

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 106**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/88</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/538</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/385</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/403</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/407</b>	(2006.01)	<b>C07D 221/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/435</b>	(2006.01)	<b>C07D 265/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/78</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/438</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06782418 .5**

96 Fecha de presentación: **07.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1923387**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **DERIVADO DE ACILGUANIDINA O SAL DEL MISMO.**

30 Prioridad:  
**08.08.2005 JP 2005230095**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.12.2011**

73 Titular/es:  
**ASTELLAS PHARMA INC.**  
**3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU**  
**TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:  
**YAMADA, Hiroyoshi;**  
**ITAHANA, Hirotsune;**  
**MORITOMO, Ayako;**  
**MATSUZAWA, Takaho;**  
**NOZAWA, Eisuke;**  
**AKUZAWA, Shinobu y**  
**HARADA, Koichiro**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 106 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

Derivado de acilguanidina o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico, particularmente a un derivado de acilguanidina que es útil como agente para tratar síndrome del intestino irritable y/o un agente para prevenir migraña.

10 **Antecedentes de la invención**

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor de monoamina y ejerce diversas acciones fisiológicas mediante los receptores 5-HT. Los receptores 5-HT se clasifican en 7 familias de 5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>7</sub>. Particularmente, se conocen tres subtipos, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, para el receptor 5-HT<sub>2</sub> (referencia de no patente 1).

15 El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad en la que el dolor abdominal o la molestia abdominal continúan durante un largo periodo de tiempo. Basándose en los síntomas, el SII se clasifica en un tipo predominante de diarrea, un tipo predominante de estreñimiento y un tipo alterno de diarrea-estreñimiento. En cada caso se ha señalado que hay una relación causal entre el estado mórbido y la cantidad de 5-HT en sangre. Por ejemplo, hay un informe que señala que el aumento de la concentración de 5-HT en sangre después de la comida se produce en pacientes de SII predominante en diarrea y esto se refiere sumamente al estado mórbido (referencia de no patente 2).

25 Actualmente ya se ha usado un antagonista de receptores 5-HT o un agonista de receptores 5-HT en Europa y EE.UU. como agente para tratar SII, aunque está en una fase de ensayo clínico en Japón. El alosetrón (antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>) se usa en el campo clínico como agente para tratar tipo predominante de diarrea, pero se ha informado de efectos secundarios tales como colitis isquémica, estreñimiento y similares. Además, el tegaserod (agonista del receptor 5-HT<sub>4</sub>) se usa en el campo clínico en Europa y EE.UU. como agente para tratar tipo predominante de estreñimiento, pero también se ha informado de sus efectos secundarios (referencias de no patente 3 y 4).

35 En los últimos años también han estado en progreso los estudios farmacológicos sobre otros subtipos de receptores 5-HT (referencia de no patente 5). Con respecto al receptor 5-HT<sub>2B</sub> y al receptor 5-HT<sub>7</sub>, hay informes que advierten de dichos receptores y funciones de los tubos digestivos. Por ejemplo, hay informes que establecen que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> está localizado en el músculo longitudinal del íleon humano y un compuesto antagonista del receptor 5-HT<sub>2B</sub> suprime la contracción por 5-HT (referencia de no patente 6) y que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> que se localiza en el colon humano está relacionado con la contracción inducida por 5-HT en el momento de la estimulación eléctrica y un compuesto antagonista del receptor 5-HT<sub>2B</sub> la suprime (referencia de no patente 7).

40 Además, hay informes que establecen que el receptor 5-HT<sub>7</sub> está presente en intestinos delgados de cobaya (referencia de no patente 8) e intestino de rata (referencia de no patente 9) y en cuestión en el peristaltismo del íleon de cobaya (referencia de no patente 10). Basándose en lo anterior se espera que un compuesto que tiene antagonismo por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> sea útil como agente para tratar SII.

45 Por otra parte, la migraña es una cefalea pulsátil que es una enfermedad en la que se produce un dolor fuerte en un lado o en ambos lados de la cabeza y continúa durante varias horas a aproximadamente 3 días. Se sugiere que el estado mórbido de la migraña progresa por el siguiente mecanismo aparición. Es decir, el vaso sanguíneo de la duramadre se contrae una vez por la acción de neurotransmisores (por ejemplo, 5-HT y similares) y luego se dilata de nuevo y, en ese momento, libera péptidos vasoactivos (por ejemplo, péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP) y similares) y proteína del suero para acelerar la inflamación que conduce a la aparición de cefalea.

