 (2H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.82-7.73 (7H, m).

Ejemplo 11

2 bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

25 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas se preparó el derivado anterior, y espectros IR (cm⁻¹): 2964, 1613, 1444, 1261, 795; Masa (m/z): 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

2-bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

30 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectros IR (cm⁻¹): 2926, 1469, 1358, 1169, 793; Masa (m/z): 381 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 0.44-0.61 (4H, m), 1.82-1.87 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.72-2.80 (2H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.06-7.32 (7H, m).

Ejemplo 13

4-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

35 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Espectros IR (cm⁻¹): 2938, 2778, 1469, 1445; Masa (m/z): 311 (M+H)⁺.

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 14

3,4-dicloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

- 5 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado: Espectros IR masa (m/z): 345: (M+H)⁺.

Ejemplo 15

10 *1-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

- 15 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

20 *3-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

- 25 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-trifluorometil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

- 30 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

35 *2,4-difluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

- 40 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Rango de fusión (°C): 84-86; espectros IR (cm⁻¹): 2941, 2784, 1458, 798; Masa (m/z): 313(M+H); ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.63-7.78 (6H, m).

Ejemplo 19

45 *11-(2-pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

- 50 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Rango de fusión (°C): 86-90 espectro IR (cm⁻¹): 2832, 2807, 1361, 1334; Masa (m/z): 303(M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 1.79-1.85 (4H, m), 2.55-2.68 (6H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 5.28 (2H, s), 7.10-7.34 (8H, m).

Ejemplo 20

55 *2-bromo-11-(2-pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

- 60 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

11-(2-(piperidin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

- 65 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Rango de fusión (°C): 102-104; espectro IR (cm⁻¹): 2929, 2840, 1455, 1162; Masa (m/z): 317 (M+H); ¹H-NMR (δ ppm): 1.44-1.52 (2H, m), 1.60-1.66 (4H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 2.64-2.76 (6H, m), 5.28 (2H, s), 7.08-7.73 (8H, m).

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 22

11-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

- 5 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Espectros IR (cm⁻¹): 2937, 2803, 1634, 1455; Masa (m/z): 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

10 *11,(3-(pirrolidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usado esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

20 *2-Bromo-11-(3-piperidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-etil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

30 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 305 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

35 *11-(2-N,N-dimetilamino-1-hidroxietil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 293 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol

45 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

50 *2-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 355 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 29

4-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

60

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 355 (M+H)⁺.

65

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 30

4-floro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

2-bromo-11-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

10 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el anterior derivado. Masa (m/z): 410 (M+H)⁺.

Literatura de referencia:

- 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.

15 La siguiente descripción ilustra el método de preparación de compuestos sustituidos de manera diversa de fórmula general 1, de acuerdo con los métodos aquí descritos. Se proveen a manera de ilustración solamente y por lo tanto no deben ser tomados en cuenta para limitar el alcance de la invención.

20 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a 25-30°C. Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros IR fueron tomados utilizando KBr y en estado sólido. A menos que se establezca otra cosa, todos los espectros de masas fueron tomados utilizando condiciones ESI. Los espectros 1H RMN fueron registrados a 300 MHZ sobre un instrumento Bruker. Se utilizó cloroformo deuterado (99.8% de T) como solvente. Se utilizó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desviación química se expresan y son reportados en partes por millón valores (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete. Los RMN y masas fueron corregidos en cuanto a picos de fondo. Las rotaciones específicas fueron medidas a temperatura ambiente utilizando el sodio D (589 nm) la cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevada a cabo utilizando sílica gel de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

Descripción 1: N,N-Dimetil-1-(2'-bromobencil)-triptamina(D1)

40 Una suspensión de hidruro de sodio (9.0 mmoles, 0.36 g (suspensión al 60% en aceite mineral), lavada con THF antes de su uso), en THF fue agitada y enfriada a 0-5°C. A esta solución enfriada se añadió una solución de N,N-dimetiltriptamina (6.0 mmoles), en THF, lentamente, durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Despues de completar la adición, la mezcla fue calentada a 25-30°C y mantenida durante 60 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada entonces a 0-5°C y se añadió entonces solución de bromuro de 2'-bromobencilo en THF (6.0 mmoles, 1.5 g en 7 mL de THF) a la mezcla anterior bien agitada, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C (reacción exotérmica). La mezcla de reacción fue mantenida a 20-25°C por 2-4 horas adicionales. Despues de completarse la reacción (TLC), el exceso de THF fue eliminado por destilación y el concentrado fue diluido con hielo-agua y extraído con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio y evaporadas bajo presión reducida, por debajo de 50°C.

