



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 871**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720455 .9**

96 Fecha de presentación : **11.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1497279**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54

Título: **Indoles sustituidos y su uso como inhibidores de la reabsorción de 5HT y como ligandos 5-HT.**

30

Prioridad: **16.04.2002 DE 102 17 006**

73

Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.07.2011

72

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

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.07.2011

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 871 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).

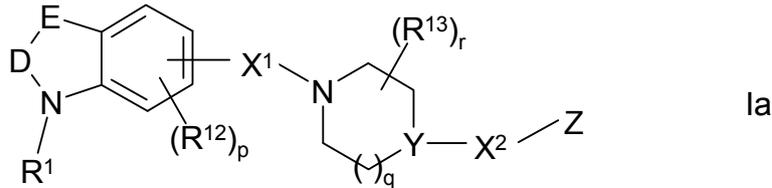
DESCRIPCIÓN

Índoles sustituidos y su uso como inhibidores de la reabsorción de 5-HT y como ligandos 5-HT

La invención se refiere a indoles sustituidos de la fórmula la

compuestos de la fórmula la

5



donde

R¹ representa H, A o SO₂A,

10 A representa un alquilo de cadena lineal de 1 a 4 átomos de C, o un alquilo de cadena ramificada de 3 a 6 átomos de C, y

15 D-E representa R²C=CR⁴, donde R² se ha seleccionado entre H, A, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C, y R⁴ representa Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCON(R⁶)₂, (CH₂)_nNR⁶COR⁶, (CH₂)_nNR⁶CON(R⁶)₂, (CH₂)_nNR⁶SO₂A, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)_nS(O)_wA, (CH₂)_nOOCR⁶, (CH₂)_nCOR⁶, (CH₂)_nCO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nOR⁶, (CH₂)_nO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSR⁶, (CH₂)_nS(CH₂)_mAr, (CH₂)_nS(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)₂, (CH₂)_nOCOR⁶, (CH₂)_nOC(O)N(R⁶)₂, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mAr, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nNR⁶COOR⁶, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁶)C(R⁶)HCOOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂COHet, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)CH₂COOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)₂, CH=CHCOOR⁶, (CH₂)_nN(COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁶COR⁶, (CH₂)_nCHR⁶COOR⁶ o (CH₂)_nCHR⁶CH₂OR⁶, donde

25 Het representa un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)_wA y/o OOCR⁶, saturado, insaturado o aromático,

Ar representa un resto de hidrocarburo aromático de 6 a 14 átomos de carbono no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)_wA y/o OOCR⁶,

30 w representa 0, 1, 2 o 3, y

m representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y

n representa 0, 1, 2 o 3;

X¹ representa (CHR⁷)_g, o (CHR⁷)_h-Q-(CHR⁸)_k, donde

35 Q se ha seleccionado entre O, S, N-R⁶, (O-CHR⁷)_g, (CHR⁷-O)_g, CR⁹=CR¹⁰, (O-CHR⁹CHR¹⁰)_g, (CHR⁹CHR¹⁰-O)_g, C=O, C=S, C=NR⁶, CH(OR⁶), C(OR⁶)(OR⁶), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O, C(=O)N(R⁶), N(R⁶)C(=O), OC(=O)N(R⁶), N(R⁶)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR⁶, OC(O)NR⁶, NR⁶C(O)O, S=O, SO₂, SO₂NR⁶ y NR⁶SO₂,

g representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

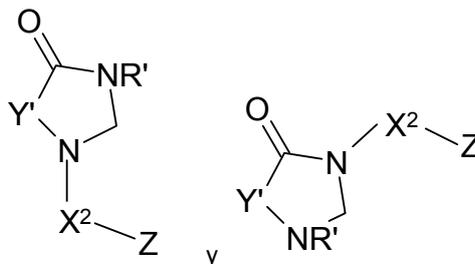
h representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

k representa 1, 2 o 3, y

R⁶ se ha seleccionado independientemente entre H, A o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C,

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ se han seleccionado independientemente entre los significados indicados para R² y R⁴;

5 Y representa CH, N, COR¹¹, CSR¹¹, un carbociclo con enlace espiro no sustituido o sustituido de 5 a 7 átomos de carbono o un heterociclo con enlace espiro no sustituido o sustituido, seleccionado entre estructuras de las fórmulas



donde R' representa H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO₂A, e Y' representa el átomo de C con enlace espiro del heterociclo espiroenlazado,

R¹¹ representa H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C,

10 X² representa un enlace o se ha seleccionado independientemente entre los significados indicados para X¹, y representa preferentemente un enlace u O, S, N-R⁷, CH₂ o CH₂CH₂,

p, q, r representan independientemente entre sí 0, 1, 2 o 3

y

Hal representa F, Cl, Br o I, y

15 R¹², R¹³ se han seleccionado independientemente entre sí entre los diferentes significados de H para R⁴,

Z significa H o representa un carbociclo saturado, insaturado etilénico una o varias veces de 5 a 10 átomos de C, un carbociclo aromático, seleccionado entre fenilo y naftilo, o un heterociclo saturado, insaturado etilénico una o varias veces o aromático, seleccionado entre furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxopiridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, iso-quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzotiadiazolilo, cromenilo, 2-oxo-cromenilo, indolilo e indazolilo, donde el carbociclo o heterociclo puede estar sustituido una o varias veces, donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente entre sí entre A, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nN(R⁶)₂, (CH₂)_nN(R⁶)Ar, (CH₂)_nN(R⁶)Het, (CH₂)_nN(Ar)₂, (CH₂)_nN(Het)₂, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCOOAr, (CH₂)_nCOOHet, (CH₂)_nCON(R⁶)₂, (CH₂)_nCON(R⁶)Ar, (CH₂)_nCON(R⁶)Het, (CH₂)_nCON(Ar)₂, (CH₂)_nCON(Het)₂, (CH₂)_nNR⁶COR⁶, (CH₂)_nNR⁶CON(R⁶)₂, (CH₂)_nNR⁶SO₂A, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)_nSO₂NR⁶(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nS(O)_wR⁶, (CH₂)_nS(O)_wAr, (CH₂)_nS(O)_wHet, (CH₂)_nOOCR⁶, (CH₂)_nOAr, (CH₂)_nOR⁶, (CH₂)_nO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSR⁶, (CH₂)_nS(CH₂)_mAr, (CH₂)_nS(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mHet, CH=N-OA, CH₂CH=N-OA, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_nCH=N-Het, (CH₂)_nOCOR⁶, (CH₂)_nOC(O)N(R⁶)₂, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mAr, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nNR⁶COOR⁶, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁶)C(R⁶)HCOOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂COHet, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)CH₂COOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)₂, CH=CHCOOR⁶, CH=CHCH₂NR⁶Het, CH=CHCH₂N(R⁶)₂, CH=CHCH₂OR⁶, (CH₂)_nN(COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁶COR⁶, (CH₂)_nCHR⁶COOR⁶, (CH₂)_nCHR⁶CH₂OR⁶, (CH₂)_nOCN y (CH₂)_nNCO,

así como las sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, y mezclas de es tos.

Los derivados de bencilpiperidina que presentan una elevada afinidad con puntos de enlace de receptores de aminoácidos son por ejemplo conocidos mediante el documento EP 0 709 384 A1.

El documento EP 0 496 222 A1 describe derivados del indol-3-ilo y sus sales, que deben presentar efectos sobre el sistema nervioso central.

5 La invención se basa en el objetivo de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que presentan un perfil de acción mejorado, por ejemplo una mayor eficacia, una mayor selectividad o un perfil de aplicación más amplio y/o menos efectos secundarios. La producción de los nuevos compuestos debe ser, preferentemente, más sencilla y económica, y estos deben resultar especialmente adecuados para la fabricación de medicamentos.

10 Sorprendentemente se ha observado que los compuestos de la fórmula I resuelven esta cuestión. Especialmente, se ha observado que los compuestos de la fórmula Ia y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas y una buena compatibilidad.

Los compuestos según la invención tienen efectos especiales en el sistema nervioso central, sobre todo efectos inhibidores de la reabsorción de 5HT y efectos agonistas y/o antagonistas de 5 HT_x, donde como HT_x se debe comprender preferentemente HT_{1A}, HT_{1D}, HT_{2A} y/o HT_{2C}.

Puesto que los compuestos inhiben la reabsorción de la serotonina, son especialmente apropiados como antipsicóticos, neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos y/o antihipertónicos. Los compuestos presentan propiedades agonistas y antagonistas de la serotonina. Inhiben la unión de ligandos tritados de serotonina en los receptores del hipocampo (Cossery y col., *European J. Pharmacol.* 140 (1987), 143–155) y la reabsorción sinaptosómica de serotonina (Sherman y col., *Life Sci.* 23 (1978), 1863–1870). Además, aparecen modificaciones de la acumulación de DOPA en el cuerpo estriado (Striatum) y de la acumulación de 5-HT en diferentes regiones cerebrales (Seyfried y col., *European J. Pharmacol.* 160 (1989), 31-41). El efecto antagonista de 5-HT_{1A} se demuestra in vitro, p.ej. mediante la inhibición de la compensación causada por 8-OH-DPAT de la contracción inducida eléctricamente del íleon del conejillo de indias (Fozard y Kilbinger, *Br. J. Pharmacol.* 86 (1985) 601P). Ex-vivo se emplea como prueba del efecto antagonista de 5-HT_{1A} la inhibición de la acumulación de 5-HTP reducida por 8-OH-DPAT (Seyfried y col., *European J. Pharmacol.* 160 (1989), 31-41) y la antagonización del efecto inducido por 8-OH-DPAT en el ensayo de vocalización de ultrasonidos (DeVry, *Psychopharmacol.* 121 (1995), 1–26). Como prueba ex-vivo de la inhibición de la reabsorción de la serotonina se puede recurrir a la inhibición de la absorción sinaptosómica (Wong y col., *Neuropsychopharmacol.* 8 (1993), 23–33) y al antagonismo de la p-cloroanfetamina (Fuller y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212 (1980), 115–119). Además, se producen efectos analgésicos y reductores de la presión sanguínea.

Por eso, los compuestos son apropiados para el tratamiento de la esquizofrenia, déficits cognitivos, angustia, depresiones, náuseas, discinesias tardías, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos del aprendizaje, trastornos de la memoria asociados a la edad, psicosis, y para influir positivamente en los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) y en los trastornos alimentarios (p. ej. bulimia). Presentan efectos en el sistema nervioso central, sobre todo efectos adicionales agonistas de 5-HT_{1A} e inhibidores de la reabsorción de 5-HT. También son apropiados para la prevención y el tratamiento de las consecuencias de infartos cerebrales (apoplexia cerebri) como apoplejías e isquemias cerebrales, así como para el tratamiento de los efectos secundarios motores extrapiramidales de los neurolépticos, así como de la enfermedad de Parkinson.

Por eso, los compuestos de la fórmula I son apropiados tanto en medicina veterinaria como humana para el tratamiento de alteraciones del funcionamiento del sistema nervioso central, así como para inflamaciones. También se pueden emplear para la prevención y el tratamiento de las consecuencias de infartos cerebrales (apoplexia cerebri) como apoplejías e isquemias cerebrales, así como para el tratamiento de los efectos secundarios motores extrapiramidales de los neurolépticos, así como de la enfermedad de Parkinson, para la terapia aguda y sintomática de la enfermedad de Alzheimer, así como para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. También son apropiados como agentes terapéuticos para el tratamiento de traumatismos cerebrales y medulares. Sin embargo, también son apropiados como principios activos farmacéuticos para ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, neurolépticos, antihipertónicos y/o para influir positivamente en trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del sueño, discinesias tardías, trastornos del aprendizaje, trastornos de la memoria asociados a la edad, trastornos alimentarios como bulimia y/o trastornos de la función sexual.

Preferiblemente, los compuestos según la invención presentan una elevada biodisponibilidad y/o son capaces de elevar claramente los niveles de serotonina en el cerebro.

Por ello, objeto de la presente invención son compuestos según la invención como medicamento o principio activo farmacéutico.

Por ello, objeto de la presente invención es el empleo de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o terapia de enfermedades en las que 5HT desempeña un papel.

5 Estas enfermedades se han seleccionado preferentemente entre depresiones, ataques de apoplejía, isquemias cerebrales, efectos secundarios motores extrapiramidales de los neurolépticos, así como de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, traumatismos cerebrales y modulares, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del sueño, discinesias tardías, trastornos del aprendizaje, trastornos de la memoria asociados a la edad, trastornos alimentarios como bulimia y/o trastornos de la función sexual.

10 Además, los compuestos según la invención presentan preferentemente una afinidad especialmente elevada con puntos de enlace de receptores de aminoácidos, especialmente con puntos de enlace de ifenprodil en el receptor NMDA (NMDA = N-metil-D-aspartato), que modula de manera alostérica el punto de enlace de poliamina.

15 El ensayo de enlace para [³H]-ifenprodil se puede realizar según el método de Schoemaker y col., Eur. J. Pharmacol. 176, 249-250 (1990). Los compuestos son apropiados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidas las enfermedades cerebrovasculares. Los nuevos compuestos también se pueden emplear como analgésicos o ansiolíticos, así como para el tratamiento de la epilepsia, la esquizofrenia, las enfermedades de Alzheimer, Parkinson o Huntington, isquemias cerebrales o infartos. También son apropiados para el tratamiento de psicosis debidas a un aumento del nivel de aminoácidos.

20 El ensayo de enlace [³H]-CGP-39653 para el punto de enlace de glutamato del receptor NMDA se puede llevar a cabo, por ejemplo, según el método de M.A.Stills y col., descrito en Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991). El ensayo para el punto de enlace de glicina del receptor NMDA se puede llevar a cabo según el método de M.B. Baron y col., descrito en Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991).

25 El efecto contra la enfermedad de Parkinson, es decir, la potencialización del giro contralateral inducido por L-DOPA en ratas hemiparkinsonicas se puede demostrar según el método de U. Ungerstedt y G.W. Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970).

El compuesto resulta especialmente apropiado para el tratamiento o prevención de ataques de apoplejía, así como para la protección previa, y para el tratamiento de los edemas cerebrales y los estados de carencia del sistema nervioso central, fundamentalmente hipoxia o anorexia.

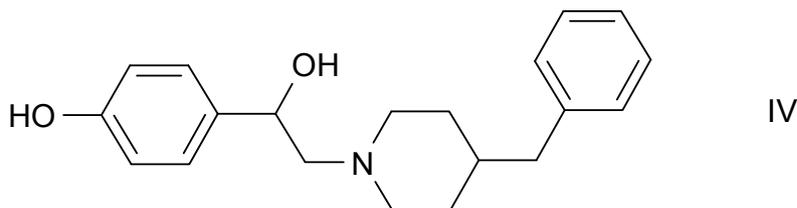
30 También se pueden demostrar o comprobar dichos efectos mencionados, tal como se describen en las siguientes referencias bibliográficas:

J.W. McDonald, F.S. Silverstein y M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster y G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); J.B. Bederson y col., Stroke, 17, 472-476 (1986); S. Brint y col., J. Cereb. Blood Flow Metab. 8, 474-485 (1988).

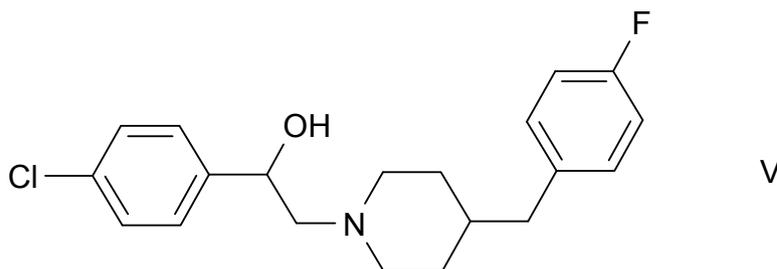
35 Las referencias expuestas a continuación mencionan diversos antagonistas capaces de bloquear diferentes puntos de enlace del receptor NMDA:

W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink y G. Quack, Drug, News & Perspectives 8, 261 (1995), K.R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs 3, 1021 (1994) y J.J. Kulagowski y L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37, 4053 (1994).

Ifenprodil y eliprodil de las fórmulas IV o V pueden bloquear el receptor NMDA interactuando con el punto de enlace de poliamina modulante (C.J. Carter, K.G.Lloyd, B. Zivkovic y B. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 475 (1990)).



40



Puesto que el ifenprodil y el eliprodil interactúan con el punto de enlace de poliamina en el receptor NMDA, se puede determinar la actividad antagonista de los compuestos según la invención en un ensayo de enlace [³H]MK-801 (dizocilpina) estimulado con espermina.

- 5 En presencia de concentraciones de saturación de glicina y NMDA, la espermina puede aumentar el enlace de MK-801, inhibido mediante ifenprodil, eliprodil y, de manera especialmente efectiva, mediante los compuestos según la invención.

Además, los compuestos según la invención se pueden someter a un ensayo de liberación de [³H]GABA (ácido γ -aminobutírico), de forma análoga a J. Dreijer, T. Honoré y A. Schousboe, J. Neurosci. 7, 2910 (1987), que describe la función antagonista en la célula como modelo in vitro.

10

Por consiguiente, el objeto de la revelación son los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente compatibles como antagonistas en receptores de aminoácidos excitantes, como p.ej. ácido glutámico o sus sales.

- 15 El objeto de la revelación son los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y sus sales y solvatos fisiológicamente compatibles como inhibidores del transporte de glicina.

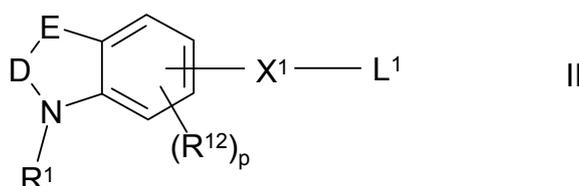
El objeto de la invención son especialmente los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales compatibles como antagonistas de aminoácidos excitantes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidas enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson o de Huntington, isquemias cerebrales, infartos o psicosis.

- 20 El objeto de la invención también es el empleo de los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidas enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson o de Huntington, isquemias cerebrales, infartos o psicosis.

- 25 Los compuestos de la fórmula la se pueden emplear como principio activo farmacéutico tanto en medicina humana como veterinaria.

El objeto de la invención también es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1, así como de sus sales, caracterizado por que

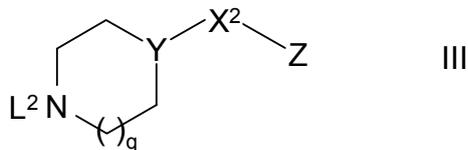
- a) un compuesto de la fórmula II



- 30 donde

L¹ significa Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado reactivo, seleccionado entre grupos alquilsulfonilo de 1-6 átomos de C y grupos arilsulfonilo de 6-10 átomos de C, o un grupo diazonio, y R¹, D, E, R¹², p y X¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

b) reacciona con un compuesto de la fórmula III,



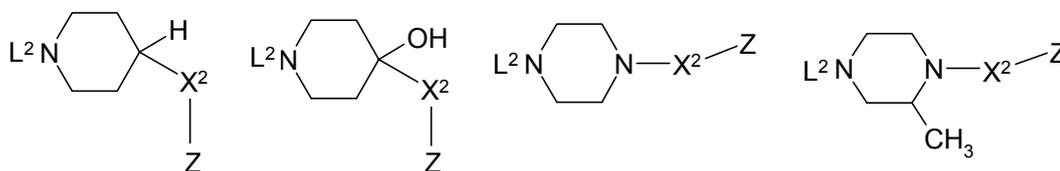
donde

L^2 significa H o un ion metálico, y q, Y, X^2 y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

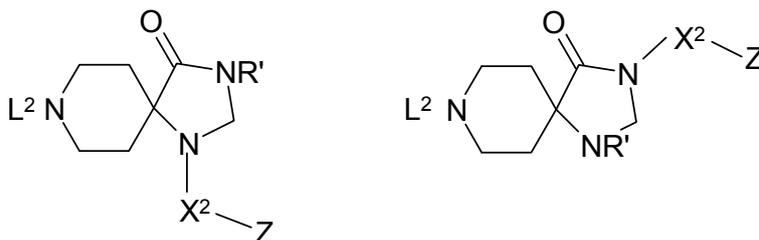
5 y, dado el caso,

c) el compuesto de la fórmula la obtenido se convierte en una de sus sales mediante tratamiento con un ácido.