50 El agente farmacéutico que elige como diana la migraña se divide en un agente preventivo y un agente de tratamiento. El primero tiene como objetivo reducir la frecuencia de ataque administrándose preventivamente continuamente antes de la aparición de la enfermedad y el último tiene como objetivo suprimir el dolor tomándolo después de la expresión del ataque. Como agente preventivo para migraña, los antagonistas de Ca (por ejemplo, lomerizina, flunarizina y similares), los antagonistas de 5-HT (por ejemplo, pizotifeno, metisergida y similares); agentes bloqueantes β-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol y similares) y similares se usan clínicamente en ciertos países, pero se ha informado de muchos efectos secundarios y no se han obtenido suficientes efectos clínicos.

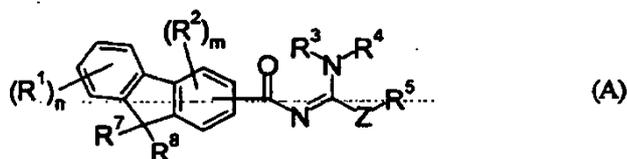
60 Con respecto al pizotifeno como antagonista de 5-HT entre los agentes preventivos descritos anteriormente, su eficacia es alta en comparación con otros agentes, pero hay un problema porque se observan sensación de fatiga, somnolencia, mareos, aumento de peso y efectos secundarios a su dosis eficaz (referencia de no patente 11). Se sabe que dicho compuesto tiene afinidad por todos los subtipos de receptores 5-HT y también tiene alta afinidad por diversos receptores tales como el receptor de la α<sub>1</sub>-adrenalina (α<sub>1</sub>), el receptor de la muscarina 1 (M<sub>1</sub>), el receptor de la dopamina 2 (D<sub>2</sub>) y similares.

65

En los últimos años se han realizado estudios farmacológicos sobre los subtipos de receptores de 5-HT. Se ha informado que un antagonista del receptor 5-HT<sub>2B</sub> suprime la pérdida de proteína extravascular de la duramadre inducida por m-clorofenilpiperazina (mCPP) de cobaya (referencia de no patente 12) y que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> que se localiza sobre el músculo liso vascular induce la liberación de monóxido de nitrógeno (NO) y el NO acelera la liberación de neuropéptidos tales como CGRP, sustancia P y similares del nervio trigémino (referencias de no patente 13 y 14). Por tanto, se ha obtenido un resultado que sugiere una acción preventiva de migraña por un modelo animal usando un antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> (referencia de no patente 15). Por tanto, hay informes que establecen que el receptor 5-HT<sub>7</sub> está presente en el nervio trigémino (referencia de no patente 16), en cuestión en la vasodilatación por 5-HT en músculo liso cerebrovascular (referencia de no patente 17) o en cuestión en la acción de aceleración de la pérdida de proteína extravascular de la duramadre (referencia de no patente 18). Además, se ha informado en las referencias de patente 1 y 2, solicitadas por el presente solicitante y publicadas después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, que un antagonista dual de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> selectivos es eficaz para prevenir migraña. Basándose en lo anterior se espera que un compuesto que tiene la actividad antagonista para los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> y es selectivo contra otros receptores sea útil como agente para prevenir migraña con menos efectos secundarios.

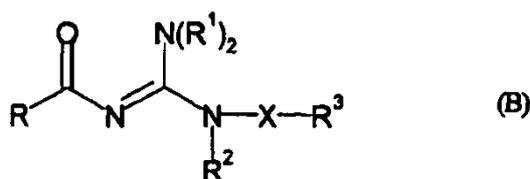
Como compuesto que tiene actividad antagonista para receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> se han informado los compuestos mostrados en las referencias de patente 1 y 2.

Se ha informado en las referencias de patente 1 y 2, solicitadas por el presente solicitante y publicadas después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, que un compuesto de fluoreno representado por la siguiente fórmula (A) tiene actividad antagonista para los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> y es eficaz para prevenir migraña.



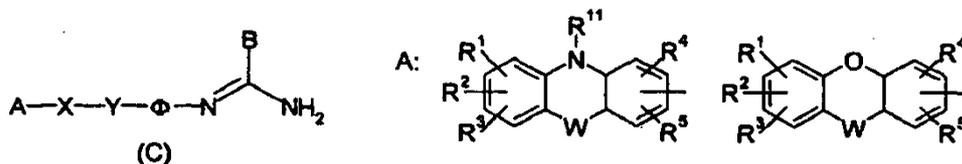
Como derivado de acilguanidina que tienen una estructura tricíclica se conocen las referencias de patente 3 y 4.

