(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 363 668**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **01956484 .8**
(96) Fecha de presentación : **19.06.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1292592**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2003**

(54) Título: **Derivados heterocíclicos de la aminoalquilpiridina como psicofármacos.**

(30) Prioridad: **20.06.2000 DE 100 29 371**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **11.08.2011**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **11.08.2011**

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

(72) Inventor/es: **Dorsch, Dieter;**
Böttcher, Henning;
Arlt, Michael;
Gottschlich, Rudolf;
Seyfried, Christoph;
Bartoszyk, Gerd y
Harting, Jürgen

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

ES 2 363 668 T3

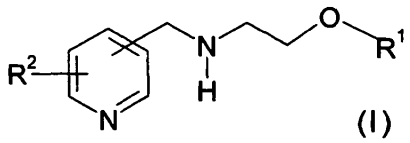
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos de la aminoalquilpiridina como psicofármacos

La presente invención comprende derivados heterocíclicos de aminoalquilpiridina, su fabricación y la utilización como psicofármacos.

Los derivados heterocíclicos de la aminoalquilpiridina se pueden representar con la fórmula general I



(I)

en donde

R^1 es el radical de un heterociclo con 1 a 3 estructuras cíclicas, en donde cada estructura cíclica es saturada, insaturada o aromática y, eventualmente, está concentrado con otras estructuras cíclicas que forman de ese modo un sistema cíclico condensado y el heterociclo presenta en total 1 a 4 átomos de N, O y/o átomos de S en las estructuras cíclicas y, eventualmente, está sustituido de manera simple, dobole o triple por uno o múltiples grupos -A, $-OR^4$, $-NO_2$, -CN, Hal, $-COOR^4$, - $CON(R^4)_2$, $-COR^4$, =O;

R^2 es un grupo fenilo, eventualmente mono, di tri tetra o pentasustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, $-NO_2$ o -CN, o un grupo tienilo, o un grupo tienilo eventualmente mono o disustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, -NO2, -CN o tienilo;

R^4 es H o A,

A es alquilo C_1-C_6, en donde, eventualmente, 1 a 7 átomo de hidrógeno son reemplazados por flúor;

Hal es F, Cl, Br o I;

así como sus sales y solvatos compatibles.

Se ha determinado que el origen de las psicosis, a las cuales pertenecen también las enfermedades del grupo de la esquizofrenia, se debe a una sobreactividad del sistema límbico de la dopamina (Snyder et al., Science 184: 1243-1253, 1974). El efecto antipsicótico de los neurolépticos se atribuye a las características antagonistas de D2 (en lo que respecta a la nomenclatura de los receptores: Basic Neurochemistry, editor: G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, P. B. Molinoff, 5ª edición, Raven Press, Ltd., N. Y. USA, capítulos 12 y 13; por lo demás, los siguientes textos especializados: Creese et al., Science 192: 481-483, 1976; Farde et al., Psychopharmacology 99: 28-31, 1989; Feeman et al., Nature 261: 717-719, 1976; Wiesel et al., Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 14: 759-767, 1990). Como consecuencia de ello, para la esquizofrenia se planteó la hipótesis clásica de la dopamina, según la cual los neurolépticos deben enlazarse con el receptor D2. El uso de los antagonistas clásicos D2 está muy limitado debido a sus efectos secundarios extrapiramidales, sobre todo, en el caso de suministriso crónicos. Entre los efectos secundarios extrapiramidale se encuentran, por ejemplo, tremor, aquinesia, distonia acatisia (Cavallaro & Smeraldi, CNS Drugs 4: 278-293, 1995). Sólo existen pocos antipsicóticos que provoquen pocos efectos secundarios extrapiramidales o no los provoquen y son denominados "neurolépticos atípicos" (Kervin, Brit. J. Psychiatry 1964, 141-148, 1994). El neuroléptico prototipo atípico Clozapin tiene una cantidad muy reducida de efectos secundarios extrapiramidales, pero provoca, entre otros, complicaicones agravantes como la agranulocitosis que puede llegar a ser mortal (Alvir et al., New Engl. J. Med. 329: 162-167, 1993).

Debido a que en los animales los agonistas 5-HT_{1A} refuerzan las características antipsicóticas de los antagonistas convencionales de la dopamina D_2 (Wadenberg & Ahlenios, J. Neural. Transm. 74: 195-198, 1988) e impiden la catalepisis inducida por los antagonistas de la dopamina D_2 (Costall et al., Neuropharmacology 14: 859-868, 1975), las características agonistas 5-HT_{1A} pueden ser muy ventajosas. La efectividad de la Buspirona, un fármaco con características agonistas para el 5-HT_{1A} y antagonistas de dopamina D_2, ha podido ser comprobada en pacientes con esquizofrenia (Goff et al., J. Clin, Psychopharmacol. 11: 193-197, 1991). Además de los diferentes agonistas del autoreceptor de la dopamina, que también presentan una afinidadi significativa para el receptor 5-HT_{1A} (por ej. U-86170F, Lahti et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344: 509-513, 1991), PD1431188 (Melzer et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 912-920, 1995) y Roxindol (Bartoszyk et al., J. Pharmacol., Exp. Ther. 276: 41-48, 1996), sólo se han desarrollado pocos antagonistas de la dopamina D2 que también presenten afinidad con el receptor 5-

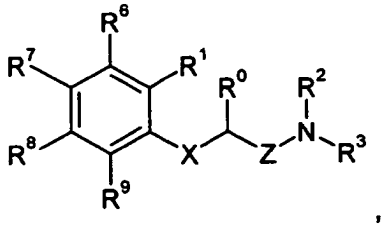
HT_{1A}, como la mazapertina (Reiz et al., J. Mid. Chem. 37: 1060-1062, 1994) y roxindol (Bartoszyk et al., J. Pharmacol., Exp. Ther. 114: 156 B, 1995) o ziprasidona (Seeger et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 275: 101-113, 1995). Estos compuestos conocidos presentan desventajas en lo que respecta a la afinidad o la especificidad. Por ejemplo, la mazapertina también presenta una afinidad con el receptor α_1. S16924 presenta adicionalmente características antagonistas 5-$HT_{2A/C}$ y la ziprasidona además enlaza con los receptores 5-$HT_{1D/2A/2C}$.

Es objeto de la invención presentar un medicamento, especialmente, psicofármacos. Otro objeto de la presente invención es presentar compuestos que enlazan tanto con el receptor de la dopamina D_2 como así también con el receptor 5-HT_{1A}.

El objeto se logra a través de los compuestos de la fórmula general I y a través de sus sales y solvatos compatibles (ya mencionados).

Sus características de enlace se pueden determinar a través de pruebas de enlace conocidos de 5-HT_{1A} con la (serotonina) y dopamina (prueba de enlace de (5-HT_{1A} (serotonina): Matzen et al., J. Med. Chem., 43, 1149-1157, (2000) sobre todo, páginas 1156 con referencia a Eur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987); pruebas de enlace de dopamina: Bottcher et al., J. Med. Chem.: 35, 4020-4026, (1992) con referencia a J. Neurochem.: 46, 1058-1067 (1986)).

Dichos compuestos se diferencian tanto de los neurolépticos mencionados como así también de los amino(tio)éteres conocidos por la memoria EP-A 0 707 007 de la fórmula



,

en donde, R^0 a R^9, X y Z presentan los significados indicados en la memoria EP-A 0 707 007.

Los compuestos acordes a la invención pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades vinculadas con el sistema de transimisón de la serotonina y la dopamina y en cuyo caso participan receptores de la serotonina muy afines (receptores 5-HT_{1A}) y/o receptores de dopamina D_2. La indicación más importante para la administración del compuesto de la fórmula general I son psicosis de todo tipo, especialmente, también enfermedades mentales del grupo de la esquizofrenia. Además, los compuestos también pueden ser utilizados para la reducción de fallas en el potencial cognitivo, es decir, para mejorar la capacidad de aprendizaje y la memoria. También para combatir los síntomas de Morbus Alzheimer son adeucados los compuestos de la fórmula general I. Además, las sustancias acordes a la invención de la fórmula general I son adecuadas para la profilaxis y el control de infartos cerebrales (apoplexia cerebri), como apoplejía e isquemia cerebral. Además, las sustancias se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades como estados de pánico patológicos, hiperexcitación, hiperactividad y trastornos de atención en niños y jóvenes, trastornos profundos en el desarrollo y trastornos en el comportamiento social con retraso mental, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo en el sentido más estrecho (OCD) y en el sentido más amplio (OCSD), determinadas disfunciones sexuales, trastornos de sueño y alimentarios, así como síntomas psiquiátricos en el marco de la demencia senil y de la demencia del tipo Alzheimer, es decir, enfermedades del sistema nervioso central en el sentido más amplio.

Es decir que los compuestos de la fórmula general I y sus sales y solvatos compatibles pueden ser utilizados como componentes activos de medicamentos como ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos y/o antihipertensivos.