En especial, se prefiere el compuesto de la fórmula VI, seleccionado entre compuestos de fórmulas



y



10

o las tioamidas de los mismos,

donde L^2 , X^2 y Z son como se definen previamente y a continuación, y R' representa H, A, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO_2A .

15 El procedimiento según la invención se puede realizar en el sentido de una reacción "one-pot", es decir, renunciando cuando sea posible a etapas de aislamiento y/o purificación, purificando y/o aislando únicamente el producto final deseado, es decir, normalmente un compuesto según la invención o un derivado del mismo de uso farmacéutico. De forma alternativa, se puede realizar una etapa de purificación y/o aislamiento después de cada una de las mencionadas etapas de reacción. También son concebibles formas mixtas de los procedimientos anteriormente descritos. Los especialistas en la materia conocen etapas apropiadas de purificación y aislamiento, p.ej. a partir de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

20

El objeto de la invención son especialmente aquellos compuestos de la fórmula Ia en los que al menos uno de los restos mencionados tenga uno de los significados preferidos indicados previamente.

25

En el marco de la presente invención, alquilo significa un resto alquilo lineal o ramificado, preferentemente un resto alquilo no ramificado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C, y que puede estar mono o polisustituido con halógeno (Hal), p.ej., perfluorado. Cuando un resto alquilo está sustituido con halógeno, presenta preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 átomos halógenos, dependiendo del número de átomos de carbono del resto alquilo. De este modo, por ejemplo, un grupo metilo (resto alquilo con 1 átomo de carbono) puede estar sustituido con halógeno 1, 2 o 3 veces, y un grupo etilo (resto alquilo con 2 átomos de carbono) puede estar sustituido con halógeno 1, 2, 3, 4 o 5 veces.

Para grupos alquilo con más de 2 átomos de carbono es válido preferentemente lo mismo que para grupos etilo. En especial se prefiere que alquilo represente metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o propilo, también se prefiere isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, aunque también representa n-pentilo, neo-pentilo, isopentilo o hexilo.

- 5 La expresión "alquenilo" comprende preferentemente restos de hidrocarburos etilénicos insaturados una o varias veces, de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 y, especialmente, de 3 a 6 átomos de carbono, y especialmente alilo, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, también se prefiere 4-pentenilo, iso-pentenilo o 5-hexenilo.

10 La expresión "alcoxi" representa preferentemente restos de fórmula -O-alquilo, donde alquilo tiene el significado anteriormente mencionado, o, cuando dos restos alcoxi están enlazados a átomos de carbono contiguos (vicinale), representa -O-alquileo-O-, donde alquileo tiene el significado anteriormente mencionado. Los restos alcoxi preferidos de fórmula -O-alquilo son metoxi, etoxi y propoxi. Los restos alcoxi preferidos de fórmula -O-alquileo-O- son -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O- y -O-CH₂CH₂CH₂-O-.

La expresión "alcoxialquilo" comprende preferentemente restos de cadena lineal de la fórmula C_uH_{2u+1}-O-(CH₂)_v, donde u y v significan 1 a 6, independientes entre sí. En especial se prefiere u = 1 y v = 1 a 4.

- 15 La expresión "arilo" comprende preferentemente un anillo bencénico no sustituido o sustituido una o varias veces, p.ej. un resto fenilo no sustituido o sustituido, o un sistema de anillos bencénicos no sustituido o sustituido una o varias veces, como por ejemplo sistemas de anillos antraceno, fenantreno o naftaleno. Ejemplos de sustituyentes adecuados comprenden restos alquilo, alcoxi, oxo, hidroxí, mercapto, amino, nitro, ciano y halógeno.

20 La expresión "arilo" comprende preferentemente un sistema de anillo aromático no sustituido o sustituido una o varias veces, p.ej. un resto fenilo no sustituido o sustituido, o un sistema de anillos bencénicos no sustituido o sustituido una o varias veces, como por ejemplo sistemas de anillos antraceno, fenantreno o naftaleno. Ejemplos de sustituyentes adecuados comprenden restos alquilo, alcoxi, oxo, hidroxí, mercapto, amino, nitro, ciano y halógeno.

25 La expresión "aralquilo" comprende preferentemente un resto arilo como se ha definido anteriormente, enlazado con un resto alquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de restos aralquilos apropiados comprenden, aunque no se limitan a estos, bencilo, fenilpropilo, fenilbutilo y similares.

Ar representa preferentemente un resto arilo no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_wA y/o OOCR⁶, y especialmente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido como se menciona anteriormente.

30 Het es preferentemente un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_wA y/o OOCR⁶, saturado, insaturado o aromático. Het representa preferentemente un resto no sustituido o sustituido como se describe anteriormente, seleccionado entre 1-piperidilo, 1-piperacilo, 1-(4-metil)-piperacilo, 4-metilpiperacil-1-ilamino, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-(2-metil)-pirazolidinilo, 1-imidazolidinilo o 1-(3-metil)-imidazolidinilo, tiofeno-2-ilo o tiofeno-3-ilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2- o 4-piridacilo, 2-, 4- o 5-pirimidilo, 2- o 3-piracililo.

40 El resto Z representa preferentemente un carbociclo de 5 o 6 miembros, etilénico insaturado una o varias veces o aromático, que puede estar sustituido una o varias veces, preferentemente entre 1 y 3 veces, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí entre los diferentes significados de H para R⁴, o que se seleccionan preferentemente entre A, especialmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono, Hal, especialmente F y Cl, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_wA, OOCR⁶ y C(NH)NOH. Ejemplos de restos carbocíclicos Q son ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, fenilo, naftilo, especialmente 1-naftilo y 2-naftilo, y bifenilo, que pueden estar sustituidos como se describe previamente y a continuación. El resto carbocíclico Z preferido es fenilo, y especialmente preferido fenilo sustituido, especialmente 4-alquilfenilo, como 4-tolilo (4-metilfenilo), 4-alcoxi-fenilo, como 4-metoxifenilo, 3,4-dialcoxi-fenilo, como 3,4-dimetoxifenilo y 3,4-metilendioxi-fenilo, y 4-halofenilo, como 4-fluorofenilo y 4-clorofenilo.

50 De forma alternativa, el resto Z representa preferentemente un heterociclo de 5 o 6 miembros, etilénico insaturado varias veces o aromático, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre sí una o varias veces entre N, O y S, preferentemente puede estar sustituido de 1 a 3 veces, donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí entre los diferentes significados de H para R⁴, o se seleccionan preferentemente entre A, especialmente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxialquilo de 2 a 6 átomos de carbono, Hal, especialmente F y Cl, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_wA, OOCR⁶ y C(NH)NOH. Ejemplos de restos

5 heterocíclicos Q son furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxopiridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzotiadiazolilo, cromenilo, 2-oxo-cromenilo, indolilo e indazolilo, que pueden estar sustituidos como se describe previamente y a continuación. Como resto heterocíclico Z se prefiere especialmente, dado el caso, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, piridacilo, pirazolilo, piracinilo, pirimidilo, benzofuranilo, 2-oxo-cromenilo, indolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinil y benzo[d]isotiazolilo sustituido.

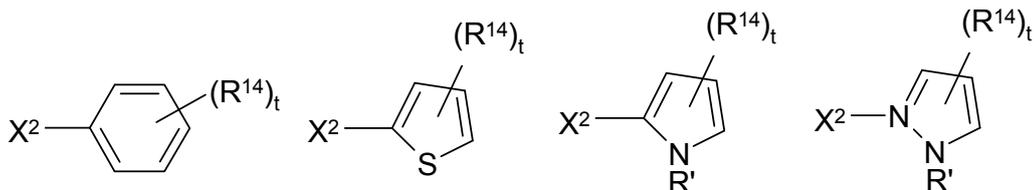
El objeto de la presente invención son preferentemente compuestos de la fórmula la como se describe previamente, donde

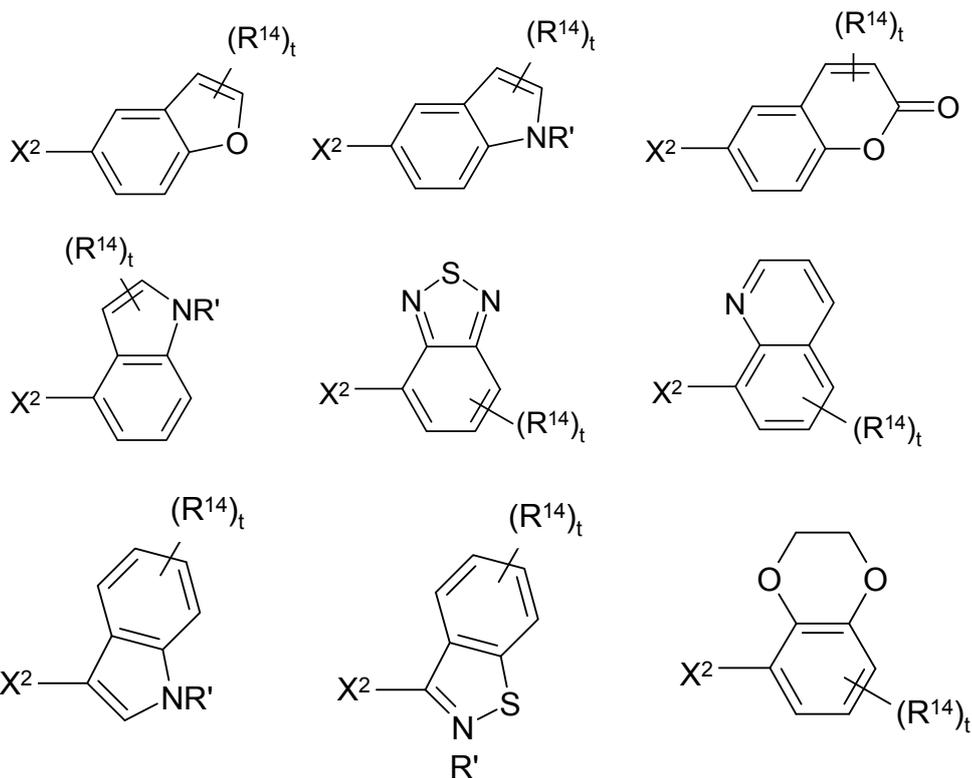
- 10 R^1 significa H o SO_2A ;
- D-E representa $R^2C=CR^4$,
- R^2 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$;
- 15 R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
- R^6 significa H o A,
- n representa 0 o 1,
- X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
- 20 significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3, y Q se selecciona entre O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, $C=O$, $C=S$, $S=O$, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ,
- R^7 , R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,
- Y representa CH, COR^{11} o N,
- R^{11} significa H o A, y
- X^2 significa CH_2 , CH_2CH_2 , HCOH, O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, $C=O$ o un enlace, y
- 25 R^{12} se selecciona independientemente entre A, Hal, CN, NO_2 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 , $SO_2N(R^6)_2$ y $S(Q)_wA$.

así como sus solvatos y sales.

Preferentemente, la suma de n y m es mayor que cero.

30 En los compuestos de la fórmula la y los compuestos de la fórmula III, el grupo X^2-Z se selecciona preferentemente entre los grupos





donde

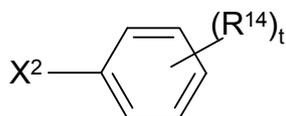
5 R^{14} se selecciona independientemente entre Hal, A, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, $(CH_2)_n$ COO $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ COO $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ OR⁶, $(CH_2)_n$ O $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ O $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ N(R⁶) $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ N(R⁶) $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ SO₂N(R⁶) $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ N(R⁶)SO₂ $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ SO₂N(R⁶) $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ N(R⁶)SO₂ $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ N(R⁶)₂, $(CH_2)_n$ NHOA, $(CH_2)_n$ (R⁶)Het, $(CH_2)_n$ OCOR⁶, $(CH_2)_n$ OC(O)N(R⁶)₂, $(CH_2)_n$ OC(O)NR⁶ $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ OC(O)NR⁶ $(CH_2)_m$ Het, $(CH_2)_n$ NR⁶COOR⁶, $(CH_2)_n$ NR⁶COO $(CH_2)_m$ Ar, $(CH_2)_n$ NR⁶COO $(CH_2)_m$ Het y, especialmente independientemente entre sí representa Hal, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂NR⁶, S(O)_wA, OOCR⁶ y/o C(NH)NOH,

w representa 0, 1, 2 o 3,

t representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5 y especialmente 0, 1, 2 o 3, y

R' R' representa H, A, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO₂A.

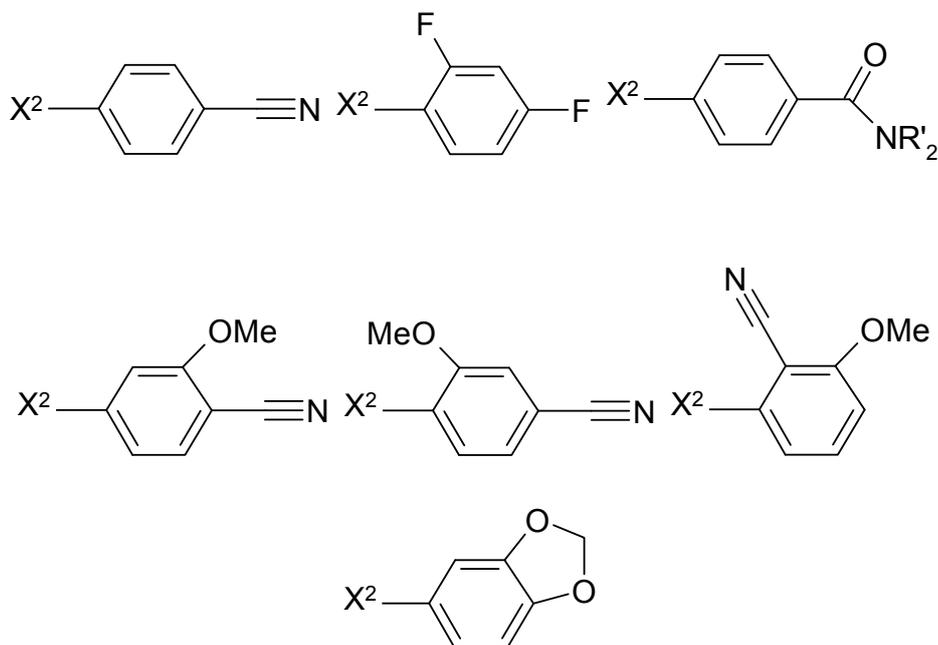
Cuando el grupo X²-Z representa el grupo



15

se selecciona preferentemente entre los grupos





5 donde X^2 y R^1 se define como anteriormente/posteriormente.

En una forma de realización preferible de la presente invención, n representa 0 o 1 y especialmente 0.

En una forma de realización muy particularmente preferible de la presente invención, en los restos R^2 , R^3 , R^4 y/o R^5 , preferiblemente en los restos R^2 y/o R^4 y particularmente en el resto R^4 , n representa 0.

10 Algunos grupos preferibles de los compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la) a ln), que corresponden a la fórmula Ia, y en las que los restos que no se describen en detalle tienen el significado indicado previamente/posteriormente, donde sin embargo

en la) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

en lb) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$;

15 en lc) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

R^2 H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

en ld) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

20 R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$;

en le) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

25 R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y

R^6 representa H o A;

en If) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

5 D-E representa $R^2C=CR^4$,

R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y

R^6 significa H o A, y

10 n representa 0 o 1;

en Ig) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

15 R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y

R^6 significa H o A,

n representa 0 o 1,

X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o

significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3;

20 en Ih) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y

25 R^6 significa H o A,

n representa 0 o 1,

X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o

significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, $C=O$, $C=S$, $S=O$, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ;

30 en Ii) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;

D-E representa $R^2C=CR^4$,

R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;

R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$ $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y

- R^6 significa H o A,
 n representa 0 o 1,
 X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
 5 significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, N- R^6 , $CONR^6$, C=O, C=S, S=O, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 , y
 R^7, R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A;
 en Ij) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;
 D-E representa $R^2C=CR^4$,
 R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;
 10 R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
 R^6 significa H o A,
 n representa 0 o 1,
 X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
 15 significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, N- R^6 , $CONR^6$, C=O, C=S, S=O, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ;
 R^7, R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A, e
 Y representa CH, COR^{11} o N,
 en Ik) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;
 20 D-E representa $R^2C=CR^4$,
 R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;
 R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
 R^6 significa H o A,
 25 n representa 0 o 1,
 X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
 significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, N- R^6 , $CONR^6$, C=O, C=S, S=O, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ,
 R^7, R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,
 30 Y representa CH, COR^{11} o N; y
 R^{11} significa H o A;
 en IL) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;
 D-E representa $R^2C=CR^4$,

- R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;
- R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
- R^6 significa H o A,
- 5 n representa 0 o 1,
- X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
- significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, C=O, C=S, S=O, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ;
- R^7 , R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,
- 10 Y representa CH, COR^{11} o N,
- R^{11} significa H o A, y
- X^2 significa CH_2 , CH_2CH_2 , HCOH, O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, C=O o un enlace;
- en Im) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;
- D-E representa $R^2C=CR^4$,
- 15 R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;
- R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
- R^6 significa H o A,
- n representa 0 o 1,
- 20 X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o
- significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, C=O, C=S, S=O, SO_2 , SO_2NR^6 y NR^6SO_2 ;
- R^7 , R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,
- Y representa CH, COR^{11} o N,
- 25 R^{11} significa H o A, y
- X^2 significa CH_2 , CH_2CH_2 , HCOH, O, S, $N-R^6$, $CONR^6$, C=O o un enlace, y
- R^{12} se selecciona independientemente entre A, Hal, CN, NO_2 , OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 , $SO_2N(R^6)_2$ y $S(O)_wA$;
- en In) R^1 significa H o SO_2A y especialmente H o SO_2-CH_3 ;
- 30 D-E representa $R^2C=CR^4$,
- R^2 significa H o alquilo de 1 a 3 átomos de C;
- R^4 significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoxilalquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCOOR^6$, $(CH_2)_nCON(R^6)_2$, $(CH_2)_nSO_2N(R^6)_2$ o $(CH_2)_nS(O)_wR^6$ y
- R^6 significa H o A,

n representa 0 o 1,

X^1 significa $(CHR^7)_g$, donde g representa 2, 3 o 4, o

significa $Q-(CHR^8)_k$, donde k representa 1, 2 o 3 y Q se selecciona entre O, S, N-R⁶, CONR⁶, C=O, C=S, S=O, SO₂, SO₂NR⁶ y NR⁶SO₂;

5 R^7, R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,

Y representa CH, COR¹¹, N o un heterociclo no sustituido o sustituido con enlace espiro, de 5, 6 o 7 miembros, con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S u O,

R^{11} significa H o A, y

X^2 significa CH₂, CH₂CH₂, HCOH, O, S, N-R⁶, CONR⁶, C=O o un enlace,

10 R^{12} se selecciona independientemente entre A, Hal, CN, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂ y S(O)_wA, y

R^{14} se selecciona independientemente entre A, Hal, CN, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂ y S(O)_wA.