50 El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel utilizando 30% de metanol en acetato de etilo como una fase móvil, para obtener el intermedio, N,N-dimetil-1-(2'-bromobencil)triptamina, el cual fue identificado por análisis espectrales de IR, RMN y de masas.

Descripción 2-26 (D2-D26)

55 Diversos intermediarios de indol fueron tratados con bromuro sustituido de 2-bromobencilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la descripción 1. Estos compuestos fueron identificados por análisis espectrales de IR, RMN y masas. La siguiente lista incluye la lista de tales compuestos.

ES 2 336 664 T3

	Descripción	Masa de iones (M+H) ⁺
5	D1 2-[1-(2-Bromobencil)indol3-il]etil-N,N-dimetilamina	357
10	D2 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	435
15	D3 2-[1-(2-Bromobencil)-7-bromoindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	435
20	D4 2-[1-(2-Bromobencil)-5-cloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	391
25	D5 2-[1-(2-Bromobencil)-5-fluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	375
30	D6 2-[1-(2-Bromobencil)-7-fluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	375
35	D7 2-[1-(2-Bromobencil)-5-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	371
40	D8 2-[1-(2-Bromobencil)-5-methoxiindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	387
45	D9 2-[1-(2-Bromobencil)-7-methoxiindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	387
50	D10 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindo13-il]etil-N,N-dimetilamina	463
55	D11 2-[1-(2-Bromobencil)-5-bromoindol3-il]etil-N-cyclopropil-N-metilamina	461
60	D12 2-[1-(2-Bromobencil)-7-cloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	391
65	D13 2-[1-(2-Bromobencil)-6,7-dicloroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	425
	D14 2-[1-(2-Bromobencil)-4-cloro-7-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	405
	D15 2-[1-(2-Bromobencil)-6-cloro-7-metilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	405
	D16 2-[1-(2-Bromobencil)-7-trifluorometilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	425
	D17 2-[1-(2-Bromobencil)-5,7-difluoroindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	393
	D18 1-(2-Bromobencil)-3-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-1H-indol	383
	D19 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(pirrolidin-1-il)etyl)-1H-indol	461
	D20 1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(piperidin-1-il)etyl)-1H-indol	475

ES 2 336 664 T3

D21	1-(2-Bromobencil)-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)-1H-indol	412
D22	1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(3-(pirrolidin-1-il)-1-hidroxipropil)-1H-indol	491
D23	1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(3-(piperidin-1-il)-1-hidroxipropil)-1H-indol	505
D24	2-[1-(2-Bromobencil)-7-etilindol3-il]etil-N,N-dimetilamina	385
D25	2-[1-(2-Bromobencil)indol3-il]-1-hidroxietil-N,N-dimetilamina	373
D26	1-(2-Bromobencil)-5-bromo-3-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)-1H-indol	490

20 Ejemplo 1

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

25 Se tomó 1-(2'-bromobencil)-N,N-dimetiltriptamina (0.286 mmoles, 0.102 g) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, junto con N,N-dimetilacetamida (40 mL), acetato de potasio (0.286 mmoles, 0.281 g) y dicloro bis (tri-*o*-tolilfosfina) paladio (0.0143 mmoles, 0,01123 g). La mezcla de reacción fue mantenida bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 140-160°C con agitación durante 3-4 horas. Después de completarse la reacción (TLC) el exceso de dimetil acetamida fue eliminado por destilación bajo presión reducida.

30 El residuo obtenido fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel utilizando metanol al 20% en acetato de etilo como eluyente, para producir el compuesto del título, el cual fue identificado por análisis espectrales de IR, RMN y masas. El compuesto final deseado de fórmula general (I) puede ser purificado adicionalmente por preparación de sus sales de adición ácida. Rango de fusión (°C): 94-96; espectro IR (cm⁻¹): 2942, 2762, 1458, 1443; Masa (m/z): 277 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.4 (6H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 5.0 (2H, s), 7.10-7.77 (8H, m).