R^1 es un heterociclo eventualmente sustituido con una estructura cíclica de 1 a 3. El número de estructuras cíclicas de un heterociclo es idéntico a la cantidad de aberturas cíclicas que deben ser ejecutadas internamente para pasar el heterociclo a un compuesto acíclico. Las estructura cíclicas pueden ser saturadas, insaturadas o aromáticas, independientemente entre sí, y en tanto sea químicamente posible. Eventualmente, una estructura cíclica puede ser condensada con otras estructuras cíclicas para formar un sistema cíclico condensado. También estructuras cíclicas no aromáticas, saturadas o insaturadas pueden ser enlazadas entre sí en analogía con los sistemas cíclicos condensados, es decir, compartir enlaces, como es el caso de los ésteroides o del cromano. El heterociclo comprende un total de 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, que sustituyen a los átomos de carbono en la estructura cíclica. Preferentemente, estos átomos de N, O y/o S no son adyacentes. El heterociclo está eventualmente mono, bio o trisustituido por uno o múltiples grupos -A, $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NO_2$, -CN, Hal, $-COOR^4$, $-CON(R^4)_2$. $-COR^4$, =O. R^1 es, preferentemente, quinolilo, isoquinolilo, que presentan, eventualmente, al menos, un sustituyente del cloro, o indolilo, benzothiazolilo, cumaronilo, cumarinilo, piridilo o carbazolilo, en donde,

eventualmente, se reemplaza, al menos, un hidrógeno del quinolilo, isoquinolilo, indolilo o benzotiazolilo por un grupo metilo o etoxicarbonilo. R^1 es, especialmente, quinolin-7-ilo, quinolin8-ilo, en donde, eventualmente, en la posición 5 un hidrógeno es reemplazado por un átomo de cloro, o indol-4-ilo o indol-7-ilo, en donde, eventualmente, un hidrógeno en la posición 2 del quinolilo o indolilo es reemplazado por un grupo metilo o etoxicarbonilo. De modo especialmente preferido, R^1 es indol-4-ilo, 2- metilindol- 4-ilo y quinolin-8-ilo.

R^2 es un grupo fenilo, eventualmente mono, di tri tetra o pentasustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, $-NO_2$ o –CN. Además, R^2 puede ser un grupo tienilo, o un grupo tienilo eventualmente mono o disustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, -NO2, -CN o tienilo. R^2 significa, preferentemente, fluorfenilo, difluorfenilo, cianofenilo o tolilo. R^2 significa, sobre todo, flúorfenilo, 2,4-diflúorfenilo, 3-cianofenilo o 4-metilfenilo.

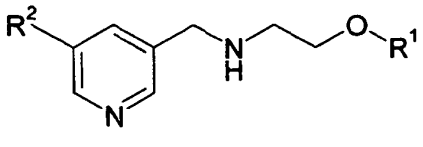
R^4 es H o -A, asimismo, se prefiere H.

A es alquilo C_1-C_6, en donde, eventualmente, 1 a 7 átomos de hidrógeno son reemplazados por flúor; A puede ser ramificado o no ramificado y es, preferentemente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, asimismo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1- , 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1- , 2- , 3- o 4-metilpentilo, 1,1- , 1,2- , 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo. A es, de modo especialmente preferido, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, o terc.-butilo.

Hal es F, Cl, Br o I, asimismo, se prefiere F y Cl, especialmente, F.

Los sustituyentes R^1, R^2 pueden poseer, independientemente entre sí, uno de los significados mencionados. En tanto R^1, R^2 adopten el significado de uno de los sustituyentes que presentan los términos R^4, A o Hal, entonces R^4, A y Hal pueden tener un significado diferente en cada sustituyente R^1, R^2. Los compuestos de la fórmula general I se prefieren aún más cuanto mayor cantidad de sus sustituyentes presente el significado preferido y mayor sea la preferencia de dichos significados.

Un compuesto preferido de la fórmula general I se describe con la fórmula general VIII,



(VIII)

en donde el sustituyente $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-O-R^1$ se encuentre en posición meta respecto del nitrógeno del anillo de piridina.

En tanto los compuestos de la fórmula general I tienen una acción óptica, la fórmula I comprende tanto aquellos enantiómeros ópticamente aislados como así también las correspondientes mezclas eventualmente racémicas en todo tipo de composición.

Un compuesto de la fórmula general I puede ser convertido con un ácido en la correspondiente sal (es decir, sal de adición ácida). Son adecuados para dicha reacción los ácidos que producen sales compatibles (es decir, biocompatibles y lo suficientemente disponibles biológicamente). Es decir que es posible utilizar ácidos inorgánicos como ácido sulfúrico o ácido de hidrógeno halogenado, como ácido clorhídrico, ácido brómico o ácido fosfórico como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfamínico, ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, asalifáticos, aromáticos o heterocíclicos, monobásicos o polibásicos, ácidos sulfónicos o derivados del ácido sulfúrico, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, acido láctico, ácido dextrotartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, acido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico o ácido etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido benzolsulfónico, ácido paratoluensulfónico, ácido naftalinmonosulfónico y ácido naftalindisulfónico y lauriléster de ácido sulfúrico.

En caso de ser deseado, las correspondientes bases libres de la fórmula general I pueden ser liberadas a través del tratamiento de sus sales con bases fuertes, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de sodio o de potasio, con la condición de que no se encuentre otro grupo ácido en la molécula. En estos últimos casos, en donde los compuestos de la fórmula general I portan grupos ácidos libres, la formación de sal también puede ser provocada mediante el tratamiento con bases fuertes. Las bases adecuadas son hidróxido de metales alcalinos, hidróxido de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Por solvatos de los compuestos de la fórmula general I se entienden acumulaciones de moléculas de disolventes “inertes” en los compuestos de la fórmula general I que se conforman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o compuestos de adición con alcoholes como el metanol o etanol.

Se sabe que los fármacos se pueden convertir sintéticamente en derivados (por ejemplo, en derivados alquilo o acilo, en derivados de azúcar o de oligopéptidos y otros), que en el cuerpo son convertidos nuevamente, a través del metabolismo, por las enzimas extracelulares o intracelulares, en los compuestos activos de la fórmula general I. La presente invención comprende dichos "derivados profármaco" de los compuestos de la fórmula general I.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de un compuesto de la fórmula general I o de uno de sus solvatos o sales compatibles para la fabricación de un medicamento adecuado para el tratamiento de enfermedades humanas y animales, especialmente, enfermedades del sistema nervioso central, como estados patológicos de tensión, depresión y/o psicosis, para reducir los efectos secundarios en el tratamiento de presión sanguínea alta (por ejemplo, con α-metildopa), para el tratamiento de enfermedades endocrinológicas y/o ginecológicas, por ejemplo, para el tratamiento de acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome postmenstrual y lactancia indeseada en la pubertad y para la profilaxis y terapia de enfermedades cerebrales (por ejemplo, de migraña), especialmente, en la geriatría, de manera similar a determinados alcaloides del ergot y para el control y la profilaxis de infarto cerebral (apoplexia cerebri) como la apoplejía y la isquemia cerebral. Por otro lado, los medicamento y las preparaciones farmacéuticas que presentan un compuesto de la fórmula general I, son adecuados para mejorar el potencial cognitivo y para el tratamiento de síntomas del Morbus Alzheimer. Los medicamentos son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades mentales del grupo de la esquizofrenia y para combatir estados psicóticos de pánico. El término tratamiento comprende, en el marco de la presente invención, la profilaxis y la terapia de enfermedades en humanos o en animales.

Las sustancias de la fórmula general I normalmente se suministran de manera análoga a preparaciones farmacéuticas comerciales conocidas (por ejemplo, a la bromocriptina y la dihidroergocornina), preferentemente, en dosis de entre 0,2 y 500 mg, especialmente, de entre 0,2 y 15 mg por unidad de dosificación. La unidad de dosificación diaria es de entre 0,001 y 10 mg por kilogramo de peso corporal. Dosis reducidas (de entre 0,2 y 1 mg por unidad de dosificación, 0,001 a 0,005 mg por kg de peso corporal) son especialmente adecuadas para preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña. Una dosis de entre 10 y 50 mg por unidad de dosificación es preferida para otras indicaciones. Sin embargo, la dosis suministrada depende de una gran cantidad de factores, por ejemplo, de la efectividad de los correspondientes componentes, la edad, el peso corporal y la condición general del paciente.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la obtención de preparaciones farmacéuticas que comprende el paso de un compuesto de la fórmula general I o uno de sus solvatos o sales compatibles junto con un portador adecuado en una forma de dosificación adecuada. Los compuestos de la fórmula general I pueden ser dispuestos junto con, al menos, otro portador o sustancia auxiliar, eventualmente, en combinación con otro componente activo, en una forma adecuada de dosificación.