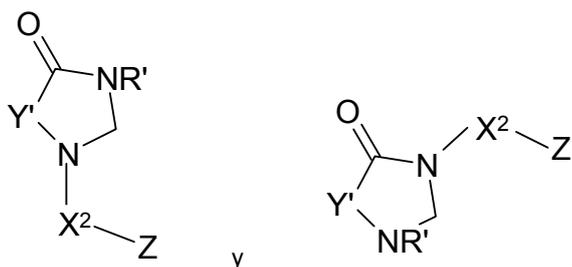
15 En una forma de realización preferible de la presente invención, en las subfórmulas la) a ln) el resto R² representa H, A, especialmente alquilo de 1 a 4 átomos de C u O-alquilo de 1 a 4 átomos de C, Hal, especialmente F o Br, CN, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, COOR⁶ o CON(R⁶)₂, de forma particularmente preferible representa CN. En el marco de esta forma de realización preferible, R² representa especialmente H o A, cuando R⁴ representa Hal, NO₂, NH₂, CF₃, OCF₃, SO₂CH₃, COOR⁶ o CON(R⁶)₂ y, especialmente, CN. En el marco de esta forma de realización preferible, el compuesto de la fórmula la) presenta preferiblemente uno o dos sustituyentes R¹² y, de forma particularmente preferible, ningún sustituyente R¹². En el marco de esta forma de realización preferible, el compuesto de la fórmula la) presenta preferiblemente uno o dos sustituyentes R¹³ y, de forma particularmente preferible, ningún sustituyente R¹³. En el marco de esta forma de realización preferible, el compuesto de la fórmula la) presenta preferiblemente ninguno, uno o dos sustituyentes R¹⁴ y de forma particularmente preferible, uno o dos sustituyentes R¹⁴. Cuando el compuesto de la fórmula la) presenta uno o dos sustituyentes R¹⁴, estos se seleccionan preferentemente entre F, Cl, Br, I, CN, CF₃ y OCF₃, y se seleccionado especialmente entre F, CF₃ y OCF₃.

En una forma de realización especial y preferible, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la) y, especialmente, a un compuesto de subfórmula la) a ln), donde D-E representa R²C=CR⁴, R² representa H o metilo y R⁴ representa CN, así como sus solvatos y sales.

30 En otra forma de realización especial y preferible, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la) y, especialmente, a un compuesto de subfórmula la) a ln), donde X¹ representa CH₂CH₂ (es decir, representa (CHR⁷)_g, donde R⁷ representa H y g representa 2), CH₂CH₂CH₂ (es decir, representa (CHR⁷)_g, donde R⁷ representa H y g representa 3) o OCH₂CH₂ (es decir, representa (CHR⁷)_h-Q-(CHR⁸)_k, donde h representa 0, R⁸ representa H y k representa 2), así como sus solvatos y sales.

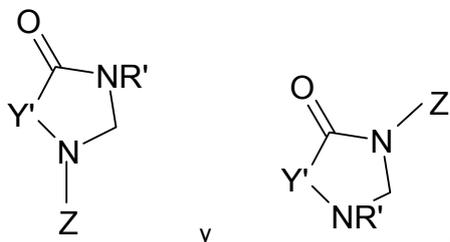
35 En otra forma de realización especial y preferible, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la) y, especialmente, a un compuesto de subfórmula la) a ln), donde Y representa CH, CHOH (es decir, representa COR¹¹, donde R¹¹ representa H) o N y, especialmente, representa CH, así como sus solvatos y sales.

En otra forma de realización especial y preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la) y en especial a un compuesto de subfórmula la) a ln), en las que Y representa un heterociclo no sustituido o sustituido, con enlace espiro, que se selecciona de entre las estructuras de las fórmulas



40

en las que X^2 , Z y R' son tal y como se definen anterior/posteriormente e Y' representa el átomo de C unido a espiro del heterociclo con enlace espiro. En esta forma de realización X^2 representa, con especial preferencia, un enlace. Por lo tanto el heterociclo con enlace espiro se escoge, en especial, de entre las estructuras de las fórmulas



- 5 en las que X^2 , Z y R' son tal y como se definen anterior/posteriormente e Y' representa el átomo de C unido a espiro del heterociclo con enlace espiro.

En otra forma de realización especial y preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la y, en especial, a un compuesto de subfórmula la) a ln), en las que X^2 representa CH_2 (es decir, $(CHR^7)_g$, donde R' representa H y g, 1), CH_2CH_2 (es decir, $(CHR^7)_g$, donde R' representa H y g, 2), OCH_2 (es decir, $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$, donde Q representa O; h, 0; R⁸, H; y k, 1), O (es decir, $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$, donde Q representa O y h y k representan 0), S (es decir, $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$, donde Q representa S y h y k representan 0), C=O (es decir, $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$, donde Q representa C=O y h y k representan 0), o NH (es decir, $(CHR^7)_h-Q-(CHR^8)_k$, donde Q representa N-R⁶; R⁶, H; y h y k, 0), con especial preferencia CH_2 , O, NH y CHOH y, en especial CH_2 u O, así como sus solvatos y sales.

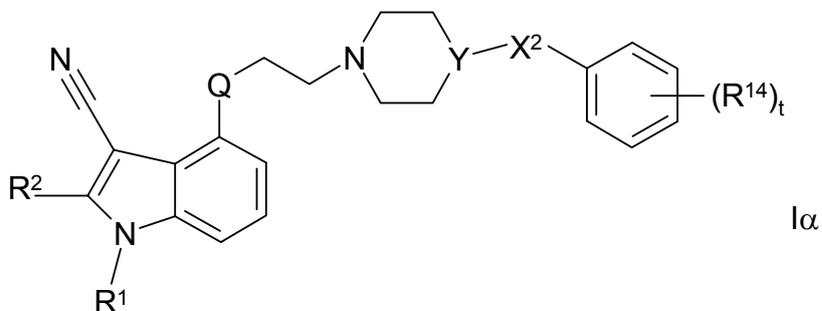
- 10
- 15 En otra forma de realización especial y preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la y, en especial, a un compuesto de subfórmula la) a ln), en las que X^2 representa a un enlace químico entre los grupos Y y Z. Por lo tanto, en esta forma de realización el grupo Y- X^2 -Z representa el grupo Y-Z.

En una forma de realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula la y, en especial, a un compuesto de subfórmula la) a ln), las cuales integran las características de una o varias de las formas de realización descritas anteriormente y, en especial, las características de todas las formas de realización descritas anteriormente o las características de todas las formas de realización descritas anteriormente y no excluyentes entre sí.

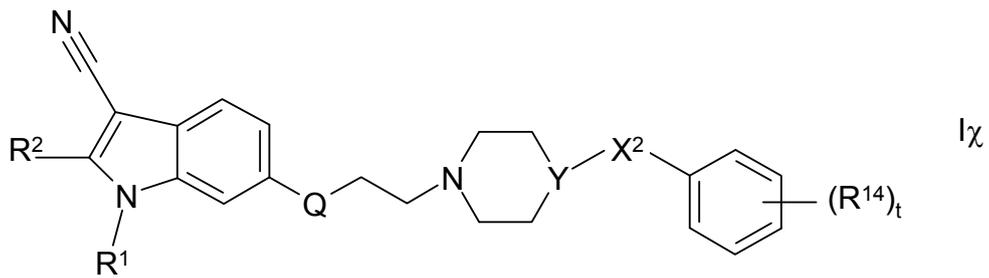
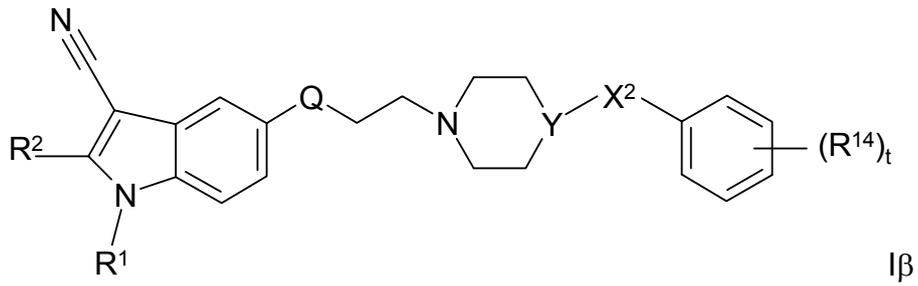
En los compuestos de la fórmula la, X^1 se encuentra, en relación al nitrógeno del indol, preferentemente en la posición 4, 5 o 6, con especial preferencia, en la posición 4 o 6 y, en especial, en la posición 4 del resto indol (según la nomenclatura IUPAC para los sistemas indol).

En los compuestos de la fórmula la, los sustituyentes R¹⁴ se encuentran preferiblemente en posición orto o para, en relación a Z.

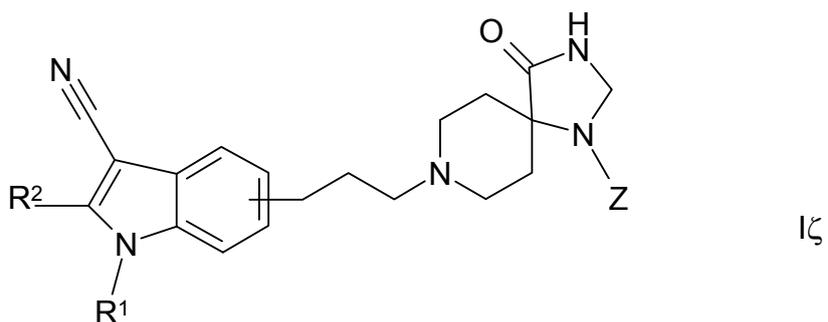
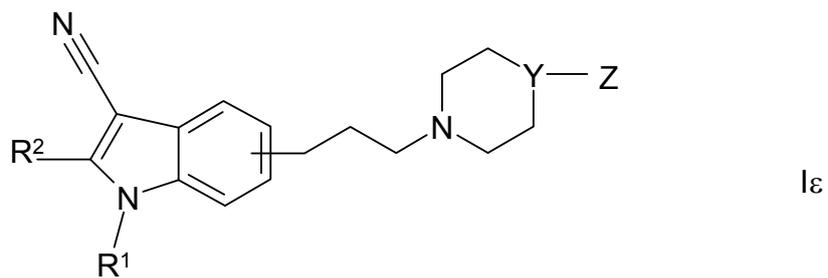
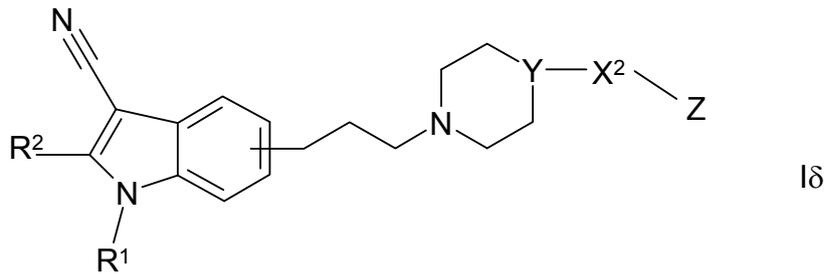
Por lo tanto, son objeto de la presente invención, con especial preferencia, los compuestos de las fórmulas I α , I β y I γ



30



5 donde R¹, R², Q, Y, X², R¹⁴ y t son como se han definido anteriormente y, en especial, como en las subfórmulas anteriores Ia) a In) y/o en las formas de realización anteriores, y compuestos de las fórmulas Iδ, Iε y Iζ

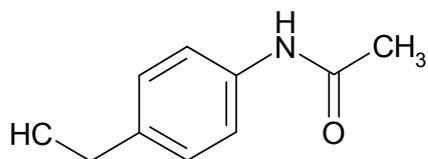


donde R^1 , R^2 , Y, X^2 , y Z t son como se han definido anteriormente y, en especial, como en las subfórmulas anteriores la) a ln) y/o en las formas de realización anteriores.

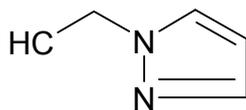
- 5 Con especial preferencia, $(R^{14})_t$ representa en los compuestos de las fórmulas I α , I β y I χ , un sustituyente fluoro en posición para, dos sustituyentes fluoro, uno de los cuales está en posición para y otro en posición meta, en relación a Z, o representa CONH₂ en posición para. Además, en las fórmulas I α , I β y I χ , preferentemente R^1 y/o R^2 representan H; Q, CH₂; e Y, CH; y X^2 , O o CH₂.

Con especial preferencia, en los compuestos de las fórmulas I δ y I ϵ , el grupo Y representa N o CH. Con especial preferencia, en los compuestos de la fórmula I ζ , el grupo Z representa un fenilo sustituido y, en especial, no sustituido.

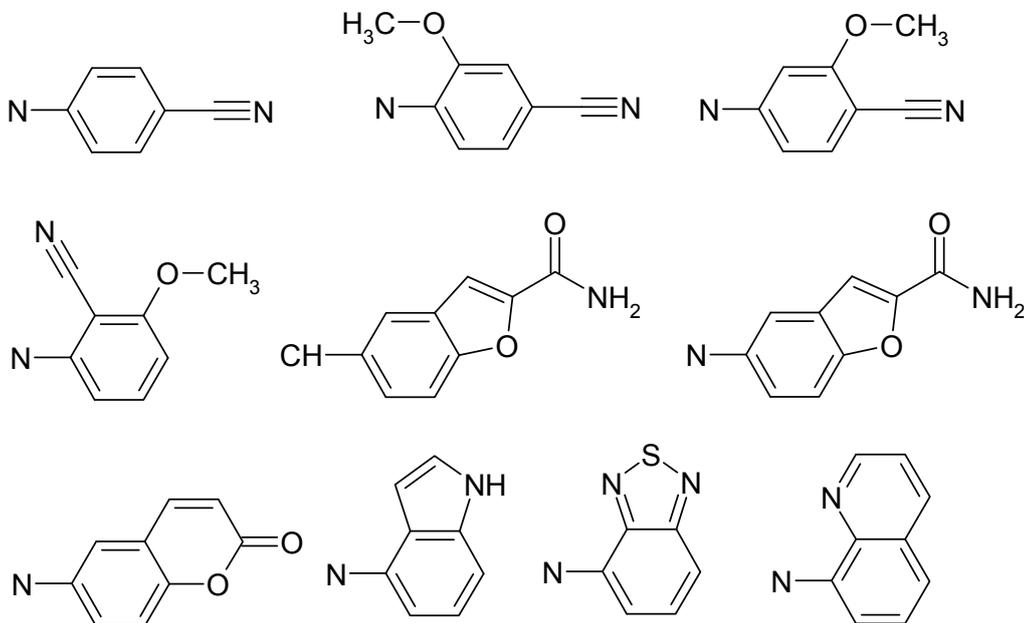
- 10 Con especial preferencia, en los compuestos de la fórmula I δ , el grupo Y-X²-Z representa un resto de la fórmula



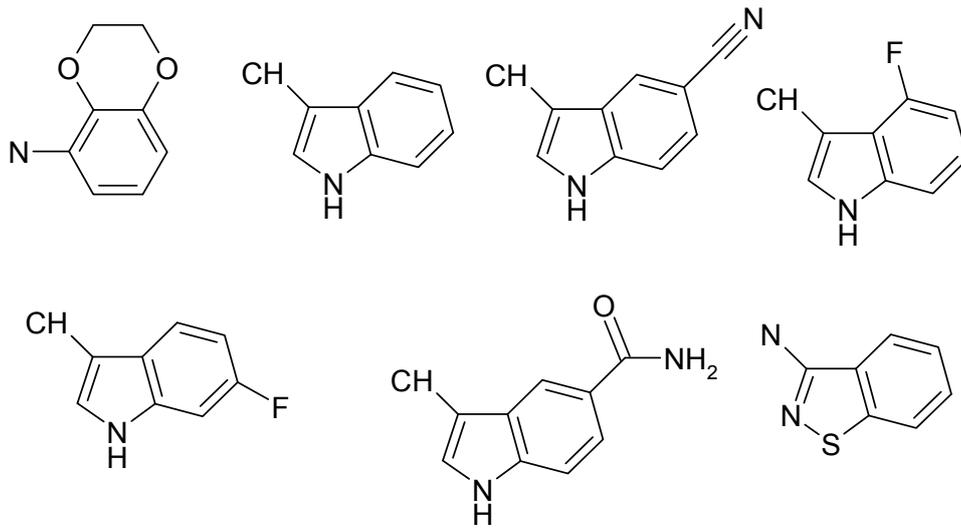
o un resto de la fórmula



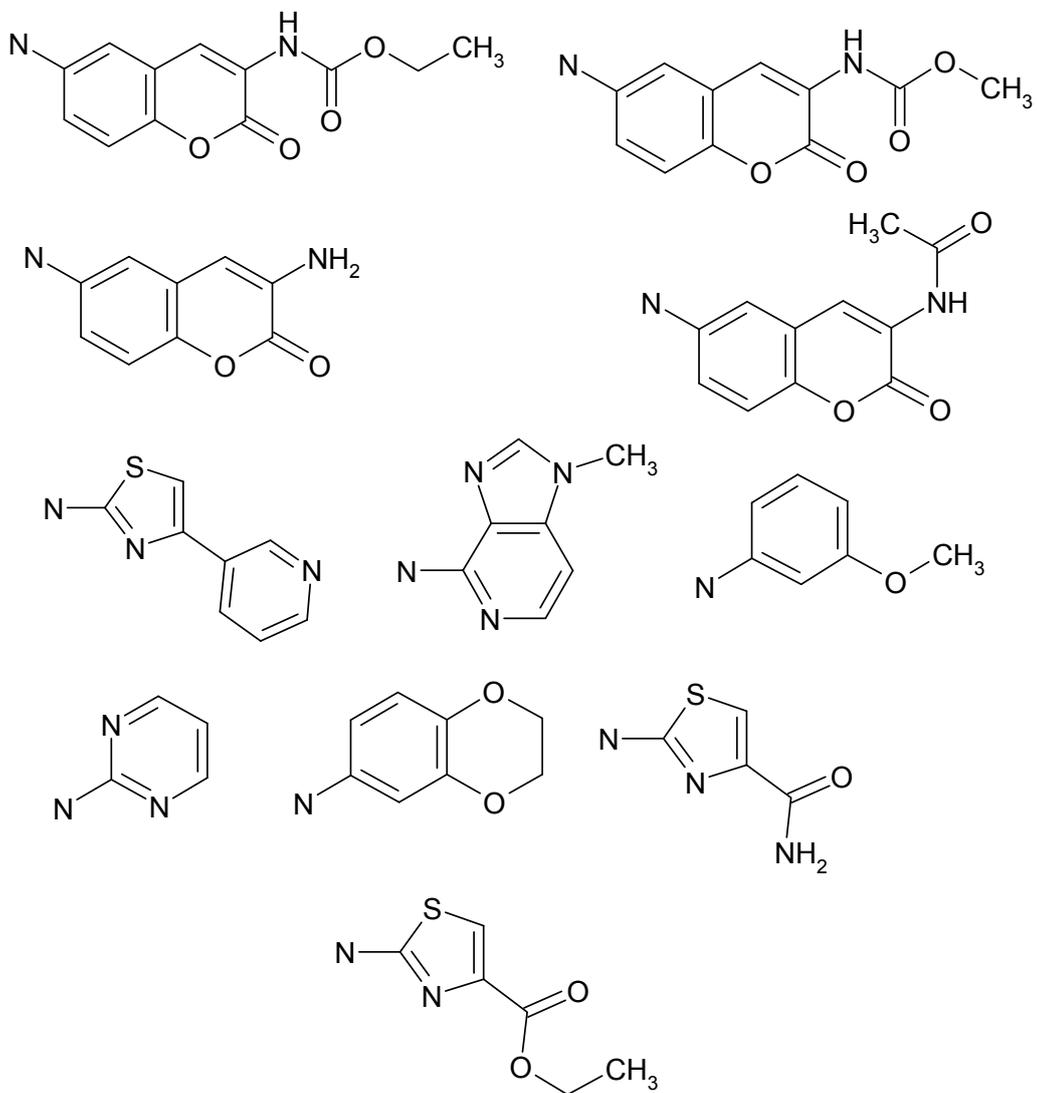
Con especial preferencia, en los compuestos de la fórmula I ϵ , el grupo Y-Z representa un resto de las fórmulas