La referencia de patente 3 describe que los compuestos representados por la siguiente fórmula (B) son eficaces para el tratamiento de enfermedades centrales. Sin embargo, en estos compuestos, un grupo de anillo está ligado al resto de guanidina por un ligador X.



(en la fórmula, R es cicloalquilo, un arilo, un heteroarilo mono a tricíclico o similares,  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente H, un alquilo, alqueno o similares, X es un enlace, un alqueno, un alquilenilo o similares, y  $R^3$  es un cicloalquilo, un arilo, un alquilarilo o similares. Véase dicha publicación para los detalles)

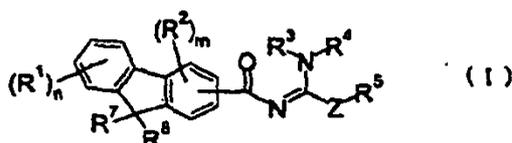
En la referencia de patente 4 se informa que los compuestos representados por la siguiente fórmula (C) tienen una actividad inhibitoria de NO sintasa y/o un actividad de eliminación de especies de oxígeno activo. Sin embargo, no hay divulgación ilustrativa en esta publicación sobre un compuesto en el que  $\Phi$  sea un enlace o un compuesto que tenga  $-NH_2$  as  $-NR^{13}R^{14}$ .



(en la fórmula,  $\Phi$  es un enlace o grupo fenileno, B es  $-CH_2-NO_2$ , un grupo alquilo, un grupo arilo o  $NR^{13}R^{14}$  o similares en la que  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, grupo ciano o similares, X es un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $CO-$  o similares, Y es un enlace,  $-(CH_2)_m-$  o similares, W no está presente, o es un enlace, átomo de S o  $NR^{15}$ , y  $R^1$  a  $R^5$  son hidrógeno, un halógeno o similares. Véase dicha publicación para los detalles)

- Referencia de no patente 1: Pharmacological Reviews, (EE.UU.), 1994, vol. 46, pág. 157-203  
Referencia de no patente 2: Gut, (Inglaterra), 1998, vol. 42, pág. 42 - 46  
Referencia de no patente 3: The American Journal of Gastroenterology, (EE.UU.), 2000, vol. 95, pág. 2698-2709  
5 Referencia de no patente 4: The American Journal of Gastroenterology, (EE.UU.), 2003, vol. 98, pág. 750 - 758  
Referencia de no patente 5: Drugs, (Nueva Zelanda), 2001, vol. 61, no. 3, pág. 317 - 332  
Referencia de no patente 6: British Journal of Pharmacology, (Inglaterra), 1995, vol. 114, pág. 1525 - 1527  
Referencia de no patente 7: British Journal of Pharmacology, (Inglaterra), 2002, vol. 135, pág. 1144 - 1151  
10 Referencia de no patente 8: European Journal of Pharmacology, (Holanda), 1995, vol. 280, pág. 243 - 250  
Referencia de no patente 9: Life Science, (Holanda), 2001, vol. 69, pág. 2467 - 2475  
Referencia de no patente 10: British Journal of Pharmacology, (Inglaterra), 2003, vol. 138, pág. 1210 - 1214  
Referencia de no patente 11: Journal of Neurology, (Alemania), 1991, vol. 238, pág. S45 - S52  
Referencia de no patente 12: Cephalalgia, (Inglaterra); 2003, vol. 23, pág. 117-123  
15 Referencia de no patente 13: The Journal of Biological Chemistry, (EE.UU.), 2000, vol. 275, pág. 9324 - 9331  
Referencia de no patente 14: Circulation Research, (EE.UU.), 1992, vol. 70, pág. 1313 - 1319  
Referencia de no patente 15: "Cluster Headache and Related Conditions", edited by D.W. Bonhaus, vol. 9, (Inglaterra), Oxford University Press, 1999, pág. 278 - 286  
20 Referencia de no patente 16: Neuroscience Letters, (Holanda), 2001, vol. 302, pág. 9 -12  
Referencia de no patente 17: European Journal of Pharmacology, (Holanda), 2002, vol. 439, pág. 1-11  
Referencia de no patente 18: Regional Anesthesia, (Inglaterra), 1996, vol. 21, pág. 219 - 225  
Referencia de patente 1: publicación internacional nº 2005/79845  
Referencia de patente 2: publicación internacional nº 2005/80322  
25 Referencia de patente 3: publicación internacional nº 99/20599  
Referencia de patente 4: publicación internacional nº 00/17191