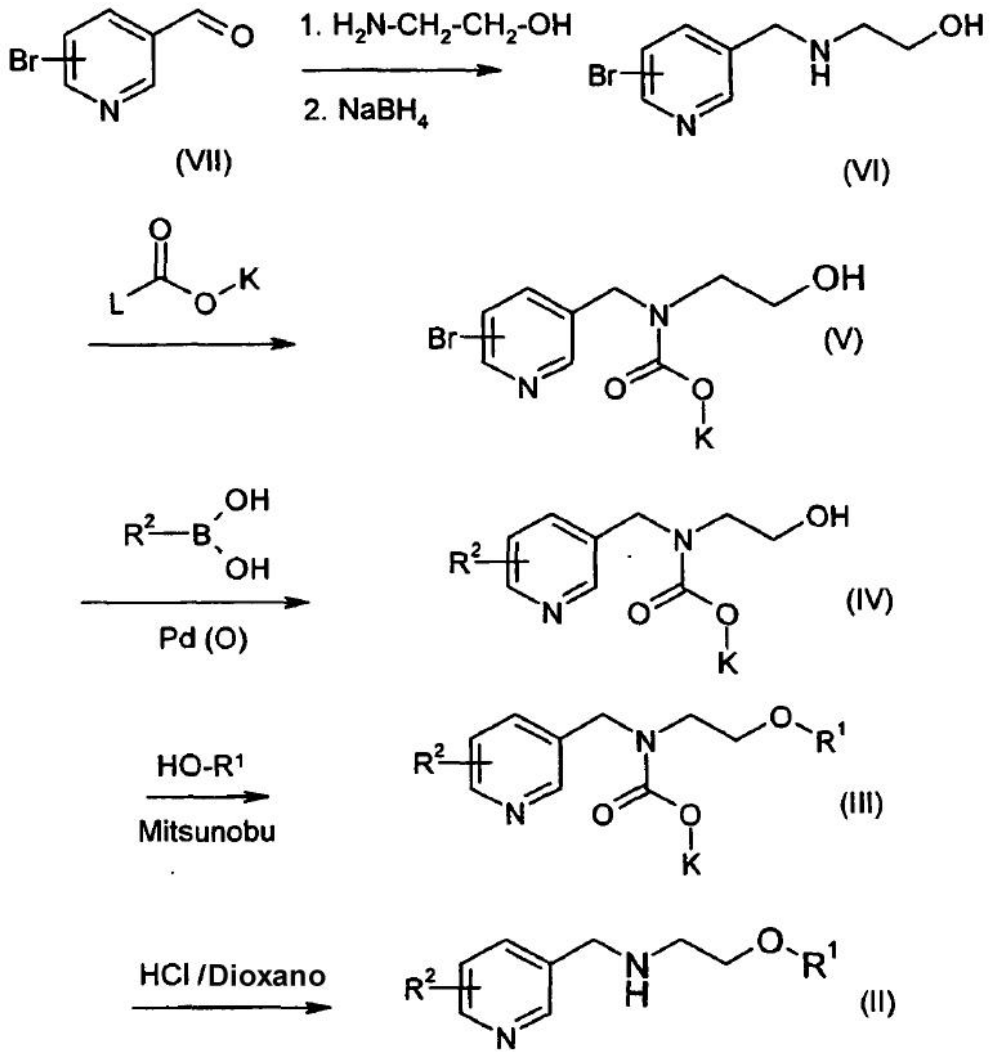
Los portadores adecuados son las sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral o tópica y no reaccionan con las sustancias acordes a la invención de la fórmula general I. Ejemplos de dichos portadores son agua, aceites vegetales, alcoholes de bencilo, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa y almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina cruda. Comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, gotas o supositorios se utilizan sobre todo para una administración enteral. Las soluciones, preferentemente, soluciones oleosas o acuosas, como suspensiones, emulsiones o también implantes, se utilizan para la administración parenteral. Las pomadas, cremas o talcos se utilizan para la aplicación exterior. Los compuestos de la fórmula general I también pueden ser liofilizados y los productos obtenidos pueden ser procesados en preparaciones inyectables.

Son objeto de la invención, además, medicamentos que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula general I o uno de sus solvatos o sales compatibles y, eventualmente, otros componentes como portadores, sustancias auxiliares etc. Dichas preparaciones pueden ser utilizadas como medicamentos para el tratamiento de enfermedades en humanos o animales.

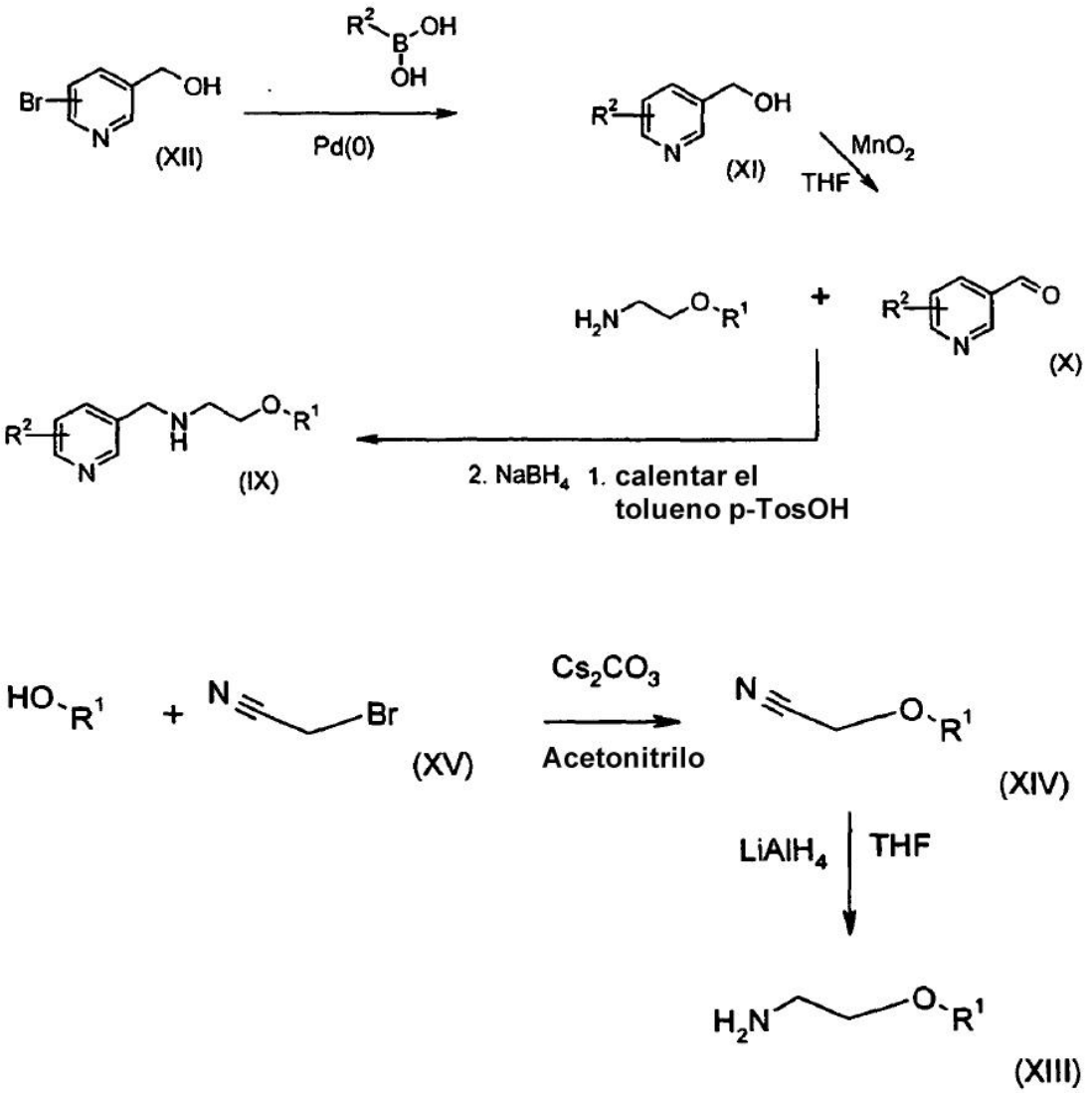
Los medicamentos mencionados pueden ser ésterilizados y procesados junto con sustancias auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o humectantes, emulsionantes de sustancias de acción osmótica, tampones, colorantes o mejoradotes del sabor, para obtener otros preparados farmacéuticos.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula general I. Dicho procedimiento es adecuado para compuestos en los que el sustituyente $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-O-R^1$ se encuentra en una posición meta respecto del nitrógeno del anillo de piridina.

Esquema de síntesis



En un primer paso, se convierte bromopiridin-3-il-metanal (VII) con H_2N-CH_2-CH_2-OH y, por ejemplo, hidruro de boro de sodio para obtener un compuesto de la fórmula general VI. En un segundo paso, la amina secundaria de la fórmula general VI es provista de un grupo protector. Esto se lleva a cabo agregando reactivos de la fórmula L-COO-K, en donde K es *terc*-butilo, fluoren-9-il-metilo o bencilo y L es, o bien Cl, N_3 o *terc*-butoxicarboniloxi. Los compuestos de la fórmula general V se convierten utilizando un correspondiente catalizador de Pd(0) con derivados adecuados del ácido bórico (R^2-$B(OH)_2$), en donde se obtienen los compuestos de la fórmula IV, en donde el átomo de bromo es intercambiado por el sustituyente R^2 (acople Suzuki, véase A. Suzuki, N. Miyaura Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A.R.Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221-230). Mediante la reacción Mitsunobu se convierten los compuestos de la fórmula general IV con compuestos de la fórmula HO-R^1, y se obtienen compuestos de la fórmula general III. Los detalles de dicha reacción se pueden tomar de: Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Jpn.: 40, 4235-4238 (1967); Hughes, Org. React.: J. Tsuji, Tetrahedron Lett., 42, 335-656 (1992) ; Y. Choo, J. Am. Oil Chem. Soc. 1, -281981 (1994)) 110, 6487-6491 (1988); Crich et al., J. Org. Chem.: 54, 257 - 259 (1989); Camp et al., J. Org. Chem.: 54, 3045-3049, 3049-3054 (1989). Posteriormente, se extrae el grupo protector de la fórmula general III, y se obtienen compuestos de la fórmula general II. De modo alternativo, se lleva a cabo la síntesis con los siguientes pasos intermedios:



Dicho procedimiento alternativo también es objeto de la invención.