15

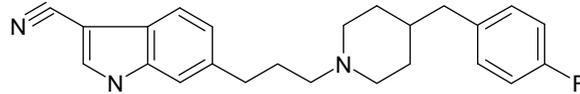


o un resto de las fórmulas



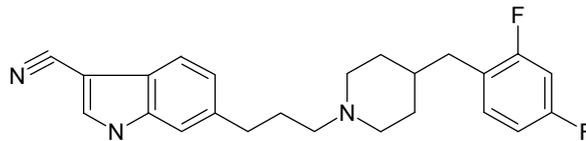
En una forma de realización especialmente preferida de la presente invención, los compuestos de la fórmula la se escogen de entre

a)



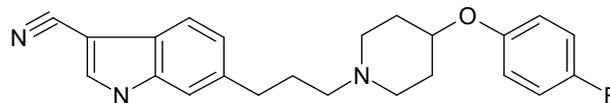
5 6-(3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo;

b)



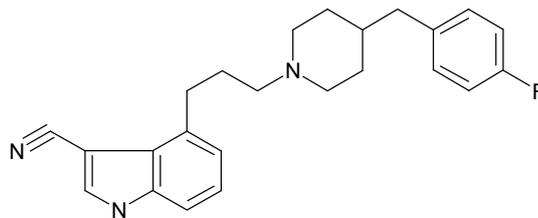
6-(3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo;

10 c)



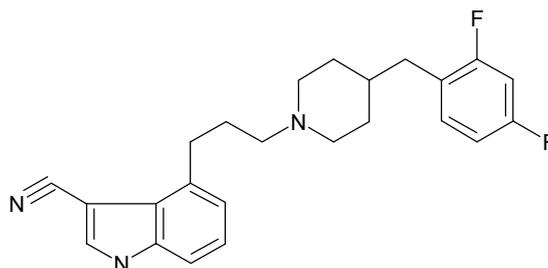
6-(3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo;

d)



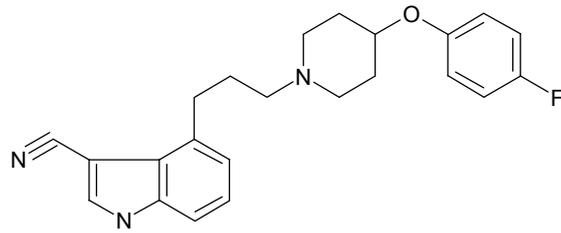
15 4-(3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo;

e)



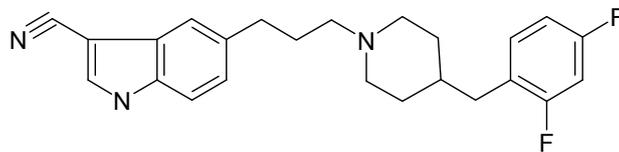
4-(3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo;

f)



4-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

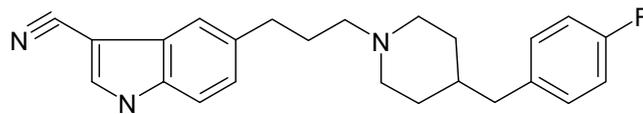
g)



5

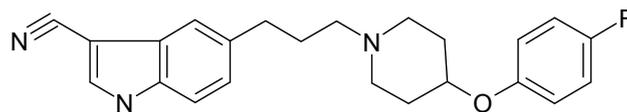
5-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

h)



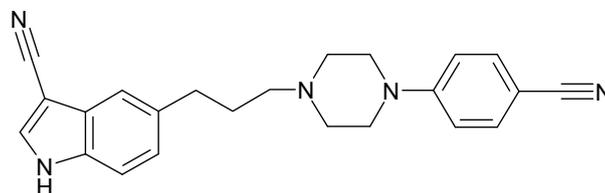
5-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

10 i)



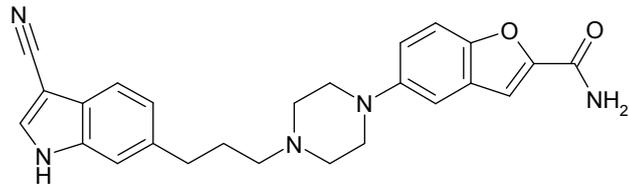
5-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

j)



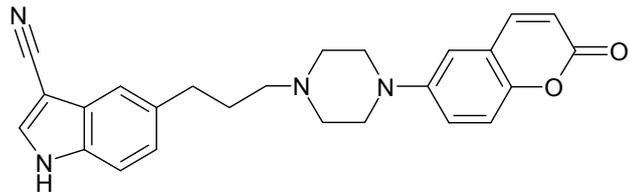
15 5-{3-[4-(4-cianofenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

k)



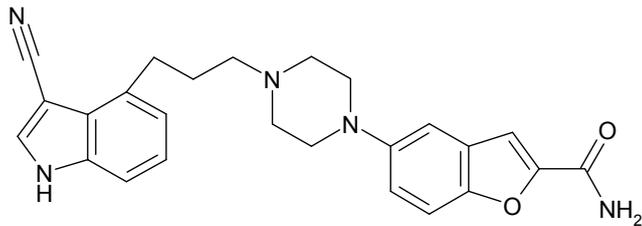
amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

l)



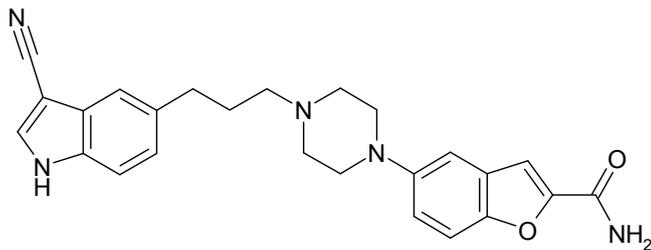
5 5-{3-[4-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

m)



amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-4-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

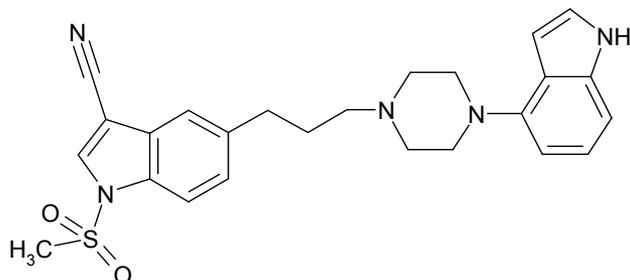
n)



10

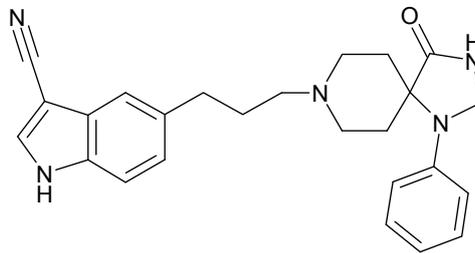
amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

o)



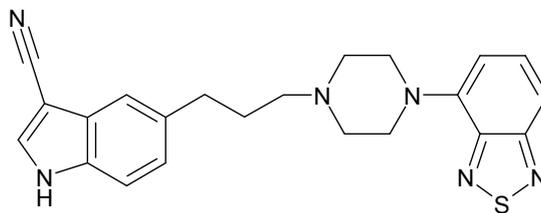
5-{3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacin-1-il]-propil}-1-metansulfonil-1H-indol-3-carbonitrilo

p)



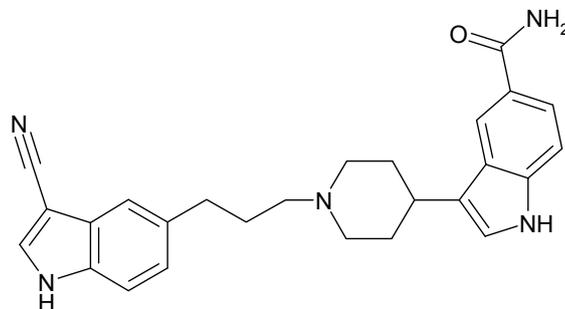
5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

5 q)



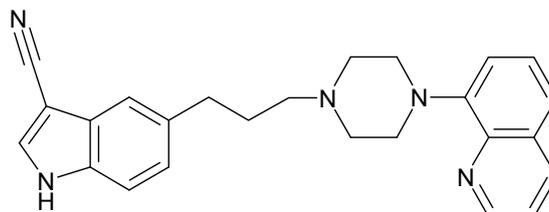
5-[3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-piperacin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

r)



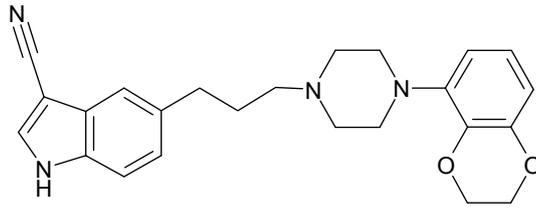
10 amida del ácido 3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico

s)



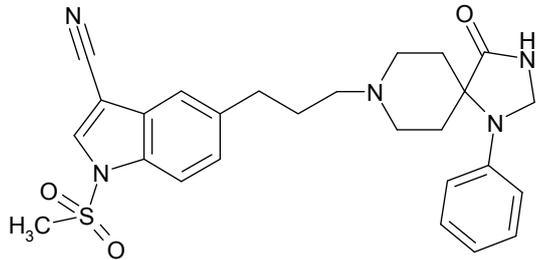
5-[3-(4-quinolin-8-il)-piperacin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

t)



5-[3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperacin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

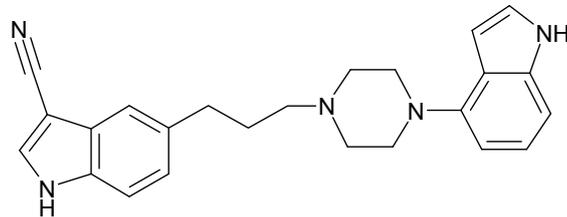
u)



5

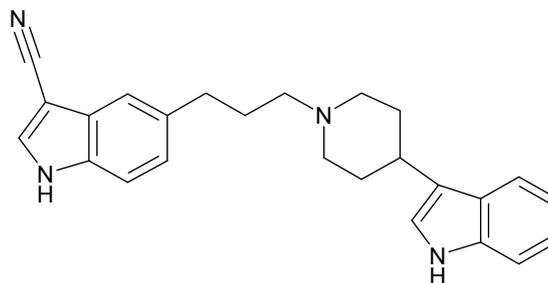
1-metansulfonil-5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

v)



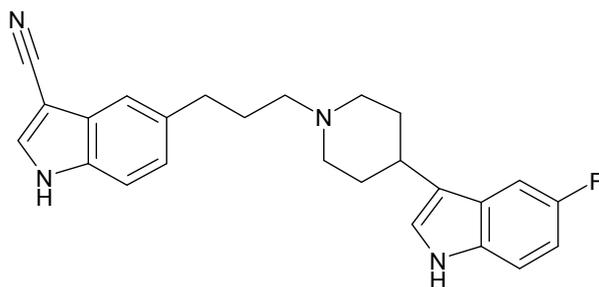
5-[3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

10 w)



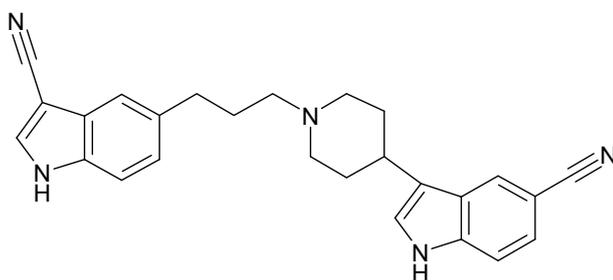
5-[3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo

x)



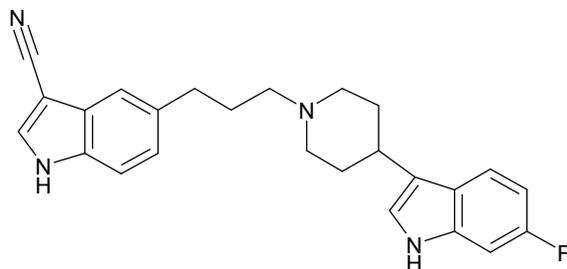
5-{3-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

y)



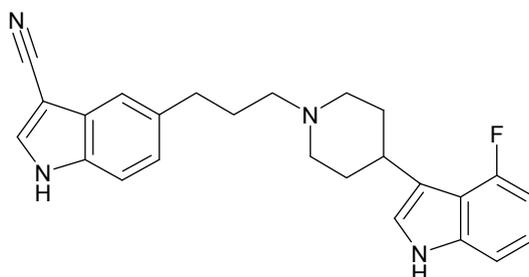
5 3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-yl)-propil]-piperidin-4-yl}-1H-indol-5-carbonitrilo

z)



5-{3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

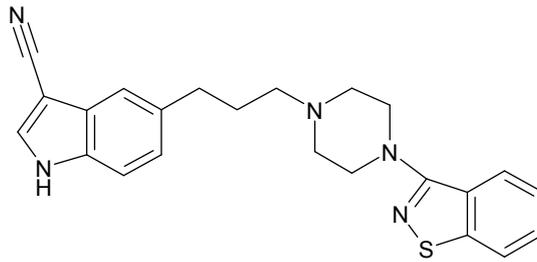
aa)



10

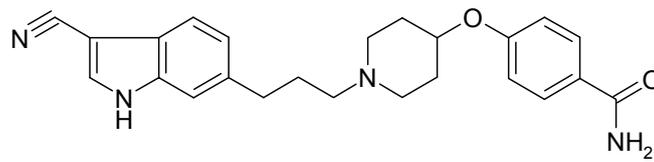
5-{3-[4-(4-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

bb)



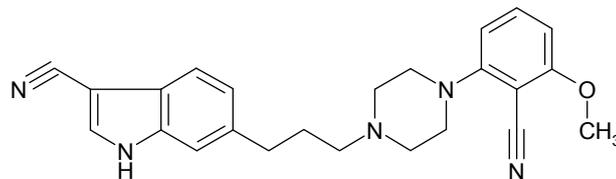
5-{3-[4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

cc)



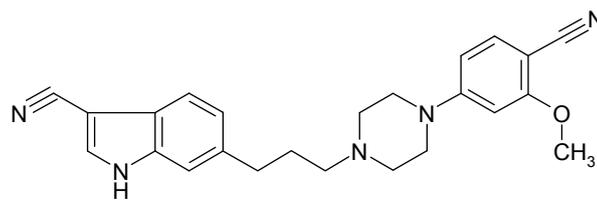
5 4-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperidin-4-iloxi}-benzamida

dd)



6-{3-[4-(2-ciano-3-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

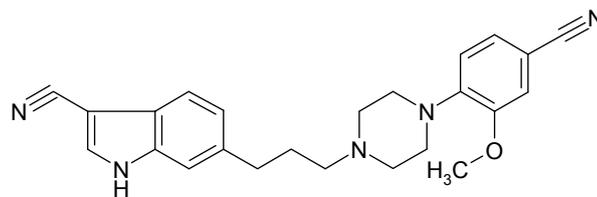
ee)



10

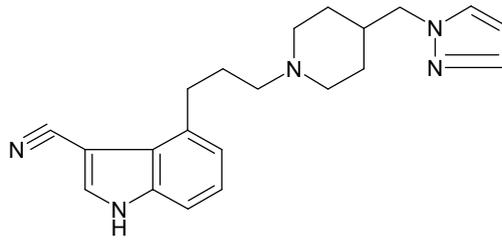
6-{3-[4-(4-ciano-3-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

ff)



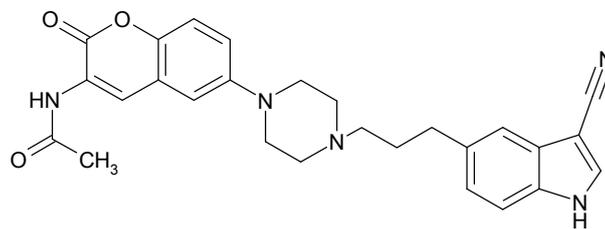
6-{3-[4-(4-ciano-2-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

15 gg)



4-{3-(4-pirazol-1-ilmetil-1-piperidil)-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

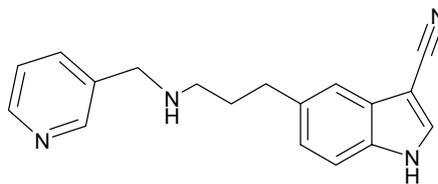
hh)



5

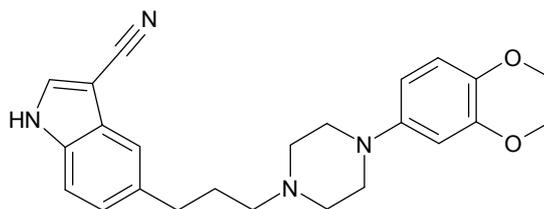
N-(6-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-2-oxo-2H-cromen-3-il)-acetamida

ii)



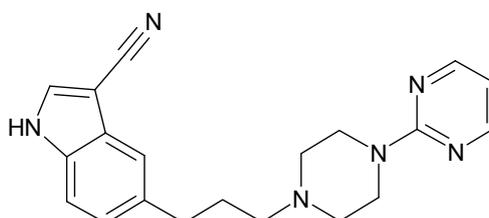
5-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

10 jj)



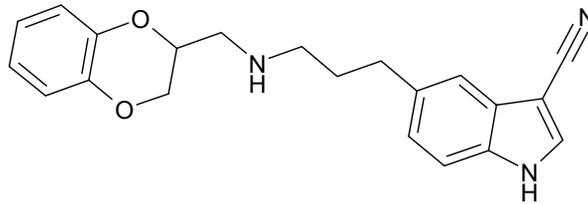
5-{3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

kk)



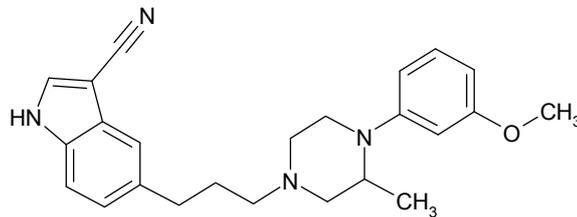
5-{3-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

ll)



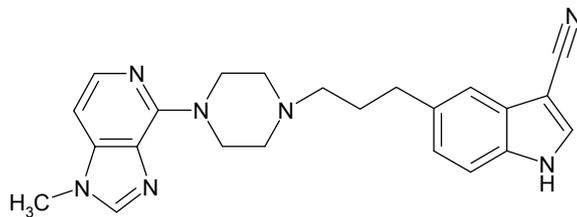
5-{3-[(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

5 mm)



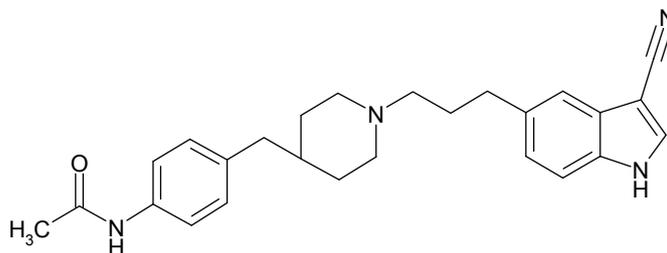
5-{3-[4-(3-metoxifenil)-3-metil-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

nn)



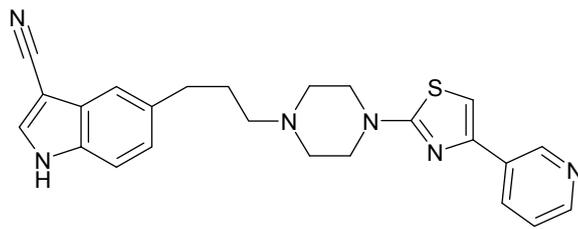
10 5-{3-[4-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

oo)