35 Ejemplo 2

2, Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

40 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 76-78; espectro IR (cm⁻¹): 2938, 2778, 1469, 1445; Masa (m/z): 311(M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.37 (6H, s), 2.59-2.63 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 5.01 (2H, s), 7.07-7.75 (8H, m).

45 Ejemplo 3

Sal de clorhidrato de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

50 El ejemplo número 2 (236 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una mezcla de isopropilalcohol-ácido clorhídrico (10 mL). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): > 250 (dec).

55 Ejemplo 4

Sal del ácido maleico de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

60 El ejemplo número 2 (228 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido maleico (90 mg, disueltos en 30 mL de éter + 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 202-204 (dec).

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 5

Sal del ácido-D,L-málico de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 El ejemplo número 2 (190 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido D-L-málico (86 mg, disueltos en 30 mL de éter + 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 173-176 (dec).

10 Ejemplo 6

Sal de oxalato de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

15 Ejemplo número 2 (198 mg), se disolvió en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido oxálico (96 mg, disueltos en 30 mL de éter, más 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C) 222-224 (dec).

20 Ejemplo 7

Sal de citrato de 2-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

25 El ejemplo número 2 (213 mg) fue disuelto en 30 mL de éter. A esta solución clara se añadió una solución de ácido cítrico (133 mg disueltos en 30 mL de éter + 5 mL de metanol). Inmediatamente se separó un precipitado blanco, el cual fue filtrado, lavado con éter y secado. Rango de fusión (°C): 150-152 (dec).

Ejemplo 8

2-fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

30 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 96-100; espectros de IR(cm⁻¹): 2941, 2784, 1458, 798; Masa (m/z): 295 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, s), 2.560-2.65 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.91-7.77 (8H, m).

Ejemplo 9

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-2-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

40 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 102-106; espectros de IR (cm⁻¹): 2934, 2761, 1439, 765; Masa (m/z): 291 (M+H)⁺ ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, s), 2.46 (3H, s), 2.56-2.65 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.98-7.73 (7H, m).

Ejemplo 10

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol

50 Utilizando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 140-143; espectro IR(cm⁻¹): 2903, 2781, 1621, 1459, 769; Masa (m/z): 307 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.40 (6H, s), 2.57-2.66 (2H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.82-7.73 (7H, m).

Ejemplo 11

2-bromo-11-(2-N,N-dietilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

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): 2964, 1613, 1444, 1261, 795; Masa (m/z): 383 (M+H)⁺.

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 12

2-bromo-11-(2-N-metil-N-ciclopropilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectros IR (cm⁻¹): 2926, 1469, 1358, 1169, 793; Masa (m/z): 381 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 0.44-0.61 (4H, m), 1.82-1.87 (1 H, m), 2.48 (3H, s), 2.72-2.80 (2H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.06-7.32 (7H, m).

10 Ejemplo 13

4-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

15 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Espectros IR (cm⁻¹): 2938, 2778, 1469, 1445; Masa (m/z): 311 (M+H)¹.

20 Ejemplo 14

3,4-dicloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 15

1-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

30 Usando el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 325 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 16

3-cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

40 Usando el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 325 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-trifluorometil-6H-isoindolo[2,1-a]indol

Usando el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 345 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 18

2,4-difluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

55 Usando esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C): 84-86; espectro IR (cm⁻¹): 2941, 2784, 1458, 798; Masa (m/z): 313 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (6H, m), 2.55-2.63 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.63-7.78 (6H, m).

60 Ejemplo 19

11-(2-pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

Usando esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Rango de fusión (°C) 86-90 espectro IR (cm⁻¹): 2832, 2807, 1361, 1334; Masa (m/z): 303 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 1.79-1.85 (4H, m), 2.55-2.68 (6H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 5.28 (2H, s), 7.10-7.34 (8H, m).

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 20

2-bromo-11-(2-pirrolidin-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Usando esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

10 *11-(2-(piperidin-1-il)ethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior.

15 Rango de fusión (°C): 102-104 espectro IR (cm⁻¹): 2929, 2840, 1455, 1162; Masa (m/z): 317 (M+H)⁺; ¹H-NMR (δ ppm): 1.44-1.52 (2H, m), 1.60-1.66 (4H, m), 2.38-2.43 (2H, m), 2.64-2.76 (6H, m), 5.28 (2H, s), 7.08-7.73 (8H, m).