A través de la reacción Suzuki se acopla un bromopiridilmetanol de la fórmula XII con un derivado del ácido borónico R^2-B $(OH)_2$ por catálisis de Pd(0) (Acople Suzuki, véase A. Suzuki, N. Miyaura Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A.R.Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221-230). El alcohol obtenido de la fórmula XI se oxida, por ejemplo, con MnO_2 en tetrahidrofurano hasta obtener el correspondiente aldehído de la fórmula X. Ésta es convertida con una amina (R^1-OCH_2- CH_2-NH_2) obteniendo una base de Schiff, que además es reducida de inmediato en la correspondiente amina secundaria.

La amina puede ser obtenida de diferentes maneras. En un modo de realización preferido, es idéntica a las aminas de la fórmula general XIII. La amina de la fórmula XIII se forma a través de la alquilación de un alcohol R^1-OH con un nitrilo de la fórmula XV, formando un nitrilo de la fórmula XIV y la posterior reducción hasta obtener la correspondiente amina primaria.

Son otro objeto de la invención los compuestos de las fórmulas generales II, III, IV, V y VI, en donde los sustituyentes poseen los significados ya mencionados. Son otro objeto de la invención los compuestos de la fórmula general IX, en donde los sustituyentes poseen los significados ya mencionados.

A continuación, se detalla la invención a partir de los siguientes ejemplos. El peso molecular ($M+H^+$) se determina mediante espectoscometría de masa de ionización de haz de electrones. Los datos espectroscópicos de masa provienen de recorridos HPLC/MS (HPLC acoplado a un espectroscómetro de masas de ionización de haz de electrones). Como es usual en estos procedimientos, los valores no son los pesos moleculares de los compuestos invaraibles sino los pesos moleculares de los compuestos protonizados (en adelante, $M+H^+$). El método se describe

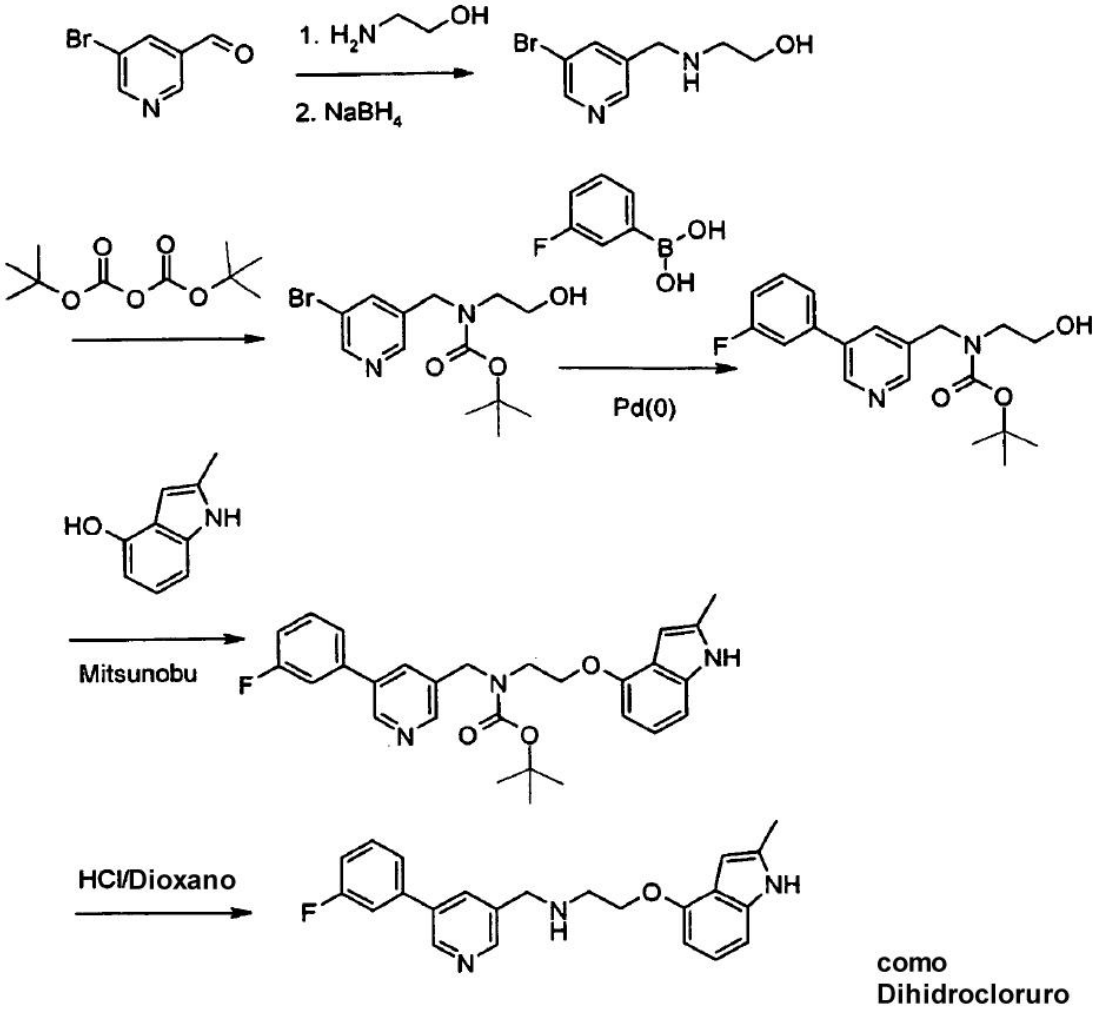
en la siguiente bibliografía: M. Yamashita, J. B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 4451-4459; C. K. Meng et al., Zeitschrift fur Physik (Revista de física) D 10, 1988, 361-368; J. B. Fenn et al., Science 246, 1989, 64-71.

Ejemplo 1

Obtención del compuesto dihidrocloruro 5-[(3-flúor-fenil)-piridin-3-il-metil]-[2-(2-metil-1-*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina.

La síntesis cumple el esquema de síntesis en donde el átomo de bromo de la fórmula VII en la posición meta respecto del nitrógeno de piridina, R^2 es 3-flúorfenilo, Y es etileno, X es oxígeno y R^1 es 2-metilindol- 4-ilo.

Una solución de 113 g (607 mmol) de 5-bromo-poridin-3-carbaldehído, 41,9 ml (700 mmol) de etanolamina y 12 g (10 mmol) de monohidrato de ácido toluol-4-sulfónico en 1 l de tolueno se calienta 5 horas en un separador de agua. Tras el enfriamiento se agrega a la solución 500 ml de metanol y bajo agitación se agrega en porciones portionsweise78,8 g (2,00 mol) de hidruro de boro de sodio. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se reduce en vacío y el producto restante se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evapora: 2-[(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-etanol ((M+H+) = 231, 233) como aceite ligeramente amarillento, utilizado sin otra purificación a la siguiente reacción.



A una solución refrigerada a 0 °C de 120 g (aprox 519mmol) de 2-[(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amino]-etanol en 1 l de diclorometano se agrega por goteo una solución de 164 g (750 mmol) de di-terc-butildicarbonato en 1 l de diclorometano. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 3 l de agua y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se reduce y el producto restante se somete a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol 9:1: terc-butiléster de ácido (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(2-hidroxietil)-carbamina ((M+H^+) = 331, 333) como aceite amarillento.

Una solución de 5,40 g (16,3 mmol) terc-butiléster de ácido (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-(2-hidroxietil)-carbamina, 4,6 g (32,9 mmol) de ácido 3-flúorbenzolborónico, 250 g (0,27 mmol) de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) y 220 mg (1,09 mmol) de tri-terc-butil-fosfina en 200 ml de dioxano se mezcla con 10,6 g (32,5 mmol) de carbonato de cesio y se agira 4 horas a 100 ˚C. La mezcla de reacción se dispone sobre agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el producto restante se somete a una cromatografía en una columna en gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente. terc-butiléster de ácido [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-(2-hidroxietil)-carbamina ((M+H+) = 347) como aceite incoloro.

Una solución de 100mg (0,289 mmol) de terc- butiléster de ácido [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-(2-hidroxietil)-carbamina y 86,8 mg (0,590 mmol) de 4-hidroxi-2-metilindol en 5 ml de THF se mezcla con 240 mg de trifenilfosfina de enlace polimérico y se mezcla 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregan 166 mg (720 mmol) de di-tercbutilazodicarboxilato y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se agrega 1 g de un intercambiador iónico muy básico, se agita 1 hora y se filtra. La materia filtrada se evapora. Se obtiene terc-butiléster de ácido [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-carbamina ((M+H^+) = 476) como aceite amarillento.

El terc-butiléster de ácido [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-carbamina crudo obtenido en el ejemplo anterior se mezcla con 2ml de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano, se diluye con 1ml de metanol y se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y el producto restante se mezcla con dietiléter y se filtra. El producto restante se distribuye entre 1 N de sosa cáustica y acetato de etilo, la fase orgánica se evapora y el producto restante se mezcla con un excedente de 0,1 N de HCl en isopropanol. El disolvente se extrae por destilación. Dihidrocloruro de 5-(3-flúor-fenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina como sustancia sólida marrón, (M+H+) = 376.