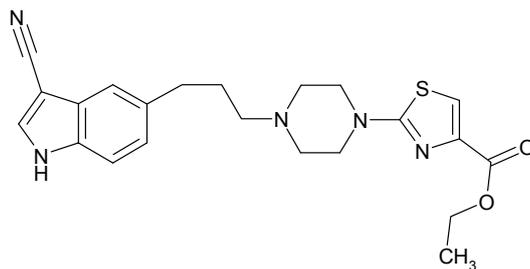
N-(4-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-acetamida

pp)



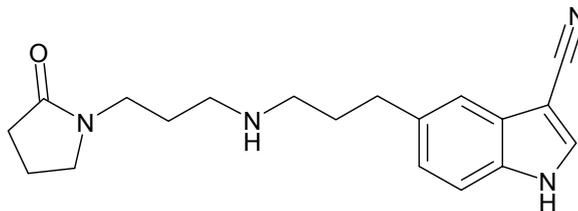
5-{3-[4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

qq)



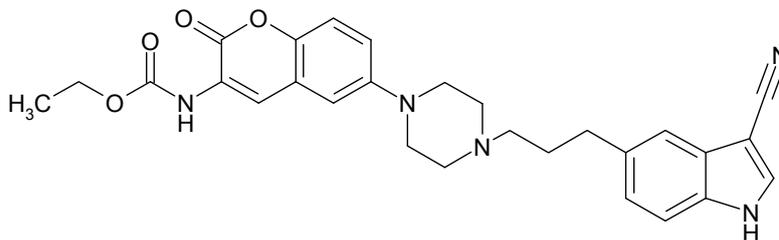
5 2-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-tiazol-4-carboxilato de etilo

rr)



5-{3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

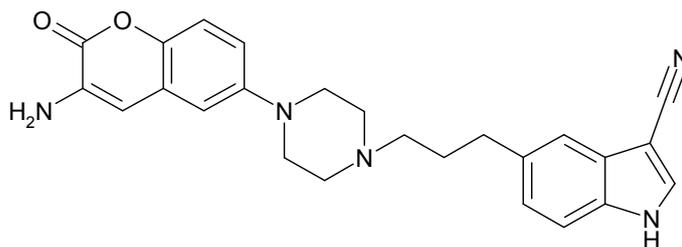
ss)



10

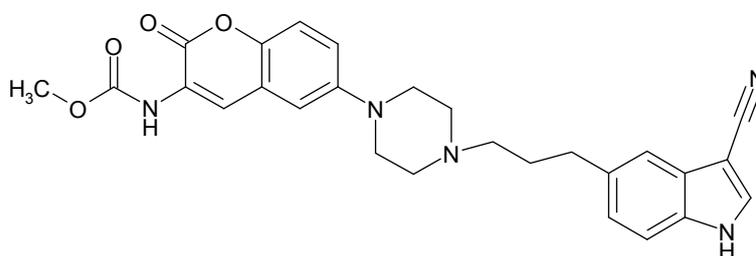
(6-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-2-oxo-2H-cromen-3-il)-carbamato de etilo

tt)



5-{3-[4-(3-amino-2-oxo-2H-cromen-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo

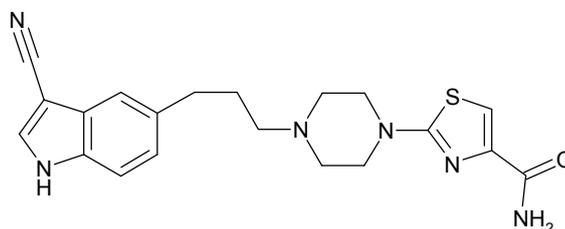
uu)



5

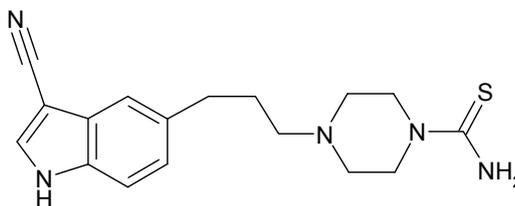
(6-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-2-oxo-2H-cromen-3-il)-carbamato de etilo

vv)



amida del ácido 2-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-tiazol-4-carboxílico

10 ww)



amida del ácido 4-{3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-tiocarboxílico

así como sus sales y solvatos, preferentemente sus sales y solvatos compatibles fisiológicamente y, en especial, sus sales compatibles fisiológicamente.

15 Los compuestos según la invención pueden presentar, dependiendo de la elección de los sustituyentes y restos descritos anteriormente, uno o varios centros quirales, en especial uno o varios átomos de carbono quirales. Cuando un compuesto según la invención de composición definida presenta uno o más centros quirales, este compuesto de composición definida puede presentar diferentes estereoisómeros. Son objeto de la presente invención todos esos estereoisómeros posibles de los compuestos según la invención, que pueden presentarse tanto en forma de

5 compuestos estereoquímicos unitarios por separado, como también en forma de mezclas de dos o más compuestos estereoquímicos unitarios. En caso de mezclas de dos o más estereoisómeros, los estereoisómeros individuales pueden aparecer en proporciones distintas o iguales. En el caso de mezclas de dos estereoisómeros que se presentan en la misma proporción y que muestran un comportamiento óptico opuesto, se habla de mezclas racémicas. Las mezclas racémicas de compuestos de la fórmula I son igualmente objeto de la presente invención.

10 Por lo demás, los compuestos de la fórmula I y las sustancias de partida para su preparación se elaboran por medio de métodos conocidos, como los que se describen en la bibliografía especializada (p.ej., en obras de consulta tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, editorial Georg-Thieme, Stuttgart), en condiciones de reacción conocidas y adecuadas para estas transformaciones. Para ello también se puede hacer uso de las variantes conocidas, que en este documento no se mencionan más en profundidad.

Si así se desea, las sustancias de partida, p.ej. los compuestos de la fórmula II y/o III, pueden elaborarse in situ, de forma que no sea necesario aislarlas de la mezcla de la reacción, sino que puedan transformarse inmediatamente en los compuestos de la fórmula I.

15 El compuesto de la fórmula I se puede obtener preferentemente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con bencilpiperidina, fenoxipiperidina o derivados de los mismos, en especial 4-(4-fluorobencil)-piperidina, 4-(2,4-difluorobencil)-piperidina o 4-(4-fluorofenoxi)-piperidina.

20 Los compuestos de partida de la fórmula II son por lo general nuevos. Sin embargo, se pueden elaborar a partir de métodos conocidos. Los compuestos de partida de la fórmula III son o bien nuevos o conocidos a partir de la bibliografía o comerciales. En cualquier caso, también se pueden elaborar a partir de métodos conocidos.

En los compuestos de la fórmula II, L^1 corresponde preferentemente a Cl, Br, I, OH, un grupo OH reactivo modificado, en especial un grupo OH reactivo esterificado, así como a un grupo alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferentemente metilsulfoniloxi) o un grupo arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi), o un grupo diazonio.

25 En los compuestos de la fórmula III, L^2 corresponde preferentemente a H o a un grupo que active la función amina, por ejemplo un ion metálico. Iones metálicos adecuados son en especial los iones de metales alcalinos, los iones de metales alcalinotérreos o los iones de aluminio. Los iones metálicos son preferentemente iones de metales alcalinos, en especial Li, Na o K. En caso de iones metálicos polivalentes, generalmente se forma un complejo a partir del ion metálico y dos o más compuestos de fórmula III, donde generalmente el complejo contiene estequiométricamente 30 tantos compuestos de fórmula III como representa la valencia del ion metálico.

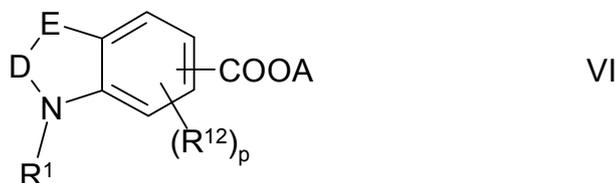
35 La reacción de los compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III se realiza generalmente en un disolvente inerte, preferentemente, en presencia de un producto antiácido. Se consideran productos antiácidos todas las bases habituales de la química sintética orgánica, tanto inorgánicas como orgánicas, preferentemente las bases orgánicas. Ejemplos de bases orgánicas adecuadas son la trietilamina, diisopropilamina (DIPEA), dimetilanimina, piridina o la quinoleína. También puede ser conveniente añadir una base inorgánica como, por ejemplo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio.

40 El tiempo de reacción se sitúa, dependiendo de las condiciones empleadas, entre unos minutos y 14 días; y la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 180° , normalmente entre -20° y 140° , preferentemente entre -10° y 130° y en especial entre aproximadamente 0° y en torno a 120° . En muchos casos es conveniente transformar un compuesto de partida de fórmula II con un compuesto de partida de fórmula III a, comparativamente, elevadas temperaturas, por ejemplo a una temperatura en el rango de 70° a 130° , preferentemente de 80° a 120° y, en especial, de 90° a 110° , por ejemplo a aproximadamente 100° . Al realizar la conversión dentro de este rango de 45 temperaturas, en muchos casos conviene emplear una base orgánica, como trietilamina o diisopropilamina, o preferentemente una base inorgánica, como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, y, en especial, hidrogenocarbonato de sodio.

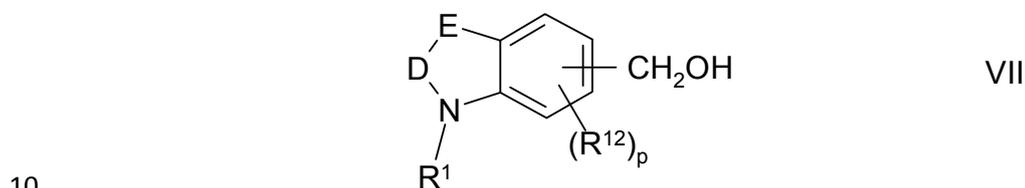
50 Como disolvente inerte pueden utilizarse, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometiléter o etilenglicolmonooxiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglicol); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfocarbonos; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; compuestos

nitrados como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo, agua o mezclas de los disolventes mencionados.

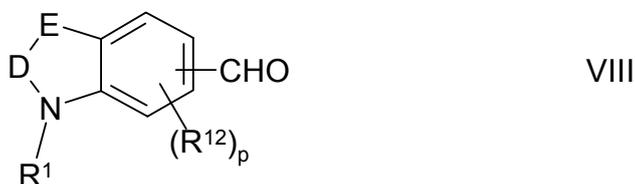
- 5 Los compuestos de partida de la fórmula II, en especial aquellos en los que X representa $(\text{CHR}^7)_3$ y preferentemente un resto de propileno, es decir, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, se pueden elaborar de forma ventajosa en una secuencia de síntesis de varias etapas que parte de un compuesto de la fórmula VI



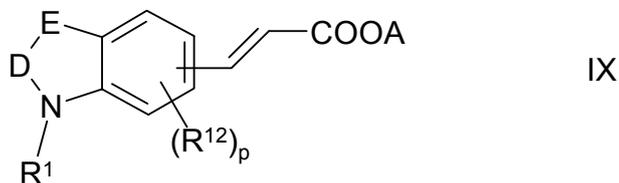
En un primer paso el grupo éster COOA del compuesto de la fórmula VI se reduce a un grupo hidroximetilo $\text{CH}_2\text{-OH}$, por ejemplo con hidruros, preferentemente hidruros complejos, como hidruro de litio y aluminio. De esta forma se obtiene un derivado de hidroximetilo de la fórmula VII,



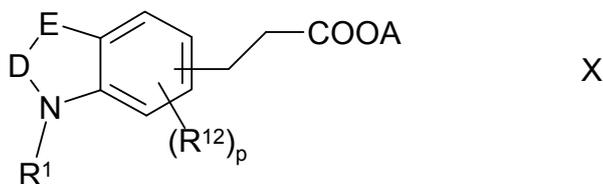
el cual, en un segundo paso con un oxidante, como por ejemplo pirolusita (MnO_2), se puede convertir en un derivado de aldehído de la fórmula VIII



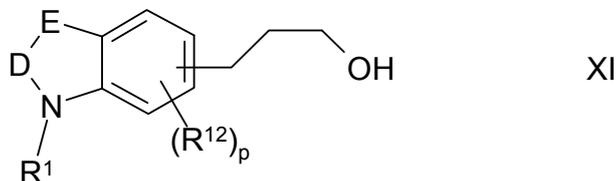
- 15 El derivado de aldehído de la fórmula VIII se puede condensar en un tercer paso de reacción con un derivado de ácido acético $\text{CH}_3\text{-COOA}$, preferentemente acetato de etilo y, en especial, acetato de metilo (condensación aldólica). La condensación se realizará preferentemente en condiciones básicas, por ejemplo con alcoholatos como metanolato de sodio o etanolato de sodio como base. En este tercer paso se obtiene un derivado de acrilato de la fórmula IX,



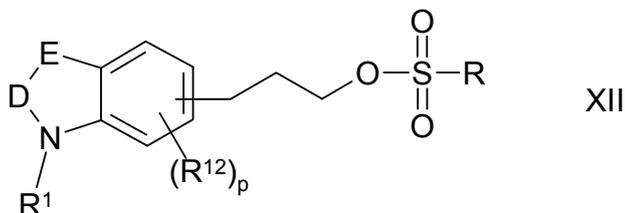
- 20 el cual, en un cuarto paso, se puede hidrogenar para obtener un compuesto de la fórmula X



por ejemplo en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del grupo del platino, como por ejemplo paladio/carbono. A continuación, el compuesto de la fórmula X se puede reducir, en un quinto paso, para obtener un derivado de alcohol de la fórmula XI

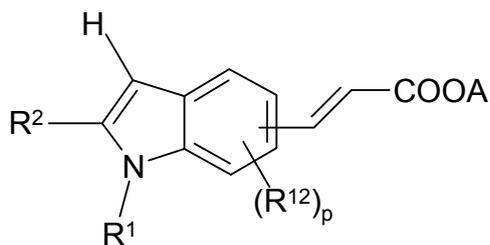


- 5 Como reductor para este paso se utilizan, por ejemplo, hidruro de metal o hidruro de boro y, en especial, hidruros complejos, como hidruro de litio y aluminio, y los denominados hidruros complejos desactivados, como $\text{LiAl}(\text{OR})_x\text{H}_{4-x}$, donde X representa 1, 2 o 3 y R, el resto de alquilo con 1 a de carbonos. Un hidruro complejo desactivado adecuado para esta reducción se comercializa con el nombre de Vitride. La utilización del denominado hidruro complejo desactivado es especialmente ventajosa cuando se quiera obtener una reducción selectiva del grupo COOA del compuesto X para obtener un grupo alcohol según la fórmula XI en presencia de otros grupos, como por ejemplo el grupo nitrilo, que se pueden reducir con los hidruros convencionales, como el hidruro de litio y aluminio. El compuesto XI es un ejemplo de compuesto de la fórmula II, en el que X representa $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y L^1 representa H. Preferentemente se convierte un compuesto de la fórmula XI en un compuesto de la fórmula XII,
- 10



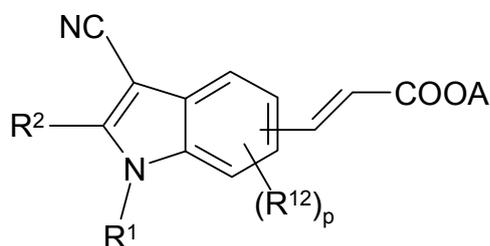
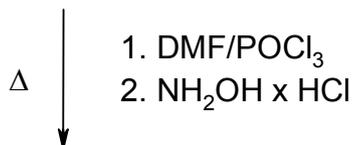
- 15 donde el grupo OH reactivo se esterifica, por ejemplo mediante la transformación con cloruro de alquil- o arilsulfonilo, preferentemente en presencia de una base, como por ejemplo alquilaminas y en especial trietilamina o diisopropilamina. A continuación, los compuestos de la fórmula XI o preferentemente de la fórmula XII se transforman con un compuesto de fórmula III, donde L^2 preferentemente representa H, en un compuesto de la fórmula Ia, preferentemente en presencia de una base, como por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos y, en especial, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos.
- 20

- Para la preparación de compuestos de la fórmula Ia, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representan CN, es ventajoso partir de compuestos de la fórmula VI, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representan H, y convertir primero estos, como se ha explicado anteriormente, en compuestos de las fórmulas VII, VII VIII y IX, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representan H. Entonces, la transformación de R^2 y/o R^4 de H en CN se realiza preferentemente dejando reaccionar dimetilformamida con cloruro de fosforilo en primer lugar, añadiendo un compuesto de la fórmula IX, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representa H y, en especial, un compuesto de la fórmula IXa, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representa H, dejando reaccionar la mezcla de reacción preferentemente a una temperatura de entre 50 y 150 °C y, en especial, de entre 80 y 130 °C, preferentemente durante un periodo de tiempo que oscile entre diez minutos y dos horas y, en especial, de 30 a 90 minutos. A continuación, se transforma la mezcla de la reacción con cloruro de hidroxilamonio (=hidrocloruro de hidroxilamino). La conversión con cloruro de hidroxilamonio se realiza preferentemente dentro de los rangos de temperatura anteriormente explicados y durante un espacio de tiempo que oscila entre 2 y 60 minutos y, en especial, entre 5 y 30 minutos. En el tratamiento preferentemente se hidroliza la mezcla de la reacción y se aísla, según los métodos convencionales conocidos por los especialistas, el compuesto de la fórmula IX, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 y/o R^4 representan CN o, si se ha empleado un compuesto de la fórmula IXa, el compuesto de fórmula IXb, donde D-E representa $\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^4$ y R^2 representa H y R^4 , CN.
- 25
- 30
- 35



IXa

(compuesto IX con
D-E = R²C=CR⁴; R⁴ = H)



IXb

(compuesto IX con
D-E = R²C=CR⁴; R⁴ = CN)

El procedimiento anterior es adecuado en especial para la conversión de compuestos de la fórmula IX, donde D-E representa R²C=CR⁴ y R² y R⁴ representan H, en compuestos de la fórmula IX, donde D-E representa a R²C=CR⁴, R², H y R⁴ representa CN.

- 5 Una base de la fórmula la con un ácido puede convertirse en la sal de adición ácida correspondiente, por ejemplo, mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, como el etanol, y mediante evaporación posterior. Para esta transformación se utilizan sobre todo ácidos que ofrecen sales fisiológicamente compatibles. De esta manera pueden utilizarse ácidos inorgánicos, como ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, así como ácidos orgánicos, en especial ácidos carboxílicos, sulfónicos y sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono o polibásicos, como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico o ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalimnosulfónicos y naftalindisulfónicos, ácido laurilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente no compatibles, como por ejemplo los picratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula la.

- Los compuestos según la invención se pueden emplear como medicamentos, agentes de diagnóstico y/o cosméticos, o bien junto con uno o varios de los compuestos según la invención, distintos principios activos y/o excipientes en medicamentos, agentes de diagnóstico y/o cosméticos. Normalmente los compuestos según la invención se utilizan en forma de formulaciones farmacéuticas, de diagnóstico y/o cosméticas. El especialista conoce tales formulaciones y procedimientos para su producción.

- Ejemplos de tales formulaciones son suspensiones, emulsiones, disolventes, liposomas, sales, pastas, polímeros biodegradables, nanopartículas, comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, comprimidos con cubierta pelicular, cápsulas, píldoras, granulados, polvos, aerosoles, gotas o sprays, que contengan al menos un compuesto según la invención.

Los compuestos según la invención o formulaciones que contengan al menos un compuesto según la invención se pueden administrar a personas y animales, por ejemplo de forma local o sistémica y, en especial por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, nasal, bucal y/o iontoforética.

- Objeto de la presente invención es igualmente el empleo de los compuestos de la fórmula la y/o de sus sales fisiológicamente compatibles para la producción de preparaciones farmacéuticas, en particular por vías no químicas.