Ejemplo 22

11-(2-(4-metilpiperacín-il)ethyl)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

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): 2937, 2803, 1634, 1455; Masa (m/z): 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

30 *11-(3-pirrolidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

2-bromo-11-(3-(piperidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 425 (M+H)¹.

Ejemplo 25

45 *11-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-4-ethyl-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 305 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 26

55 *11-(2-N,N-dimetilamino-1-hidroxietil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 293 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

N-(2-N,N-dimetilaminoethyl)-4-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol

60 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 307 (M+H)⁺.

ES 2 336 664 T3

Ejemplo 28

2-bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol

5 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

10 *4-bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

15 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 355 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

20 *4-fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

25 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

30 *2-Bromo-11-(2-(4-metilpiperacín-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol*

35 Usando esencialmente el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 y algunas variaciones no críticas, se preparó el derivado anterior. Masa (m/z): 410 (M+H)⁺.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 336 664 T3

2-Bromo-11-(2-N-metil-N-ciclopropilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
4-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
5 3,4-Dicloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
1-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
10 3-Cloro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
15 3-Cloro-11-[(2-N-metil-N-acetilamino)etil]-4-metil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
20 3-Cloro-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-sulfoamido-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
3-Iodo-11-[(2-N-metilamino)etil]-2-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-trifluorometil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
25 2,4-Difluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-Pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-pirrolidin-1-iletil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
30 11-(2-(Piperidin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-(4-Metilpiperacin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(3-(Pirrolidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
35 2-Bromo-11-(3-(piperidin-1-il)-1-hidroxiprop-1-il)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-etil-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
11-(2-N,N-Dimetilamino-1-hidroxietil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
40 11-(2-N,N-Dimetilaminoetil)-4-metoxi-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
2-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
45 4-Bromo-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
4-Fluoro-11-(2-N,N-dimetilaminoetil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol;
50 2-Bromo-11-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)-6H-isoindolo[2,1-a]indol; y
sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus polimorfos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

55 3. Una composición farmacéutica que comprende bien un vehículo, diluyentes, excipientes o solvatos farmacéuticamente aceptables junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, sus N-óxidos, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

60 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la forma de una tableta, cápsula, polvo, gragea, supositorios, jarabe, solución, suspensión o inyectables, administrada en unidades como una dosis individual o una dosis múltiple.

65 5. Uso de un compuesto de fórmula general (I), como se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 3 para preparar medicamentos.

65 6. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de condiciones clínicas para las cuales se indica una acción selectiva sobre receptores 5-HT.

7. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de condiciones clínicas tales como ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivo-compulsivos, migraña, dolor de cabeza, desórdenes de la memoria cognitiva, ADHD (desorden de atención deficiente/síndrome de hiperactividad) desórdenes de personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, 5 manía, esquizofrenia, desórdenes esquizofreniformes, abandono de abuso de drogas, ataques de pánico, reproducción, glaucoma, desórdenes del sueño y también desórdenes asociados con trauma espinal y/o lesiones en la cabeza.
8. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de incapacidad cognitiva media y otros desórdenes neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, 10 Parkinsonismo y corea de Huntington.
9. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de ciertos desórdenes GI (Gastrointestinales) tales como IBS (síndrome de intestino irritable) o emesis inducida por la quimioterapia. 15
10. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con el exceso de peso.
11. Uso de un compuesto radiomarcado como se reivindica en la reivindicación 1, en la preparación de una herramienta de diagnóstico para modular la función de receptor 5-HT. 20
12. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor de la reactivación de 5-HT, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento.
13. Un compuesto de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento. 25
14. Uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en combinación bien con un inhibidor de la reactivación de 5-HT, un modulador de Melatonina o Melatoninérgico, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, depresión, desórdenes convulsivos, desórdenes obsesivos-convulsivos, dolor de cabeza con migraña, desórdenes de la memoria cognitiva, ADHD (desorden de atención deficiente/síndrome hiperactivo), desórdenes de personalidad, psicosis, parafrenia, manía de depresión psicótica, desórdenes esquizofreniformes, abandono del abuso de drogas, ataques de pánico, glaucoma, desórdenes del sueño, desórdenes asociados con el trauma espinal, y/o lesiones en la cabeza, enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y 30 corea de Huntington. 35

40

45

50

55

60

65