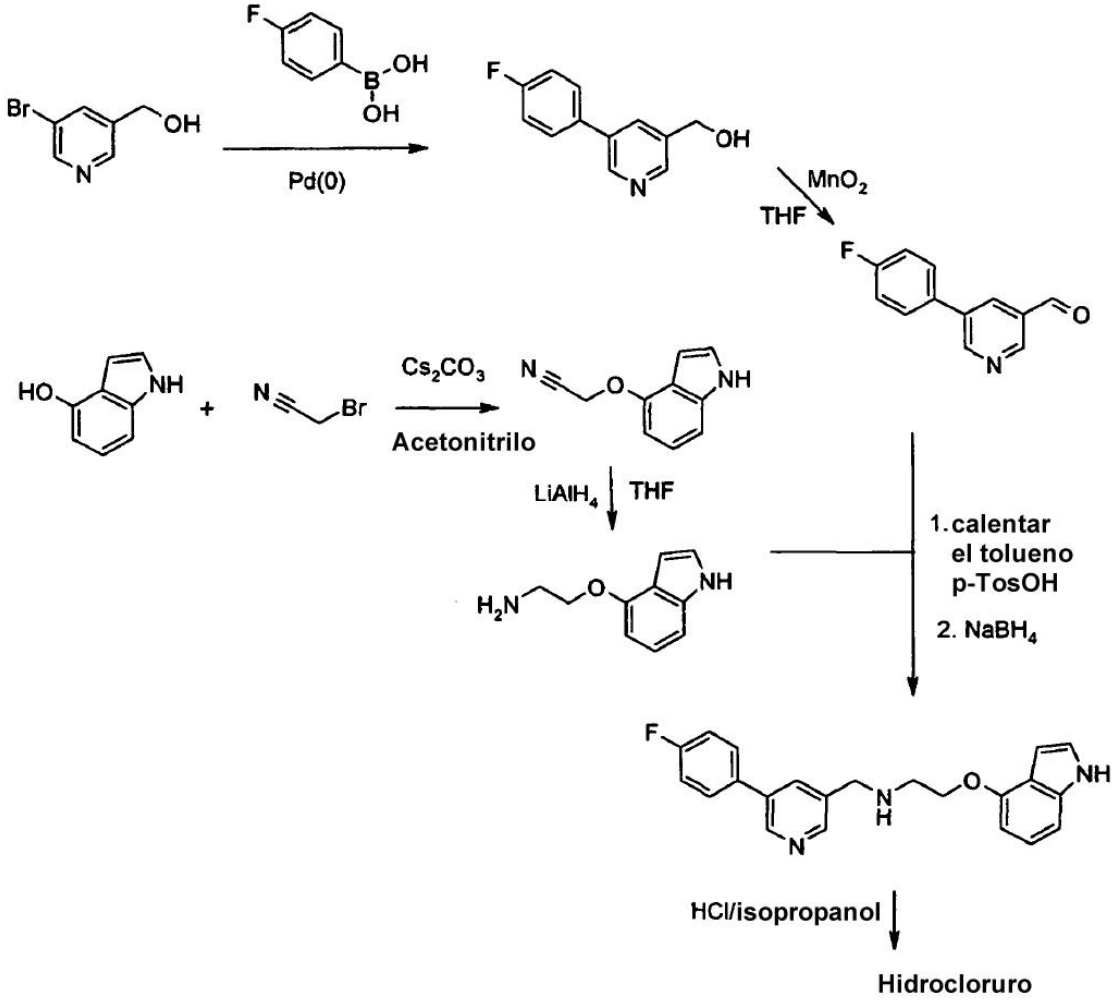
Ejemplo 2:

Obtención del compuesto hidrocloruro de 5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina según un método de síntesis alternativo.

Una solución de 244 g (1,30 mol) de (5-bromopiridin-3-il)-metanol y 200 g (1,43 mol) de ácido 4-flúorbenzolborónico en 1,5 l de tolueno se mezclan con 750 ml de agua, 168 g (2,00mol) de carbonato de hidrógeno de sodio y 5,0 g (4,3 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)- paladio(0) y se lleva a ebullición durante 24 horas. La fase orgánica se separa, se seca sulfato de sodio y se reduce por evaporación. El producto restante se cristaliza a partir de terc.-butilmetiléter. [5-(4-flúorfenil)- piridin-3-il]-metanol como cristales incoloros con un punto de fusión de 71-72 ˚C.

Una solución de 62,0 g (305 mmol) de [5-(4-flúorfenil)-pyridin-3-il]-metanol en 500 ml de THF se mezclan con 135 g (1,554 mol) de dióxido de manganeso y se agita durante 18 horas a 45 ˚C. La mezcla de reacción se filtra y la materia filtrada se evapora. El producto restante se cristaliza a partir de terc.-butilmetiléter. 5-(4-flúorfenil)-piridin-3-carbaldehído como cristales incoloros; (M+H^+) 202.

Una solución de 1,00 g (7,51 mmol) de 4-hidroxiindol y 965 mg (7,80 mmol) de bromoacetonitrilo en 30 ml de acetonitrilo se mezcla con 2,6 g (8,0 mmol) de carbonato de cesio y se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y la materia filtrada se evapora. (1*H*-indol-4-iloxi)-acetonitrilo como sustancia sólida gris; (M+H^+): 173.

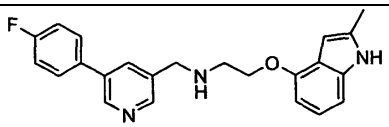
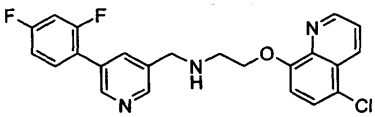
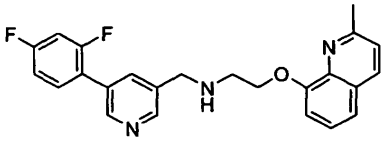
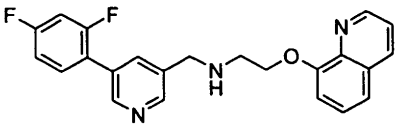
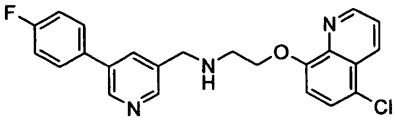
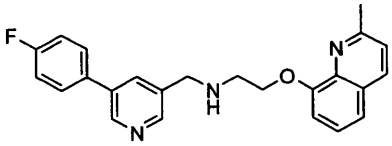
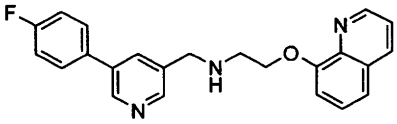
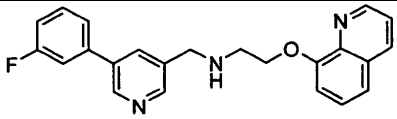
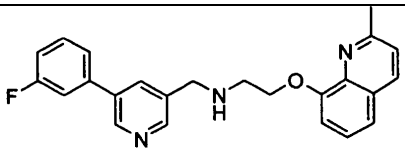


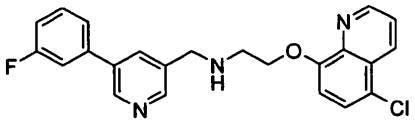
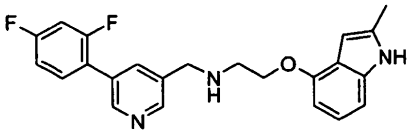
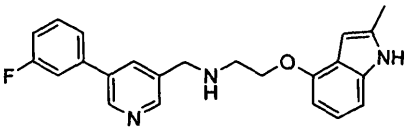
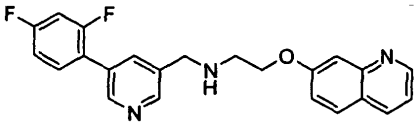
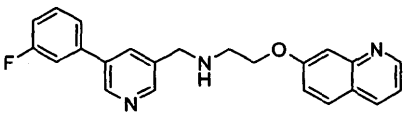
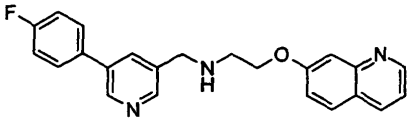
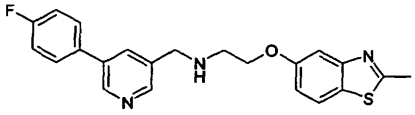
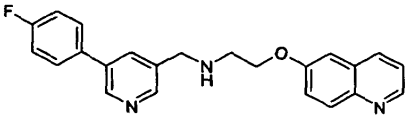
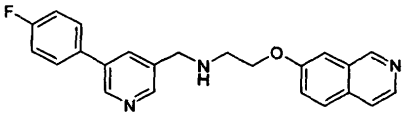
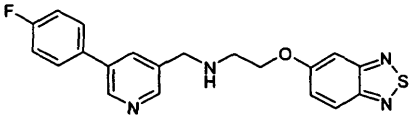
Una solución refrigerada a 0°C de 1,20 g (6,97 mmol) de (1*H*-indol-4-iloxi)-acetonitrilo en 20 ml de THF se mezcla con 531 mg (14,0 mmol) de hidruro de litio y aluminio y se calienta bajo agitación a temperatura ambiente. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se mezcla con 2 g de sulfato de sodio humedecido con agua y se filtra. La materia filtrada se evapora. 2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etilamina como aceite amarillento; ($M+H^+$): 177.