Para ello pueden mezclarse con al menos un excipiente o vehículo sólido, líquido y/o semilíquido y, si fuera necesario, combinarse con uno o varios principios activos diferentes en una forma de dosificación adecuada.

Son objeto de la presente invención asimismo las preparaciones farmacéuticas que contengan al menos un compuesto de la fórmula la y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

5 Estas preparaciones pueden utilizarse en forma de medicamentos en medicina humana o veterinaria. Como vehículos pueden utilizarse sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (p.ej. oral), parenteral o tópica, o para la administración en forma de aerosol de inhalación, que no reaccionen con los nuevos compuestos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, carbohidratos, como la lactosa o el almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina.
 10 Para la administración oral pueden servir en especial los comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, jugos o gotas, para la administración rectal pueden emplearse supositorios, para la administración parenteral se pueden utilizar soluciones, de preferencia oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, para la administración tópica se pueden usar ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden someterse a liofilización y el producto liofilizado obtenido puede emplearse para la
 15 producción de preparaciones inyectables. Las preparaciones mencionadas pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes tensioactivos, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, colorantes, aromatizantes y/o varios principios activos distintos, por ejemplo, una o varias vitaminas.

20 Para la administración por inhalación pueden utilizarse aerosoles que contengan el principio activo en solución o suspensión en un gas propelente o una mezcla de gases propelentes (por ejemplo, CO₂ o hidrocarburos clorofluorados). A tal fin resulta conveniente utilizar el principio activo en forma micronizada, estando presentes uno o varios disolventes adicionales fisiológicamente compatibles, por ejemplo el etanol. Las soluciones de inhalación pueden administrarse con la ayuda de inhaladores convencionales.

25 Por lo tanto, es objeto de la presente invención un procedimiento para la producción de preparaciones farmacéuticas que se caracteriza por que se mezcla un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o uno de sus solvatos, con al menos un excipiente o vehículo sólido, líquido y o semilíquido en una forma de dosificación adecuada.

30 El compuesto de la fórmula la y/o sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear a modo de antagonistas de los aminoácidos excitatorios en el tratamiento de enfermedades, en especial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluidas las enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o Huntington, isquemias cerebrales, infartos o psicosis.

35 Por lo tanto, es objeto del presente compuesto la utilización de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento que sirvan como profilaxis y/o tratamiento de esquizofrenia, depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, angustia, deficiencias de aprendizaje y de memoria, enfermedades neurodegenerativas y otras deficiencias cognitivas, así como la dependencia de la nicotina y el dolor.

40 En general, los compuestos según la presente invención pueden administrarse de forma análoga a otros compuestos conocidos con un perfil de eficacia similar, como por ejemplo ifenprodil, preferentemente en dosis de entre 0,05 y 500 mg, y especialmente de entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se sitúa preferiblemente entre 0,01 y 2 mg/kg de peso corporal. No obstante, la dosis específica para cada paciente depende de factores muy diversos, como por ejemplo, la eficacia del compuesto especial utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud en general, el sexo, la alimentación, el momento y la vía de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad que se trata con esta terapia. Se
 45 prefiere la administración parenteral. Se prefiere especialmente la administración oral.

Los compuestos según la invención presentan un perfil de eficacia ventajoso a la vez que su producción es comparativamente más sencilla. Así pues, los compuestos según la invención presentan en los ensayos de enlace con los receptores, incluso en concentraciones nanomolares, una afinidad con los sitios de unión del ifenprodil del receptor NMDA. Preferentemente los compuestos según la invención destacan además como antagonistas de la
 50 poliamina con enlace selectivo preferente al receptor NR2B del tipo receptor NMDA por un alargamiento nulo o muy leve del segmento QT en el electrocardiograma.

Los compuestos de la fórmula la y sus profármacos, derivados, solvatos, estereoisómeros y sales de uso farmacéutico son apropiados preferentemente para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, como estados de tensión, depresiones, estados de angustia, esquizofrenia, perturbaciones del tracto
 55 gastrointestinal, náuseas, discinesias tardías, parkinson y/o psicosis y de los efectos secundarios en el tratamiento

de la hipertensión (por ejemplo, con α - metildopa). Además, los compuestos encuentran aplicación de manera ventajosa en endocrinología y ginecología, por ejemplo como terapia de la acromegalia, el hipogonadismo, la amenorrea secundaria, el síndrome premenstrual, la lactancia puerperal no deseada, además de como profilaxis y terapia de trastornos cerebrales (p.ej. la migraña), en especial en geriatría de forma análoga a ciertos alcaloides del ergot.

Con total preferencia se pueden emplear preferentemente los compuestos según la invención también como fármacos para tratar las repercusiones de un acontecimiento de infarto cerebral (apoplexia cerebri), así como la apoplejía y la isquemia cerebral y para tratar los traumatismos cerebrales y medulares.

En especial, los compuestos según la invención son apropiados como principios activos de medicamentos como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, neurolépticos, antihipertónicos y/o para influir positivamente en los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC), trastornos del sueño, discinesias tardías, trastornos de aprendizaje, trastornos de memoria asociados a la edad, trastornos alimentarios como la bulimia y/o disfunciones sexuales.

Para ello las sustancias según la invención para las indicaciones/áreas de aplicación mencionadas anteriormente, preferentemente para las indicaciones/áreas de aplicación mencionadas en los dos párrafos anteriores, se administran por lo general de forma análoga a los preparados conocidos que se encuentran en el mercado (p.ej. citalopram y fluoxetine), preferentemente en dosis de entre aproximadamente 0,2 y 500 mg, en especial de entre 0,2 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se sitúa preferiblemente entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal. Las dosis bajas se sitúan entre aproximadamente 0,2 y 500 mg, en especial entre 0,2 y 50 mg por unidad de dosificación. Las dosis bajas (aproximadamente 0,2 a 1 mg por unidad de dosificación; aproximadamente 0,001 a 0,005 mg/kg de peso corporal) son convenientes, en especial, para su utilización a modo de productos contra la migraña; para las indicaciones convencionales se prefieren dosis de entre 10 y 50 mg por unidad de dosificación. No obstante, la dosis específica para cada paciente determinado depende de factores muy diversos, como por ejemplo, la eficacia del compuesto especial utilizado, la edad, el peso corporal, el estado de salud en general, el sexo, la alimentación, el momento y la vía de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad que se trata con la terapia. Para las indicaciones mencionadas anteriormente se prefiere la administración oral.

Todas las temperaturas indicadas anteriormente y a continuación en el presente documento se indican en °C. En los siguientes ejemplos se entenderá por «procedimiento habitual» lo siguiente: en caso necesario se añade agua, se fija, en caso necesario, un valor de pH entre 2 y 10 dependiendo de la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica, por ejemplo, mediante sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía, p.ej. en gel de sílice, y/o mediante cristalización.

Ejemplo 1:

Preparación de 4-{3-[4-(fluorobencil)-piperidin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo (= EMD 432517)

1.1. Etapa a: preparación de 4-hidroximetilindol (2) Una suspensión de LiAlH_4 en 100 ml de tetrahydrofurano se añade en atmósfera de gas protector (N_2) a una solución de 25 g de 4-indolcarboxilato de metilo (1) en 200 ml de tetrahydrofurano, de forma que la temperatura de la mezcla de la reacción no exceda de 40 °C. Tras terminar la adición se agita la mezcla de la reacción unas dos horas a temperatura ambiente (25 °C), hasta que el 4-indolcarboxilato de metilo se haya transformado completamente. A continuación, se hidroliza la mezcla de la reacción añadiendo agua enfriada con hielo (aproximadamente 100 ml) y se filtra el hidrolizado sobre un lecho de Kieselgur. Tras eliminar por destilación el tetrahydrofurano, la fase acuosa obtenida se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación. Se obtienen 16,0 g (76% del valor teórico) de un residuo cristalino ligeramente beige de 4-hidroximetilindol (2).

1.2. Etapa b: preparación de 4-formilindol (3) Una solución de 74 g de 4-hidroximetilindol (2) en 3 litros de diclorometano se añade lentamente bajo agitación a pirolusita (MnO_2) y, a continuación, se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Después se filtra la mezcla de la reacción sobre Kieselgur y el filtrado se concentra por evaporación. Se mezcla el residuo cristalino obtenido con ciclohexano y se filtra al vacío. Tras secar se obtienen 63 g (86% del teórico) de 4-formilindol (3) cristalino.

1.3. Etapa c: preparación de 3-(1H-indol-4-il)-acrilato de metilo (4) A 300 ml de tetrahydrofurano se añaden, bajo agitación a 5 °C con gas protector (N_2), 48 g de metanolato de sodio, se refrigera la suspensión a 0 °C, se añaden 70 ml de acetato de metilo gota a gota a una temperatura de 0 a 3 °C y se agita 45 minutos más a esta temperatura. A continuación se añade bajo agitación una solución de 43 g de 4-formilindol (3) en 300 ml de tetrahydrofurano, sin que la temperatura supere los 3 °C. Después se agita dos horas más a temperatura ambiente. En el tratamiento la mezcla de la reacción se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en acetato de metilo y se extrae con agua. La fase orgánica obtenida se seca, el solvente se evapora al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía.

tografía en gel de sílice. Se obtienen 35 g (59% del teórico) de un residuo cristalino ligeramente beige 3-(1H-Indol-4-il)-acrilato de metilo (**4**).

5 1.4. Etapa d: preparación de indolcarbonitrilo **5**. A 100 ml de dimetilformamida se añade gota a gota, refrigerando en baño de hielo, cloruro de fosforilo, de modo que la temperatura de la mezcla se sitúe entre los 20 y 30 °C. A continuación, se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 25 g de ácido 3-(1H-indol-4-il)-acrílico en 100 ml de dimetilformamida, de forma que la temperatura ascienda a 60 °C. Después se agita durante una hora a 125 °C. A continuación, se añade una solución templada de 17,2 g de cloruro de hidroxilamonio en 100 ml de dimetilformamida y se agita 15 minutos más a 120 °C. Se enfría la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se añade agua enfriada con hielo gota a gota bajo agitación, de forma que precipiten cristales de color beige. Se
10 agita durante dos horas más, se filtra y se seca el residuo cristalino durante la noche a 120 °C al vacío. Se obtienen 23,5 g (84 % del teórico) de un residuo cristalino ligeramente de color beige de indolcarbonitrilo **5**.

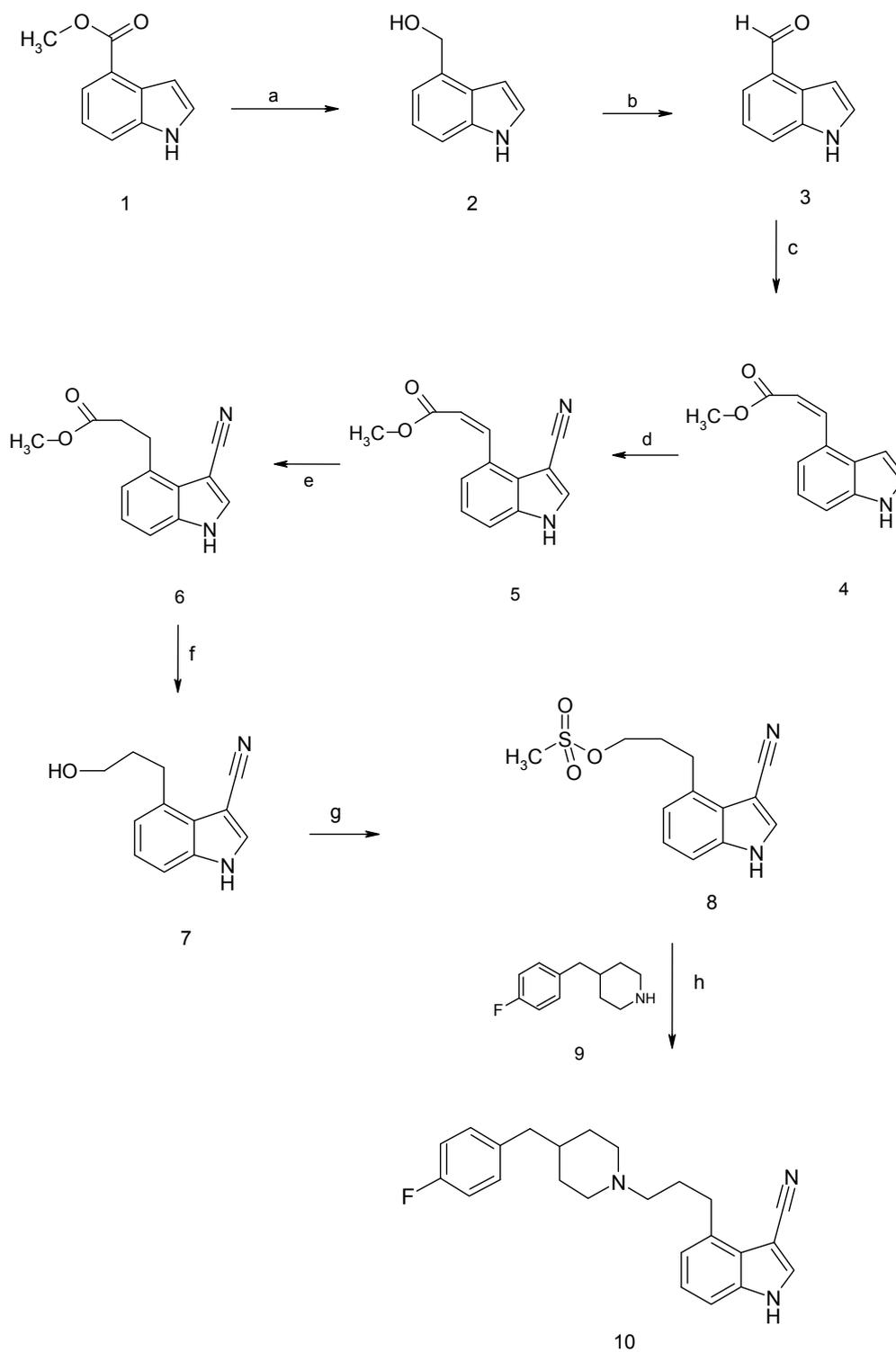
15 1.5. Etapa e: preparación del compuesto **6**. 5 g de indolcarbonitrilo **5** se disuelven en metanol con atmósfera de gas protector (N₂), se añade paladio sobre carbón activo (Pd/C) y se hidrogena con hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica hasta que se transforme completamente. En el tratamiento se filtra la mezcla de la reacción y se destila el solvente del filtrado al vacío. El residuo se incorpora en acetato de metilo y se extrae con agua. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra por evaporación. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo a modo de eluyente. Se obtienen 4,2 g (84% del teórico) de un residuo cristalino de color beige del compuesto **6**.

20 1.6. Etapa f: preparación del compuesto **7**. En atmósfera de gas protector se disuelven 18,2 g del compuesto **6** en 1000 ml de tetrahidrofurano y se enfría la solución a 0 °C. A continuación, se añade gota a gota una solución de 60 ml de Vitride en 60 ml de tolueno, de forma que la temperatura permanezca en el rango de 2 a 8 °C y se agita durante tres horas más a 5 °C. Durante la adición de Vitride puede que se forme un precipitado, el cual, no obstante, se suele disolver de nuevo durante la agitación posterior. El Vitride sobrante se hidroliza añadiendo 250 ml de agua, con lo que se puede formar un precipitado. Se añaden 200 ml más de agua y 300 ml de acetato de etilo y se deja
25 reposar durante la noche. A continuación, se filtra la mezcla de la reacción mediante Kieselgur, se desecha el residuo y se separan las fases del filtrado. Se elimina el solvente de la fase orgánica al vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo a modo de eluyente. Se obtienen 13,5 g (84% del teórico) de un residuo cristalino de color beige del compuesto **7**.

30 1.7. Etapa g: preparación del compuesto **8**. Una solución de 6 g del compuesto **7** en 80 ml de diclorometano y 80 ml de tetrahidrofurano se refrigera a 2 °C. Se añaden 2,3 ml de cloruro de ácido metansulfónico, se agita brevemente y, a continuación, a una temperatura de 2 a 5 °C, se añaden 5,3 ml de trietilamina. Después se agita 2 horas más a 2 °C. Posteriormente se vierte la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo, se extrae la fase acuosa y se elimina el disolvente de la fase orgánica al vacío. Se obtienen 7,6 g (91% del teórico) de un residuo cristalino ligeramente de color marrón del compuesto **8**.

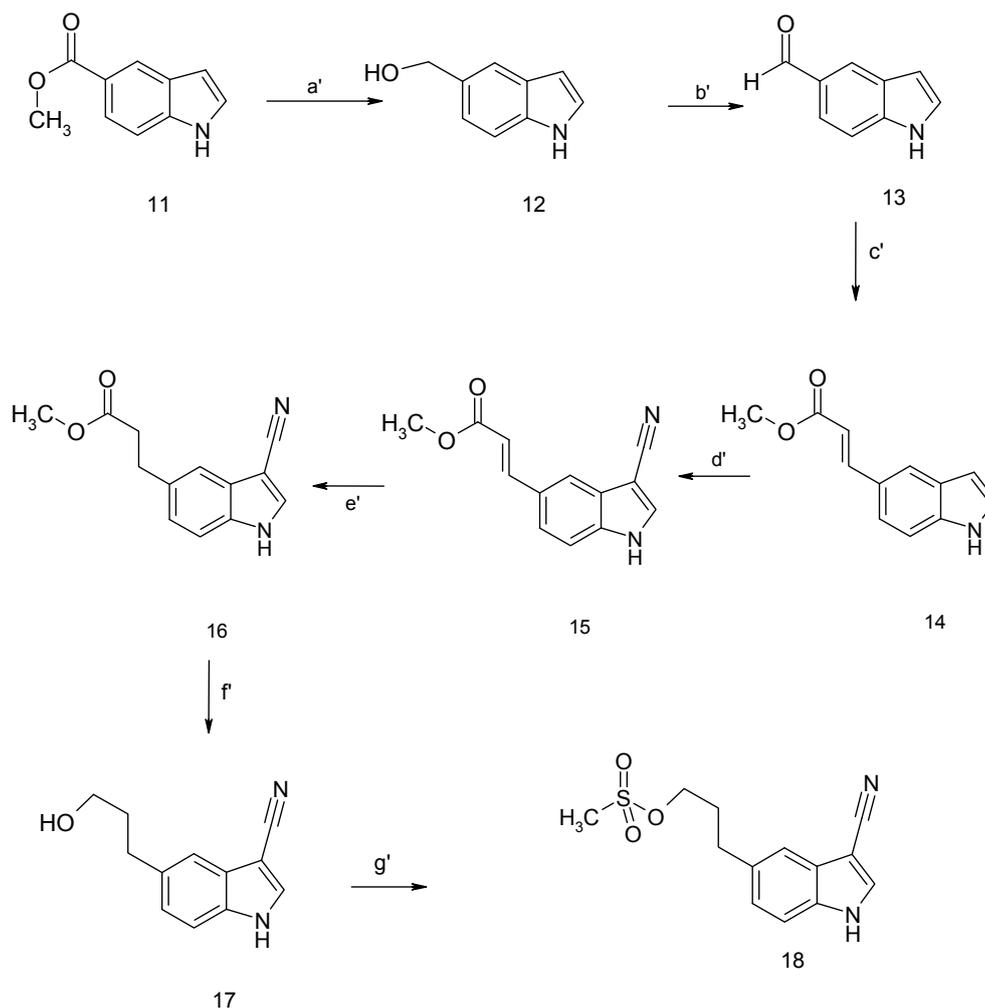
35 1.8. Etapa h: preparación del compuesto **10**. Una suspensión de 0,50 gramos del compuesto **8** en 10 ml de acetonitrilo se mezcla bajo agitación con 0,40 gramos de 4-(4-fluorobencil)-piperidina (**9**) y 0,42 gramos de hidrogenocarbonato sódico y se agita durante 24 horas a 100 °C. A continuación, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina el solvente al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, se disuelve en acetona y se mezcla con ácido clorhídrico disuelto en éter. El precipitado cristalino formado se separa por filtración y se seca. Se obtienen 230 mg (35% del teórico) del compuesto **10** (4-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de clorhidrato.
40

El siguiente esquema de fórmulas se refiere a la preparación de 4-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo conforme al ejemplo 1. Las letras minúsculas a a h sobre las flechas de reacción corresponden a las etapas de reacción a a h explicadas anteriormente.

**Ejemplo 2:**

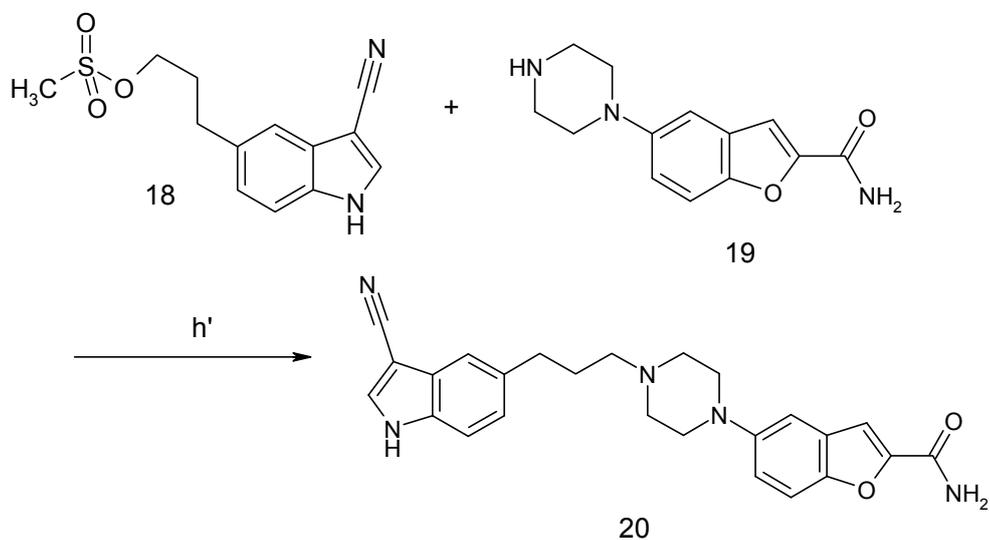
Etapas del procedimiento a' a g': preparación de compuesto **18**

- 5 De forma análoga a la secuencia de reacción llevada a cabo en el ejemplo 1 en las etapas de reacción "a" a "g", en las etapas de reacción "a" a "h" se obtuvo el compuesto **18** según el esquema de fórmulas que se muestra a continuación.



De forma análoga a la etapa h del procedimiento del ejemplo 1, se puede obtener el compuesto **20**, amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacín-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, conforme a las condiciones que se muestran a continuación, sustituyendo el compuesto **18** por el compuesto **19**:

5 Etapa h': preparación de compuesto **20**



Una suspensión de 1,00 gramos del compuesto **18** en 30 ml de acetonitrilo se mezcla bajo agitación con 0,90 g de la amida del ácido 5-piperacín-1-il-benzofuran-2-carboxílico (**19**) y 1,4 g de etildiisopropilamina (DIPEA) y se agita durante 18 horas a reflujo. A continuación, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añade metanol (20 ml) y se calienta durante tres horas más a reflujo. Después se elimina el solvente al vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice. El residuo obtenido se disuelve en acetona y se mezcla con ácido clorhídrico disuelto en éter. El precipitado cristalino formado se separa por filtración y se seca. Se obtienen 0,4 g (22% del teórico) del compuesto **20**, amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacín-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, en forma de clorhidrato.

Ejemplo 3:

10 De forma análoga a la de los procedimientos descritos en los ejemplos 1 o 2, se pueden obtener los siguientes compuestos:

5-{3-[4-(4-cianofenil)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**21**);

amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperacín-1-il}-benzofuran-2-carboxílico (**22**);

5-{3-[4-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**23**);

15 amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-4-il)-propil]-piperacín-1-il}-benzofuran-2-carboxílico (**24**);

5-{3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacín-1-il]-propil]-1-metansulfonil-1H-indol-3-carbonitrilo (**25**);

5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**26**);

5-[3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**27**);

amida del ácido 3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacín-4-il}-1H-indol-5-carboxílico (**28**);

20 5-{3-[4-(quinolin-8-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**29**);

5-{3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**30**);

1-metansulfonil-5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**31**);

5-{3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**32**);

5-{3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**33**);

25 5-{3-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**34**);

3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-il}-1H-indol-5-carbonitrilo (**35**);

5-{3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**36**);

5-{3-[4-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**37**);

5-[3-(4-Benzo[d]isotiazol-3-il)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**38**);

30 4-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperidin-4-il}-benzamida (**39**);

6-{3-[4-(2-ciano-3-metoxifenil)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**40**);

6-{3-[4-(4-ciano-3-metoxifenil)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**41**);

6-{3-[4-(4-ciano-2-metoxifenil)-piperacín-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**42**);

4-{3-[4-(pirazol-1-ilmetil-1-piperidil)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**43**);

35 6-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo (**44**);

6-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(45)**;

6-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(46)**;

4-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(47)**;

4-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(48)**;

5 { 3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(49)**;

5-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(50)**;

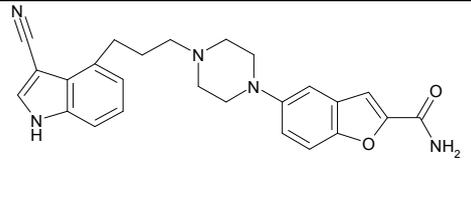
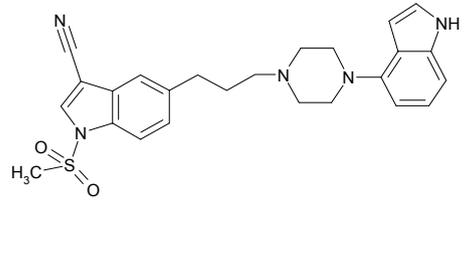
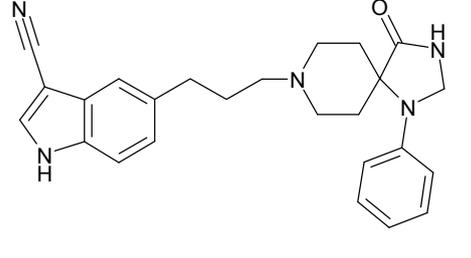
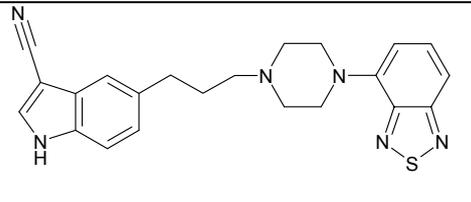
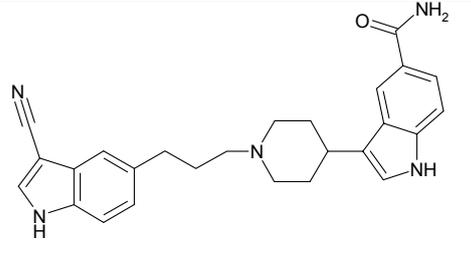
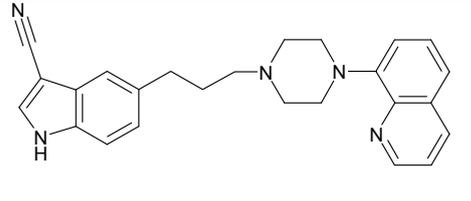
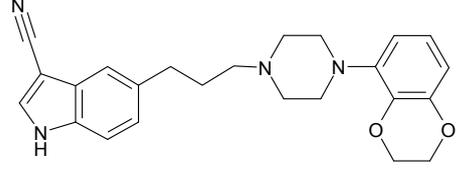
5-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo **(51)**.

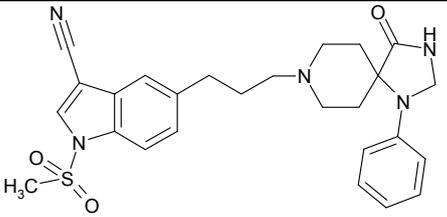
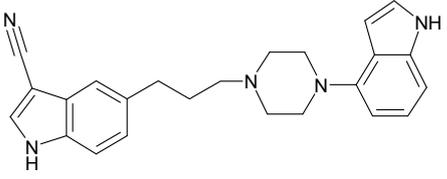
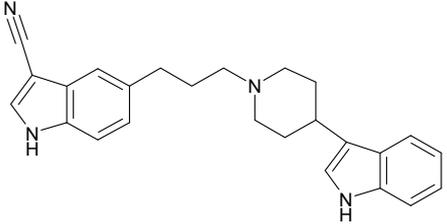
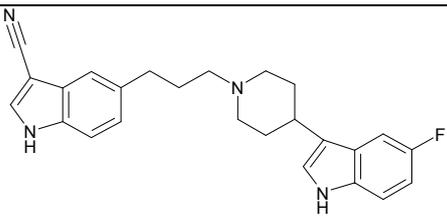
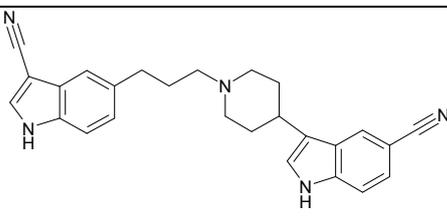
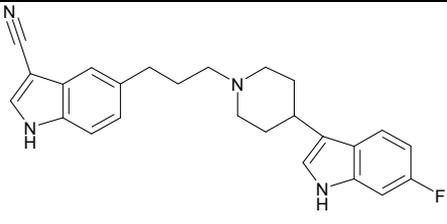
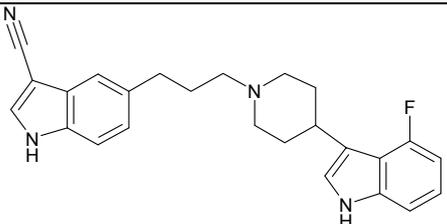
10 Los compuestos se pueden purificar y/o caracterizar mediante cromatografía HPLC. La caracterización de los compuestos por tiempo de retención (R_t) se puede realizar mediante una columna de Silica-Rod de 3μ con un gradiente de 210 segundos de 20 a 100 % de agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético 0,01% con un flujo de 2,2 ml/minuto y una detección en una longitud de onda de 220 nanómetros.

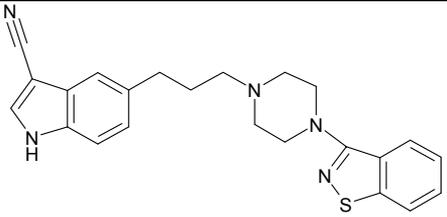
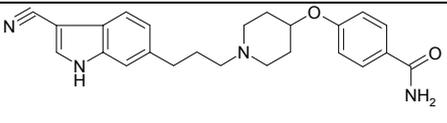
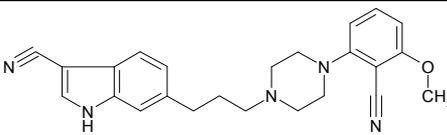
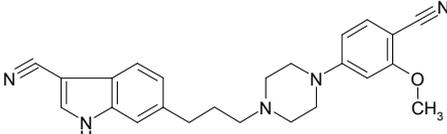
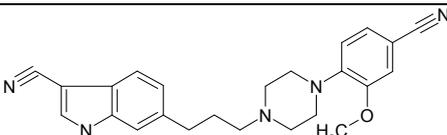
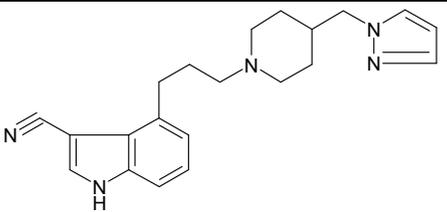
Las constantes físicas y los datos analíticos (datos de espectrometría de masas (HPLC-MS)) de los compuestos 20-43 sintetizados como se ha explicado anteriormente, se presentan en la Tabla I.

Tabla I

Compuesto	Estructura	PM g/mol	[M+H] HPLC-MS	R_t (HPLC) /min
20			429	
21			370	
22			429	
23			413	

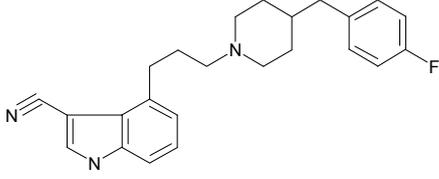
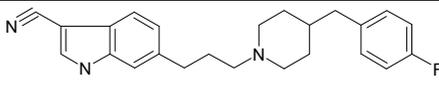
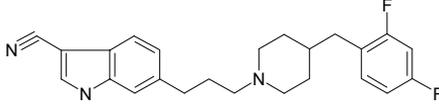
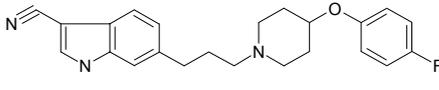
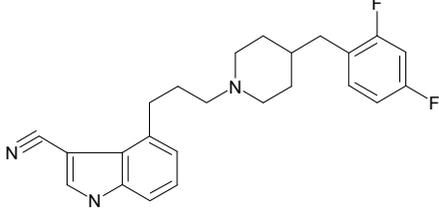
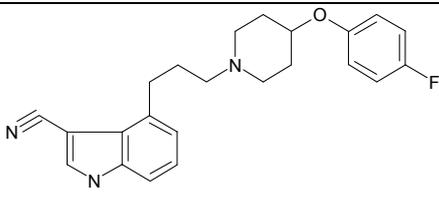
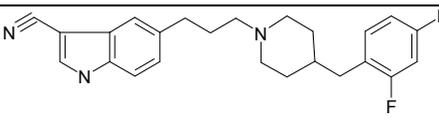
24			429	
25			463	
26			415	
27			404	
28			426	
29			397	
30			403	

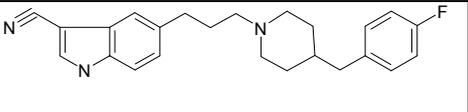
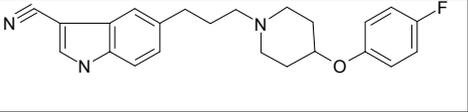
31			493	
32			384	
33			384	
34			401	
35			409	
36			401	
37			401	

38			403	
39			403	
40			400	
41			400	
42			400	
43			348	

Las constantes físicas y los datos analíticos (datos de espectrometría de masas (FAB-MS)) y los tiempos de retención (HPLC) de los compuestos 10 y 44-51 sintetizados como se ha explicado anteriormente, se presentan en la Tabla II.

Tabla II

Compuesto	Estructura	PM g/mol	[M+H] HPLC-MS	R _t (HPLC) /min
10		375,49	376,20	1,428
44		375,49	376	1,203
45		393,48	394	1,236
46		377,47	378	1,172
47		393,48	394	1,443
48		377,47	378	1,347
49			394	

50			376	
51			378	

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales inyectables

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula la y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH de 6,5 con ácido clorhídrico 2 n, se esteriliza mediante filtración, se envasa en viales inyectables en condiciones estériles, se liofiliza bajo condiciones estériles y se precinta de forma estéril. Cada vial inyectable contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g del principio activo de la fórmula la con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

- 15 Se prepara una solución de 1 g del principio activo de fórmula la, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se enrasa a 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución puede utilizarse como colirio.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg del principio activo de la fórmula la con 99,5 g de Vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

- 20 Se prensa por medios habituales una mezcla de 1 kg del principio activo de la fórmula la, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato magnésico para formar comprimidos, de tal forma que cada uno de ellos contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De forma análoga al ejemplo E se prensan comprimidos que a continuación se recubren mediante métodos habituales con sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

- 25 **Ejemplo G: Cápsulas**

Se envasan 2 kg del principio activo de la fórmula la mediante métodos habituales en cápsulas de gelatina rígida, de forma que cada una de ellas contenga 20 mg de principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

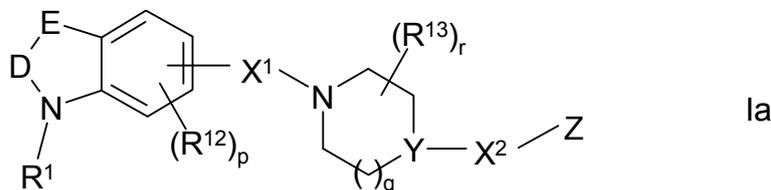
- 30 Se somete una solución de 1 kg del principio activo de la fórmula la, en 60 l de agua bidestilada a un procedimiento de filtrado de esterilización, se envasa en ampollas, se liofilizan en condiciones estériles y se precintan de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo I: Aerosol para inhalación

Se disuelven 14 g del principio activo de la fórmula Ia en 10 l de solución isotónica de NaCl y esta solución se envasa en aerosoles comerciales provistos de un mecanismo de bomba. La solución puede pulverizarse en la boca o la nariz. Una aplicación (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula Ia



donde

5 R¹ representa H, A o SO₂A,

A representa un alquilo de cadena lineal de 1 a 4 átomos de C, o un alquilo de cadena ramificada de 3 a 6 átomos de C, y

D-E representa R²C=CR⁴, donde R² se ha seleccionado entre H, A, y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C, y R⁴ representa Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCON(R⁶)₂, (CH₂)_nNR⁶COR⁶,
 10 (CH₂)_nNR⁶CON(R⁶)₂, (CH₂)_nNR⁶SO₂A, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)_nS(O)_wA, (CH₂)_nOOCR⁶, (CH₂)_nCOR⁶,
 (CH₂)_nCO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nOR⁶,
 (CH₂)_nO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSR⁶, (CH₂)_nS(CH₂)_mAr, (CH₂)_nS(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mAr,
 (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mHet,
 15 (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mHet,
 (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)₂, (CH₂)_nOCOR⁶, (CH₂)_nOC(O)N(R⁶)₂, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mAr,
 (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nNR⁶COOR⁶, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mHet,
 20 (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁶)C(R⁶)HCOOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂COHet,
 (CH₂)_nN(R⁶)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)CH₂COOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)₂, CH=CHCOOR⁶,
 (CH₂)_nN(COOR⁶)₂, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁶)COOR⁶,
 (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nCHR⁶COR⁶, (CH₂)_nCHR⁶COOR⁶ o
 (CH₂)_nCHR⁶CH₂OR⁶, donde

Het representa un resto heterocíclico monocíclico o bicíclico no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)_wA y/o OOCR⁶, saturado, insaturado o aromático,

25 Ar representa un resto de hidrocarburo aromático de 6 a 14 átomos de carbono no sustituido o sustituido una o varias veces por A, Hal, NO₂, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, NR⁶COR⁶, NR⁶CON(R⁶)₂, NR⁶SO₂A, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂, S(O)_wA y/o OOCR⁶,

w representa 0, 1, 2 o 3, y

m representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y

30 n representa 0, 1, 2 o 3;

X¹ representa (CHR⁷)_g, o (CHR⁷)_n-Q-(CHR⁸)_k, donde

Q se ha seleccionado entre O, S, N-R⁶, (O-CHR⁷)_g, (CHR⁷-O)_g, CR⁹=CR¹⁰, (O-CHR⁹CHR¹⁰)_g, (CHR⁹CHR¹⁰-O)_g, C=O, C=S, C=NR⁶, CH(OR⁶), C(OR⁶)(OR⁶), C(=O)O, OC(=O), OC(=O)O, C(=O)N(R⁶), N(R⁶)C(=O), OC(=O)N(R⁶), N(R⁶)C(=O)O, CH=N-O, CH=N-NR⁶, OC(O)NR⁶, NR⁶C(O)O, S=O, SO₂, SO₂NR⁶ y NR⁶SO₂,