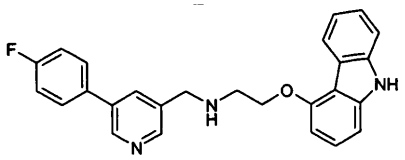
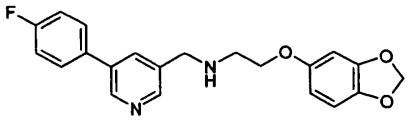
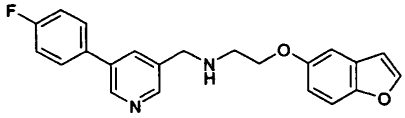
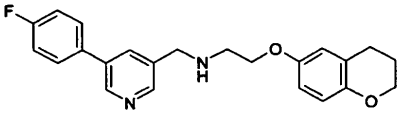
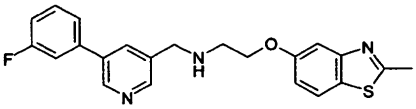
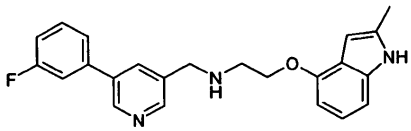
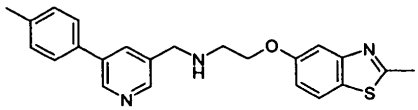
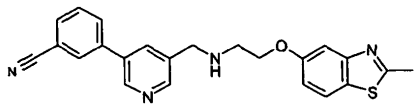
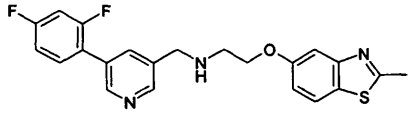
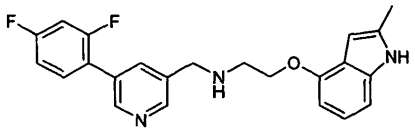
A una solución de 805 mg (4,00 mmol) de 5-(4-flúorfenil)-piridin-3-carbaldehído en 80 ml de tolueno se agregan 700 mg (3,972 mmol) de 2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etilamina y 100 mg (0,52 mmol) de monohidrato de ácido tolueno-4-sulfónico y la mezcla se calienta durante 18 horas en el separador de agua hasta alcanzar la ebullición. Tras la refrigeración, a la mezcla se agregan 50 ml de metanol y se agregan 630 mg (16,0 mmol) de hidruro de boro de sodio. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente, se reduce en vacío y el producto restante se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evapora y el producto restante se somete a una cromatografía en una columna en gel de sílice con acetato de etilo/etanol en 8:2 como eluyente. [5-(4-flúorfenilo)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina como cristales incoloros; ($M+H^+$) 362. El producto obtenido se mezcla con 3 ml de 0,1 N de HCl en isopropanol y se agita una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destila y el producto restante se mezcla con dietiléter y se filtra. Hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin- 3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina como cristales marrones; ($M+H^+$) 362.

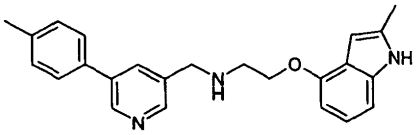
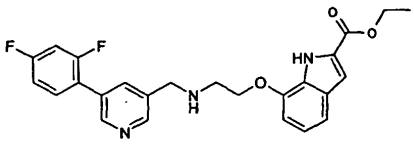
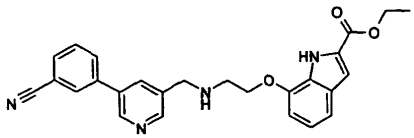
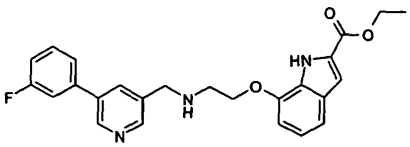
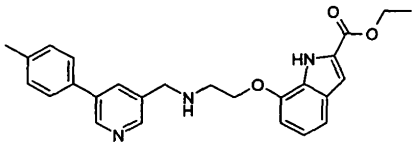
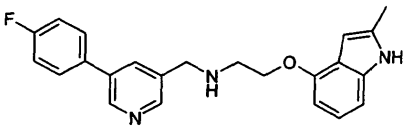
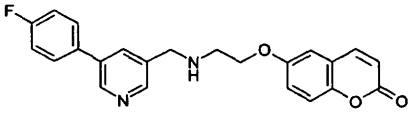
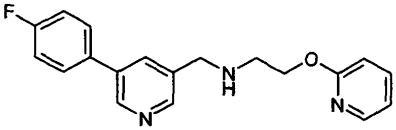
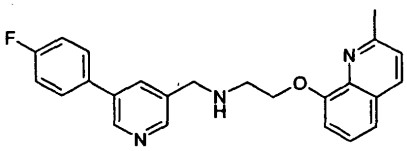
Ejemplo 3:

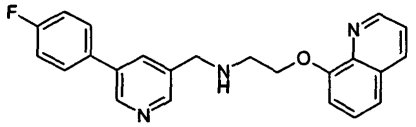
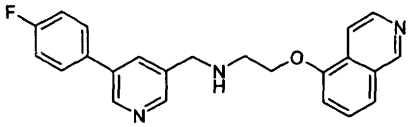
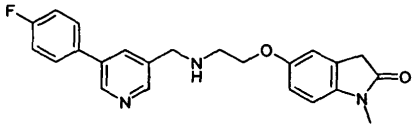
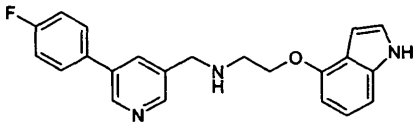
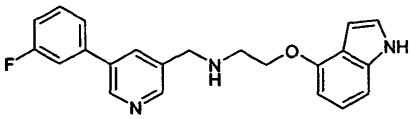
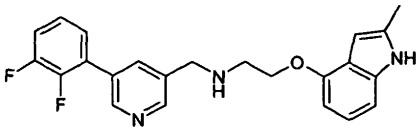
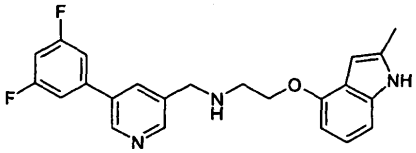
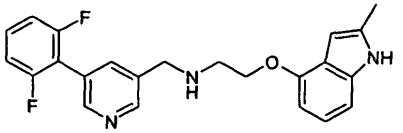
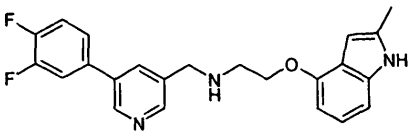
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga.

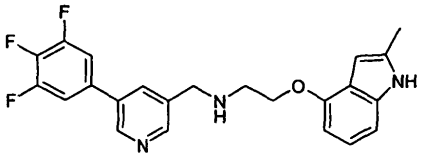
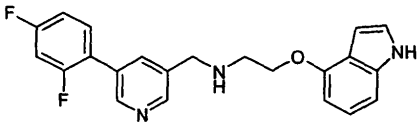
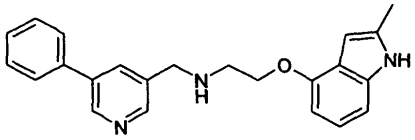
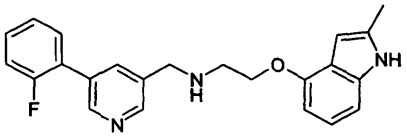
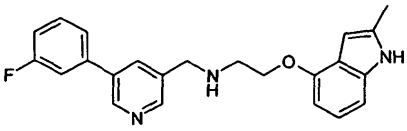
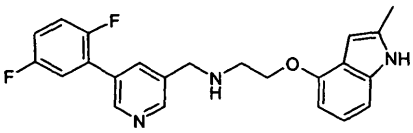
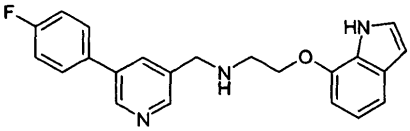
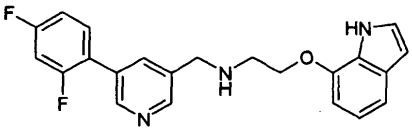
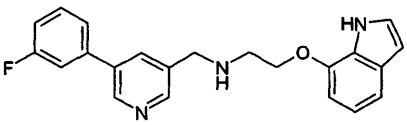
n°	estructura	nombre o forma salina	(M+ H+)
a		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
b		hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	426
c		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina	406
d		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina	392
e		hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenl)-piridin-3-ilmetil]-amina	408
f		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina	388
g		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina	374
h		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina	374
i		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina	388