35 g representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

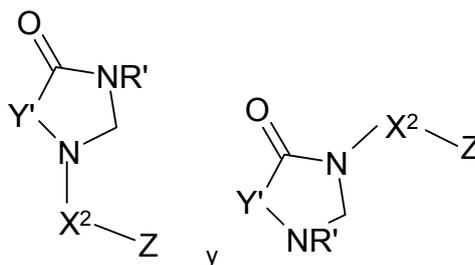
h representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

k representa 1, 2 o 3, y

R⁶ se ha seleccionado independientemente entre H, A o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C,

40 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ se han seleccionado independientemente entre los significados indicados para R² y R⁴;

Y representa CH, N, COR¹¹, CSR¹¹, un carbociclo con enlace espiro no sustituido o sustituido de 5 a 7 átomos de carbono o un heterociclo con enlace espiro no sustituido o sustituido, seleccionado entre estructuras de las fórmulas



donde R' representa H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO₂A, e Y' representa el átomo de C con enlace espiro del heterociclo espiroenlazado,

R¹¹ representa H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C,

5 X² representa un enlace o se ha seleccionado independientemente entre los significados indicados para X¹, y representa preferentemente un enlace u O, S, N-R⁷, CH₂ o CH₂CH₂,

p, q, r representan independientemente entre sí 0, 1, 2 o 3

y

Hal representa F, Cl, Br o I, y

10 R¹², R¹³ se han seleccionado independientemente entre sí entre los diferentes significados de H para R⁴,

Z significa H o representa un carbociclo saturado, insaturado etilénico una o varias veces de 5 a 10 átomos de C, un carbociclo aromático, seleccionado entre fenilo y naftilo, o un heterociclo saturado, insaturado etilénico una o varias veces o aromático, seleccionado entre furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxopiridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, iso-quinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, benzotiadiazolilo, cromenilo, 2-oxo-cromenilo, indolilo e indazolilo, donde el carbociclo o heterociclo puede estar sustituido una o varias veces, donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente entre sí entre A,

15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nN(R⁶)₂, (CH₂)_nN(R⁶)Ar,

(CH₂)_nN(R⁶)Het, (CH₂)_nN(Ar)₂, (CH₂)_nN(Het)₂, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCOOAr, (CH₂)_nCOOHet, (CH₂)_nCON(R⁶)₂,

20 (CH₂)_nCON(R⁶)Ar, (CH₂)_nCON(R⁶)Het, (CH₂)_nCON(Ar)₂, (CH₂)_nCON(Het)₂, (CH₂)_nNR⁶COR⁶, (CH₂)_nNR⁶CON(R⁶)₂,

(CH₂)_nNR⁶SO₂A, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂, (CH₂)_nSO₂NR⁶(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nS(O)_wR⁶,

(CH₂)_nS(O)_wAr, (CH₂)_nS(O)_wHet, (CH₂)_nOOCR⁶, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCOR⁶, (CH₂)_nCO(CH₂)_mAr,

(CH₂)_nCO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nOR⁶, (CH₂)_nO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nO(CH₂)_mHet,

25 (CH₂)_nSR⁶, (CH₂)_nS(CH₂)_mAr, (CH₂)_nS(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mHet,

(CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mHet,

(CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCON(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)CO(CH₂)_mHet, CH=N-OA,

30 CH₂CH=N-OA, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_nCH=N-Het, (CH₂)_nOCOR⁶, (CH₂)_nOC(O)N(R⁶)₂, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mAr,

(CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nNR⁶COOR⁶, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mHet,

(CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂OCF₃, (CH₂)_nN(R⁶)C(R⁶)HCOOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂COHet,

35 (CH₂)_nN(R⁶)CH₂Het, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)CH₂COOR⁶, (CH₂)_nN(R⁶)CH₂CH₂N(R⁶)₂, CH=CHCOOR⁶,

CH=CHCH₂NR⁶Het, CH=CHCH₂N(R⁶)₂, CH=CHCH₂OR⁶, (CH₂)_nN(COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CONH₂)COOR⁶,

(CH₂)_nN(CONH₂)CONH₂, (CH₂)_nN(CH₂COOR⁶)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)COOR⁶, (CH₂)_nN(CH₂CONH₂)CONH₂,

(CH₂)_nCHR⁶COR⁶, (CH₂)_nCHR⁶COOR⁶, (CH₂)_nCHR⁶CH₂OR⁶, (CH₂)_nOCN y (CH₂)_nNCO,

así como las sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, y mezclas de es tos.

2. Compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1, donde

R¹ significa H o SO₂A;

D-E representa R²C=CR⁴,

40 R² significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoialquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃,

NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCON(R⁶)₂ (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂ o (CH₂)_nS(O)_wR⁶,

R⁴ significa H, alquilo de 1 a 3 átomos de C, alcoialquilo de 2 a 5 átomos de C, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, C(Hal)₃,

NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nCOOR⁶, (CH₂)_nCON(R⁶)₂ (CH₂)_nSO₂N(R⁶)₂ o (CH₂)_nS(O)_wR⁶ y

R⁶ significa H o A,

45 n representa 0 o 1,

X¹ significa (CHR⁷)_g, donde g representa 2, 3 o 4, o

significa Q-(CHR⁸)_k, donde k representa 1, 2 o 3, y Q se selecciona entre O, S, N-R⁶, CONR⁶, C=O, C=S, S=O, SO₂,

SO₂NR⁶ y NR⁶SO₂,

R⁷, R⁸ se seleccionan independientemente entre sí entre H y A,

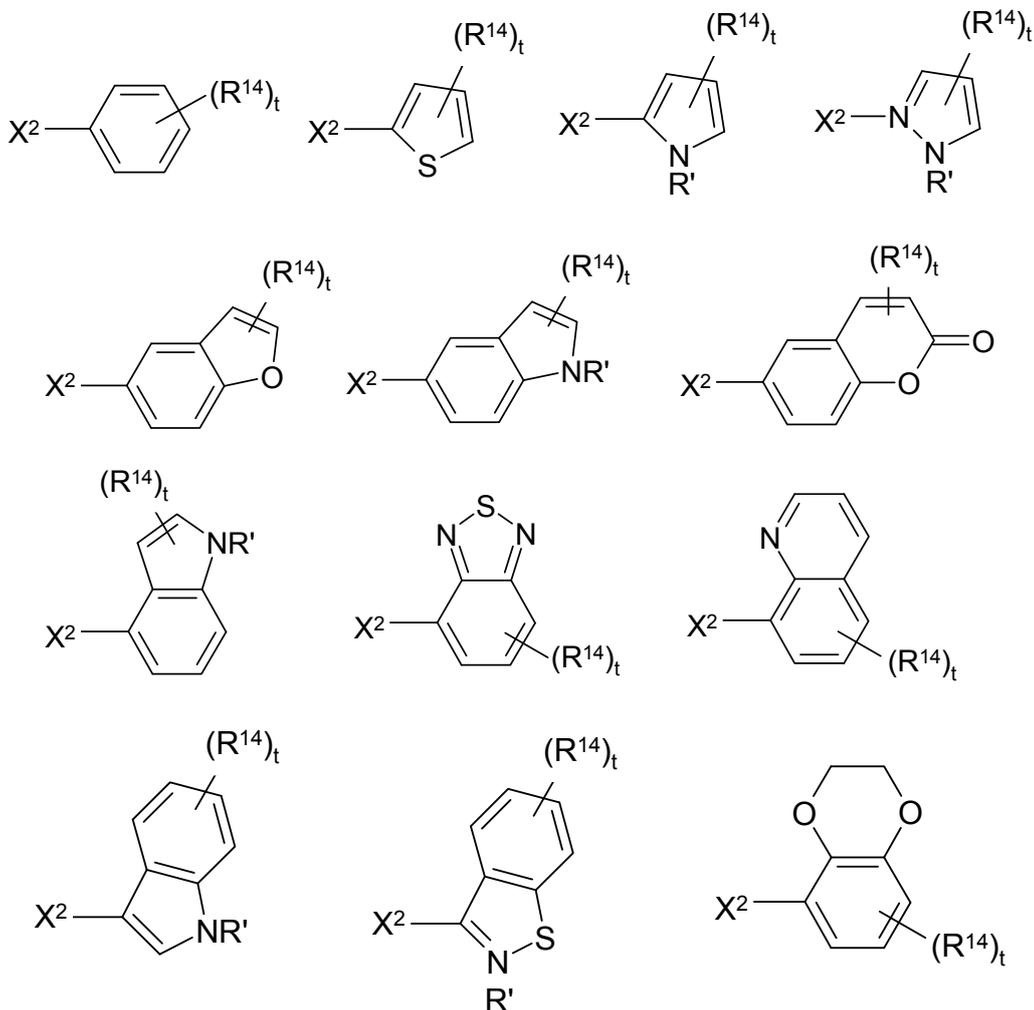
50 Y representa CH, COR¹¹ o N,

R¹¹ significa H o A, y

X² significa CH₂, CH₂CH₂, HCOH, O, S, N-R⁶, CONR⁶, C=O o un enlace, y

R¹² se selecciona independientemente entre A, Hal, CN, NO₂, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, SO₂N(R⁶)₂ y S(Q)_wA.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde el grupo X²-Z se selecciona entre los grupos

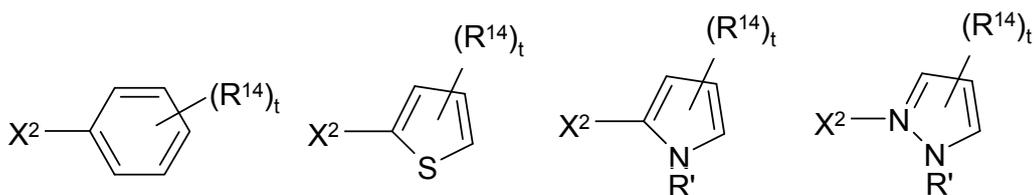


5 donde

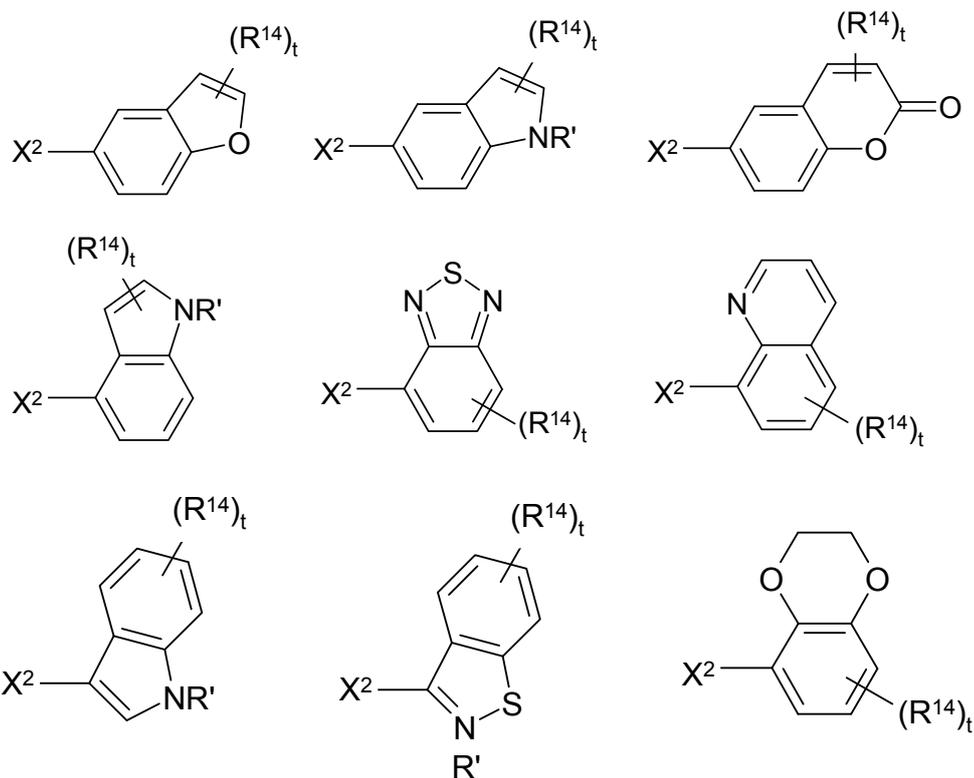
R¹⁴ se selecciona independientemente entre Hal, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nCOO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nOR⁶, (CH₂)_nO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nO(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mAr, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mAr, (CH₂)_nSO₂N(R⁶)(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)SO₂(CH₂)_mHet, (CH₂)_nN(R⁶)₂, (CH₂)_nNHOA, (CH₂)_n(R⁶)Het, (CH₂)_nOCOR⁶, (CH₂)_nOC(O)N(R⁶)₂, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mAr, (CH₂)_nOC(O)NR⁶(CH₂)_mHet, (CH₂)_nNR⁶COOR⁶, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mAr, (CH₂)_nNR⁶COO(CH₂)_mHet, t representa 0, 1, 2 o 3, y R' R' representa H, A, (CH₂)_nHet, (CH₂)_nAr, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO₂A.

10

4. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde el grupo X²-Z se selecciona entre los grupos



15



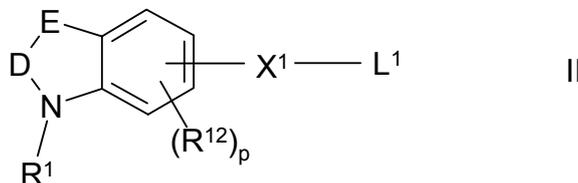
donde

- 5 R^{14} representa independientemente entre sí Hal, NO_2 , OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, NR^6COR^6 , $NR^6CON(R^6)_2$, NR^6SO_2A , COR^6 , SO_2NR^6 , $S(O)_wA$, $OOCR^6$ y/o $C(NH)NOH$,
 w representa 0, 1, 2 o 3,
 t representa 0, 1, 2 o 3, y
 R' R' representa H, A, $(CH_2)_nHet$, $(CH_2)_nAr$, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de C o SO_2A .
- 10 5. Compuestos según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, seleccionados entre
- a) 6-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 b) 6-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 c) 6-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 d) 4-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 15 e) 4-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 f) 4-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 g) 5-{3-[4-(4-fluorofenoxi)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 h) 5-{3-[4-(4-fluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 i) 5-{3-[4-(2,4-difluorobencil)-1-piperidil]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 20 j) 5-{3-[4-(4-cianofenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 k) amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico;
 l) 5-{3-[4-(2-oxo-2H-cromen-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 m) amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-4-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico;
 n) amida del ácido 5-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico;
 25 o) 5-{3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacin-1-il]-propil}-1-metansulfonil-1H-indol-3-carbonitrilo;
 p) 5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo;
 q) 5-[3-(4-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-piperacin-1-il]-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo;
 r) amida del ácido 3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-il}-1H-indol-5-carboxílico;
 s) 5-{3-(4-quinolin-8-il)-piperacin-1-il}-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo;
 30 t) 5-{3-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 u) 1-metansulfonil-5-[3-(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-il)-propil]-1H-indol-3-carbonitrilo;
 v) 5-{3-[4-(1H-indol-4-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 w) 5-{3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 x) 5-{3-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 35 y) 3-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-il}-1H-indol-5-carbonitrilo;

- z) 5-{3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 aa) 5-{3-[4-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 bb) 5-{3-[4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 cc) 4-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-6-il)-propil]-piperidin-4-iloxi}-benzamida;
 5 dd) 6-{3-[4-(2-ciano-3-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 ee) 6-{3-[4-(4-ciano-3-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 ff) 6-{3-[4-(4-ciano-2-metoxifenil)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 gg) 4-{3-(4-pirazol-1-ilmetil-1-piperidil)-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo;
 hh) N-(6-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-2-oxo-2H-cromen-3-il)-acetamida,
 10 ii) 5-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 jj) 5-{3-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 kk) 5-{3-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 ll) 5-{3-[4-(3-metoxifenil)-3-metil-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 mm) 5-{3-[4-(1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 15 nn) N-(4-{1-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-acetamida,
 oo) 5-{3-[4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 pp) 2-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-tiazol-4-carboxilato de etilo,
 qq) 5-{3-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 rr) 5-{3-[4-(3-amino-2-oxo-2H-cromen-6-il)-piperacin-1-il]-propil}-1H-indol-3-carbonitrilo,
 20 ss) (6-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-2-oxo-2H-cromen-3-il)-carbamato de metilo,
 tt) amida del ácido 2-{4-[3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil]-piperacin-1-il}-tiazol-4-carboxílico,
 uu) amida del ácido 4-{3-(3-ciano-1H-indol-5-il)-propil}-piperacin-1-tiocarboxílico;

así como sus sales y solvatos.

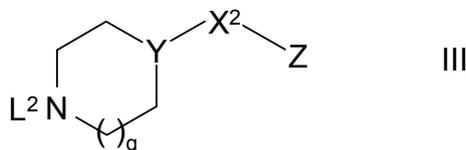
- 25 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1, así como sus sales, caracterizado por que
- a) un compuesto de la fórmula II



donde

- 30 L¹ significa Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado reactivo, seleccionado entre grupos alquilsulfonilo de 1-6 átomos de C y grupos arilsulfonilo de 6-10 átomos de C, o un grupo diazonio, y R¹, D, E, R¹², p y X¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

- b) reacciona con un compuesto de la fórmula III,



- 35 donde

L² representa H o un ion metálico, y q, Y, X² y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y, dado el caso,

- c) el compuesto de la fórmula la obtenido se convierte en una de sus sales mediante tratamiento con un ácido.

7. Preparación farmacéutica que se caracteriza por contener al menos un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o uno de sus solvatos.

8. Compuestos de la fórmula según la reivindicación 1 y sus sales y solvatos fisiológicamente compatibles a modo de medicamentos.

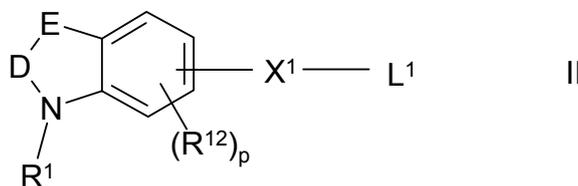
5 9. Empleo de los compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia de enfermedades en las que el 5HT desempeña un papel destacado, caracterizado por que las enfermedades se seleccionan entre el grupo integrado por depresión, apoplejía, isquemia cerebral, efectos secundarios motores extrapiramidales de los neurolépticos, así como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, traumatismos cerebrales y medulares, comportamiento compulsivo, trastornos del sueño, discinesias tardías, trastornos de aprendizaje, trastornos de memoria asociados a la edad, trastornos alimentarios y/o disfunciones sexuales.

10. Empleo de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales o solvatos fisiológicamente compatibles para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de esquizofrenia, depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette , angustia, problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedades neurodegenerativas, deficiencias cognitivas, así como la dependencia de la nicotina y el dolor.

11. Empleo de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente compatibles para la preparación de medicamentos para tratar enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o Huntington, las isquemias cerebrales, los infartos o las psicosis.

20 12. Procedimiento para la producción de preparaciones farmacéuticas, caracterizado por que se mezcla un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1 y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles y/o uno de sus solvatos con al menos un excipiente o vehículo sólido, líquido o semilíquido en una forma de dosificación adecuada.

13. Empleo de compuestos de la fórmula II



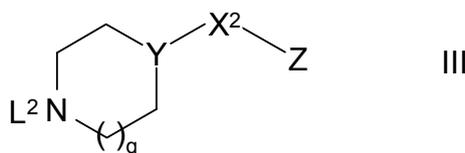
25

donde

L¹ significa Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado reactivo, seleccionado entre grupos alquilsulfoniloxi de 1-6 átomos de C y grupos arilsulfoniloxi de 6-10 átomos de C, o un grupo diazonio, y R¹, D, E, R¹², p y X¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1.

30

14. Empleo de compuestos de la fórmula III



donde

L² significa H o un ion metálico y q, Y, X² y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula la según la reivindicación 1.

35