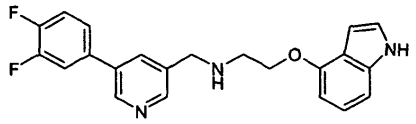
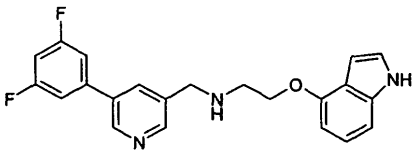
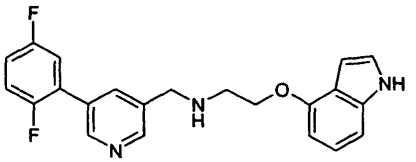
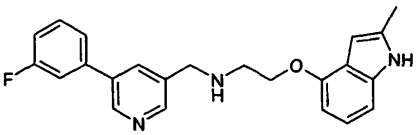
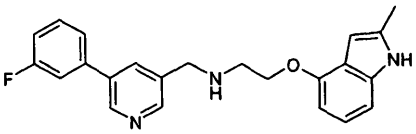
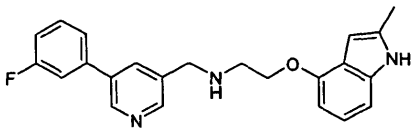
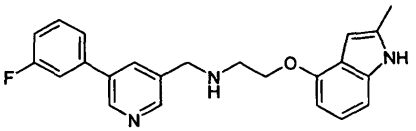
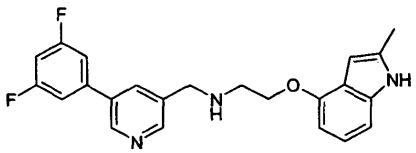
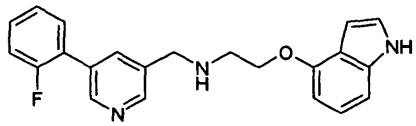
j		hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	408
k		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
l		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
m		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina	392
n		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina	374
o		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina	374
p		dihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina	394
q		trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-6-iloxi)-etil]-amina	374
r		trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(isoquinolin-7-iloxi)-etil]-amina	374
s		dihidrocloruro de [2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	381

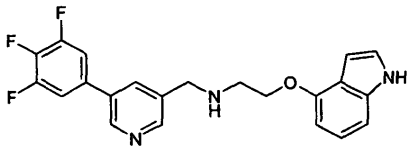
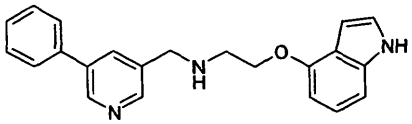
t		dihidrocloruro de [2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	412
u		dihidrocloruro de [2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	367
v		dihidrocloruro de [2-(benzofuran-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amin	363
w		dihidrocloruro de [2-(croman-6-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	448
x		dihidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina	394
y		dihidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
z		dihidrocloruro de [2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etil]-(5-p-tolil-piridin-3-ilmetil)-amina	390
aa		dihidrocloruro de 3-(5-{[2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etilamino]-metil}-piridin-3-il)-benzonitrilo	401
bb		dihidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina	412
cc		dihidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394

dd		dihidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-(5-p-tolil-piridin-3-ilmetil)-amina	372
ee		dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(2,4-diflúor-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster	452
ff		dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(3-ciano-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster	441
gg		dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster	434
hh		dihidrocloruro de 7-{2-[(5-p-Tolil-piridin-3-ilmetil)-amino]-etoxi}-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster	413
ii		dihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amin	376
jj		dihidrocloruro de 6-(2-{[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-chromen-2-ona	391
kk		trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amina	324
ll		trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina	388

mm		tri hidrocloruro de[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina	374
nn		trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(isoquinolin-5-iloxi)-etil]-amina	374
oo		dihidrocloruro de 5-(2-{[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1-metil-1,3-dihidroindol-2-ona	392
pp		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	362
qq		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	362
rr		hidrocloruro de [5-(2,3-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
ss		hidrocloruro de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
tt		hidrocloruro de [5-(2,6-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
uu		hidrocloruro de [5-(3,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394

vv		hidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-[5-(3,4,5-triflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	412
ww		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúoro-fenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	380
xx		hidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-(5-fenilpiridin-3-ilmetil)-amina	358
yy		hidrocloruro de [5-(2-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
zz		sulfonato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-amin-metano	376
aaa		hidrocloruro de [5-(2,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
bbb		hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina	362
ccc		hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina	380
ddd		hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina	362

eee		hidrocloruro de [5-(3,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	380
fff		hidrocloruro de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	380
ggg		hidrocloruro de [5-(2,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	380
hhh		malonato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
iii		Hemifumarato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
jjj		hemisulfato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
kkk		tartrato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	376
lll		hemifumarato de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	394
mmm		dihidrocloruro de [5-(2-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina	362

nnn		dihidrocloruro de [2-(1*H*-Indol-4-iloxi)-etil]-[5-(3,4,5-triflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina	398
ooo		dihidrocloruro de [2-(1*H*-Indol-4-iloxi)-etil]-(5-fenil-piridin-3-ilmetil)-amina	344

Ejemplo 4:

Ampollas inyectables

Una solución de 100 g de un compuesto de la fórmula general I y 5 g de fosfato de hidrógeno de disodio se regula con 3 l de agua de bidestilada hasta alcanzar un pH de 6,5 con 2 N de ácido clorhídrico, se ésteriliza por filtrado y se dispone en ampollas de inyección y se liofiliza. Esto se realizó en condiciones estériles. Cada ampolla de inyección contiene 5 mg del componente activo de la fórmula general I.

Ejemplo 5:

Una mezcla de 20 g de un compuesto de la fórmula general I se mezcla en caliente con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao y se vierte en cavidades. Cada supositorio contiene 20 mg de componente activo.

Ejemplo 6:

Una solución que contiene 1 g de un compuesto de la fórmula general I, 9,38 g de NaH_2PO_4 x 2 H_2O, 28,48 g de Na_2HPO_4 x $12H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio, se mezclan con 940 ml de agua bidestilada. La solución se regula en un pH de 6,8, se completa el litro con agua bidestilada y se ésteriliza bajo radiación.

Dicha solución puede ser utilizada en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo 7:

Pomada

500 mg de un compuesto de la fórmula general I se mezclan con 99,5 g de vaselina cruda en condiciones asépticas.

Ejemplo 8:

Pastillas

100 g de un compuesto de la fórmula general I, 1 kg de lactosa, 600 g de celulosa microcristalina, 600 g de almidón de maíz, 100 g de polivinilpirrolidona, 80 g de talco y 10 g de estearato de magnesio se mezclan y se prensan de manera usual, de modo que un comprimido contenga 100 mg del componente activo.

Ejemplo 9:

Comprimidos revestidos

Se obtienen los comprimidos como en el ejemplo 7 y posteriormente se revisten de manera conocida con sacarosa, almidón de maíz, talco, goma traganto y colorantes.

Ejemplo 10:

Cápsulas

Cápsulas de gelatina rígida se rellenan con un compuesto de la fórmula general I de manera conocida, de modo que cada cápsula contenga 5 mg de componente activo.

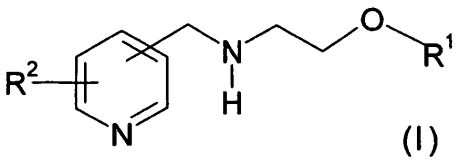
Ejemplo 11:

Spray inhalable

14 g de un compuesto de la fórmula general I se disuelven en 10 l de una solución de sal común isotónica. La solución es rellenada en contenedores de spray que se pueden adquirir en el mercado y que cuentan con un mecanismo de bombeo. La solución puede ser rociada en la boca o en la nariz. Una dosis de rociado (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de 0,14 mg de un compuesto de la fórmula general I.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general I



(I)

en donde

R^1 es el radical de un heterociclo con 1 a 3 estructuras cíclicas, en donde cada estructura cíclica es saturada, insaturada o aromática y, eventualmente, está concentrado con otras estructuras cíclicas que forman de ese modo un sistema cíclico condensado y el heterociclo presenta en total 1 a 4 átomos de N, O y/o átomos de S en las estructuras cíclicas y, eventualmente, está sustituido de manera simple, dobole o triple por uno o múltiples grupos -A, $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-NO_2$, -CN, Hal, $-COOR^4$, - $CON(R^4)_2$, $-COR^4$, =O;

R^2 es un grupo fenilo, eventualmente mono, di tri tetra o pentasustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, $-NO_2$ o -CN, o un grupo tienilo, o un grupo tienilo eventualmente mono o disustituido a través de uno o múltiples grupos Hal, A, -O-A, -NO2, -CN o tienilo;

R^4 es H o A,

A es alquilo C_1-C_6, en donde, eventualmente, 1 a 7 átomos de hidrógeno son reemplazados por flúor;

Hal es F, Cl, Br o I;

así como sus sales y solvatos compatibles.

2. Compuesto acorde a la reivindicación 1, caracterizado porque el sustituyente $-CH_2$-NH-CH_2-CH_2-O-R^1 en posición meta respecto del nitrógeno del anillo de piridina.

3. Compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R^2 se encuentra en una posición meta respecto del nitrógeno del anillo de piridina unido a R^2.

4. Compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por, al menos, una de las siguientes características:

R^1 es quinolilo, isoquinolilo, que presentan, eventualmente, al menos, un sustituyente del cloro, o indolilo, benzothiazolilo, cumaronilo, cumarinilo, piridilo o carbazolilo, en donde, eventualmente, se reemplaza, al menos, un hidrógeno del quinolilo, isoquinolilo, indolilo o benzotiazolilo por un grupo metilo o etoxicarbonilo;

R^2 significa fluorfenilo, difluorfenilo, cianofenilo o tolilo.

5. Compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por, al menos, una de las siguientes características:

R^1 es quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo, en donde, eventualmente, en la posición 5 un hidrógeno es reemplazado por un átomo de cloro, o indol-4-ilo o indol-7-ilo, en donde, eventualmente, un hidrógeno en la posición 2 del quinolilo o indolilo es reemplazado por un grupo metilo o etoxicarbonilo;

R^2 significa flúorfenilo, 2,4-diflúorfenilo, 3-cianofenilo o 4-metilfenilo.

6. Compuesto conforme a la reivindicación 1, seleccionado entre

a) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

b) hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

c) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina

d) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina

e) hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenl)-piridin-3-ilmetil]-amina

f) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina

g) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina

h) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina

i) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina

j) hidrocloruro de [2-(5-cloroquinolin-8-iloxi)-etil]-[5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

k) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

l) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

m) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina

n) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina

o) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-7-iloxi)-etil]-amina

p) dihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina

q) trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-6-iloxi)-etil]-amina

r) trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(isoquinolin-7-iloxi)-etil]-amina

s) dihidrocloruro de [2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

t) dihidrocloruro de [2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

u) dihidrocloruro de [2-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

v) dihidrocloruro de [2-(benzofuran-5-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amin

w) dihidrocloruro de [2-(croman-6-iloxi)-etil]-[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

x) dihidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina

i) dihidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

z) dihidrocloruro de [2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etil]-(5-p-tolil-piridin-3-ilmetil)-amina

aa) dihidrocloruro de 3-(5-{[2-(2-metil-benzotiazol-5-iloxi)-etilamino]-metil}-piridin-3-il)-benzonitrilo

bb) dihidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-etil]-amina

cc) dihidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

dd) dihidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-(5-p-tolil-piridin-3-ilmetil)-amina

ee) dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(2,4-diflúor-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster

ff) dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(3-ciano-fenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster

gg) dihidrocloruro de 7-(2-{[5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster

hh) dihidrocloruro de 7-{2-[(5-p-Tolil-piridin-3-ilmetil)-amino]-etoxi}-1*H*-indol-2-carbonsaureetiléster

ii) dihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amin

jj) dihidrocloruro de 6-(2-{[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-chromen-2-ona

kk) trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amina

ll) trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metilquinolin-8-iloxi)-etil]-amina

mm) tri hidrocloruro de[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(quinolin-8-iloxi)-etil]-amina

nn) trihidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(isoquinolin-5-iloxi)-etil]-amina

oo) dihidrocloruro de 5-(2-{[5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amino}-etoxi)-1-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

pp) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

qq) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

rr) hidrocloruro de [5-(2,3-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

ss) hidrocloruro de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

tt) hidrocloruro de [5-(2,6-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

uu) hidrocloruro de [5-(3,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

vv) hidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-[5-(3,4,5-triflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

ww) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúoro-fenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

xx) hidrocloruro de [2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-(5-fenilpiridin-3-ilmetil)-amina

ii) hidrocloruro de [5-(2-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

zz) sulfonato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1H-indol-4-iloxi)-etil]-amin-metano

aaa) hidrocloruro de [5-(2,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

bbb) hidrocloruro de [5-(4-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina

ccc) hidrocloruro de [5-(2,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina

ddd) hidrocloruro de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-7-iloxi)-etil]-amina

eee) hidrocloruro de [5-(3,4-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

fff) hidrocloruro de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

ggg) hidrocloruro de [5-(2,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

hhh) malonato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

iii) hemifumarato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

jjj) hemisulfato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

kkk) tartrato de [5-(3-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

lll) hemifumarato de [5-(3,5-diflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(2-metil-1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

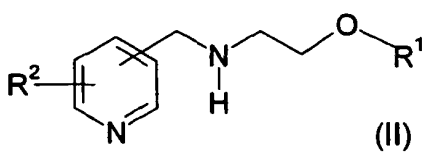
mmm) dihidrocloruro de [5-(2-flúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-[2-(1*H*-indol-4-iloxi)-etil]-amina

nnn) dihidrocloruro de [2-(1*H*-Indol-4-iloxi)-etil]-[5-(3,4,5-triflúorfenil)-piridin-3-ilmetil]-amina

ooo) dihidrocloruro de [2-(1*H*-Indol-4-iloxi)-etil]-(5-fenil-piridin-3-ilmetil)-amina

así como las correspondientes bases libres y otros solvatos y sales de las correspondientes bases libres.

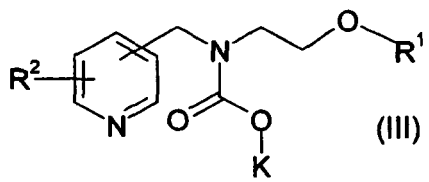
7. Compuesto de la fórmula general II



(II)

en donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

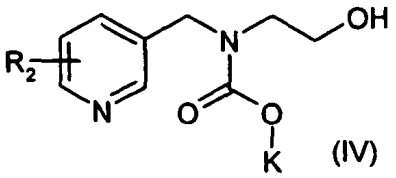
8. Compuesto de la fórmula general III



(III)

en donde R^1 y R^2 tiene el significado acorde a la reivindicación 1 y K es *terc*-butilo, flúoren-9-il-metil o bencilo.

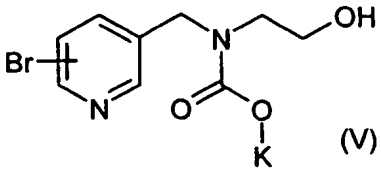
9. Compuestos de la fórmula general IV



(IV)

en donde R^2 y K tienen el significado indicado en la reivindicación 8.

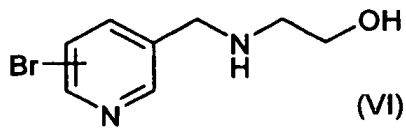
10. Compuestos de la fórmula general V



(V)

en donde tiene el significado indicado en la reivindicación 8.

11. Compuestos de la fórmula VI



(VI)

12. Procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula general I acorde a la reivindicación 1, **caracterizado por** uno de los siguientes pasos:

- síntesis de un compuesto de la fórmula general VI acorde a la reivindicación 11 de bromopiridin-3-il-metanal y H_2N-CH_2-CH_2-OH;

- síntesis de un compuesto de la fórmula general IV acorde a la reivindicación 10 de L-CO-O-K y un compuesto de la fórmula general VI acorde a la reivindicación 11;

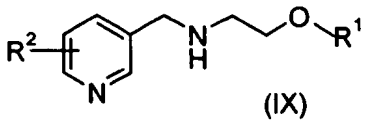
- síntesis de un compuesto de la fórmula general IV acorde a la reivindicación 9 de R_2-$B(OH)_2$ y un compuesto de la fórmula general V acorde a la reivindicación 10;

- síntesis de un compuesto de la fórmula general III acorde a la reivindicación 8 de HO-R^1 y un compuesto de la fórmula general IV acorde a la reivindicación 9 con las condiciones de la reacción Mitsunobu;

- síntesis de un compuesto de la fórmula general II acorde a la reivindicación 7, a partir de un compuesto de la fórmula general III acorde a la reivindicación 8,

en donde R^1, R^2 y K tienen el significado indicado en la reivindicación 8 y L Cl, N_3 o *terc*-butoxicarboniloxi.

13. Compuestos de la fórmula general IX

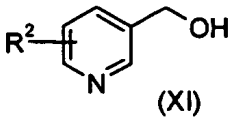


(IX) ,

en donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

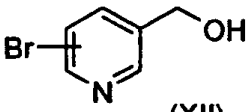
14. Procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula general I acorde a la reivindicación 1, caracterizado por uno de los siguientes pasos:

- síntesis de un compuesto de la fórmula general XI



(XI) ,

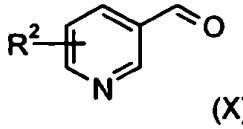
en donde R^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula general XII



(XII)

y R^2-$B(OH)_2$ en donde R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1;

- síntesis de un compuesto de la fórmula general X

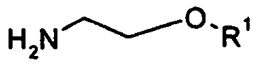


(X) ,

en donde R^2 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, a partir de un compuesto de la fórmula general XI;

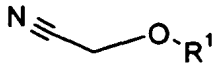
- síntesis de un compuesto de la fórmula general IX acorde a la reivindicación 13 a partir de un compuesto de la fórmula general X y R^1-O-CH_2-CH_2-NH_2, asimismo, R^1 tiene el significado acorde a la reivindicación 1;

- síntesis de un compuesto NH_2-CH_2-CH_2-O-R^1, idéntica a un compuesto de la fórmula general XIII



(XIII),

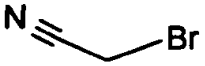
en donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1, de un compuesto de la fórmula general XIV



(XIV),

en donde R^1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1;

- síntesis de un compuesto de la fórmula general XIV a partir de un compuesto de la fórmula XV



(XV).

15. Procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 7 es pasado junto con un portador adecuado a una forma de dosificación adecuada.

16. Medicamento que contiene un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 6.

17. Utilización de un compuesto acorde a una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente, enfermedades mentales del grupo de la esquizofrenia y para combatir estados de pánico psicótico.