El documento WO 2006/085510 (publicado el 17.08.2006) desvela un medicamento para SII que comprende un antagonista dual para 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. El antagonista dual es un derivado de fluoreno representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:



35 en la que los símbolos tienen los siguientes significados. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa -R<sup>0</sup>, alqueno inferior, alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-R<sup>0</sup>, -O-CO-R<sup>0</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -CONH<sub>2</sub>, -CO-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -CO-R<sup>0</sup>, -NR<sup>6</sup>-CO-R<sup>0</sup>, -NR<sup>6</sup>-CO<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>, -O-CO-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>0</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, NR<sup>6</sup>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-O-CO-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-CN, -R<sup>00</sup>-CONH<sub>2</sub>, -R<sup>00</sup>-CO-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-CO<sub>2</sub>H, -R<sup>00</sup>-CO<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-CO-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-NR<sup>6</sup>-CO-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-NR<sup>6</sup>-CO<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>, -R<sup>00</sup>-O-CO-NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, anillo heterocíclico saturado que contiene cicloalquilo o nitrógeno; en la que el anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, -OH, -O-R<sup>0</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup> y oxo (=O);

40 R<sup>0</sup> es igual o diferente entre sí y representa un alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>-alquilo C<sub>1-4</sub> y halógeno;

45 R<sup>6</sup> es igual o diferente entre sí y representa alquilo inferior o H;

R<sup>00</sup> es igual o diferente entre sí y representa alqueno inferior;

50 p es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

55 m es 0 ó 1;

60 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa -H, -R<sup>0</sup>, halógeno, -OH, -O-R<sup>0</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup>, -NR<sup>6</sup>-CO-R<sup>0</sup>, -O-R<sup>00</sup>-OH, -O-R<sup>00</sup>-O-R<sup>0</sup>, cicloalquilo, anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden considerarse en conjunto para formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en oxo (=O), =N-OH, =N-OR<sup>0</sup> y tetrahidropiranylideno, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden considerarse en conjunto para formar un alqueno inferior que puede estar interrumpido por 1 a 2 grupos seleccionados del grupo que consiste en -O-, -S(O)<sub>p</sub>-NR<sup>6</sup>- y -CONR<sup>6</sup>-, y puede formar un anillo de 3 a 8 miembros junto con el átomo de C al que están unidos.

Z es -NH-;

R<sup>3</sup> es -H o R<sup>0</sup>; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa -H, -R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>, -CO-R<sup>0</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden considerarse en conjunto para formar un grupo divalente que puede formar un anillo heterocíclico de 5 miembros junto con el grupo N-C-Z- al que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos, en la que Z puede ser adicionalmente -O- o S- y el anillo de 5 miembros puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, -OH, -O-R<sup>0</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>-R<sup>0</sup> y oxo (=O).

### Divulgación de la invención

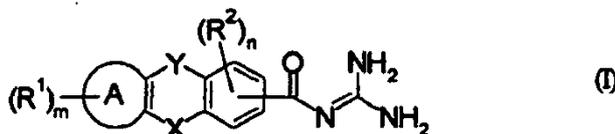
Problemas que va a resolver la invención

Como se ha descrito en lo anterior, los agentes existentes para tratar SII y los agentes para prevenir migraña no son satisfactorios en vista de la eficacia, seguridad y similares, de manera que goza de gran demanda proporcionar un agente para tratar SII y un agente para prevenir migraña, que tiene excelente eficacia y seguridad.

Medios para resolver los problemas

Como se ha descrito en lo anterior, se espera que un compuesto que tiene actividad antagonista para receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> se convierta en un agente de tratamiento de SII y/o un agente preventivo de migraña que tenga menos efectos secundarios y excelente eficacia. Por consiguiente, con el objetivo de proporcionar un compuesto útil como agente de tratamiento de SII y/o un agente preventivo de migraña, los presentes inventores han realizado intensos estudios sobre un compuesto que tiene actividad antagonista para receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Como resultado se encontró que derivados de acilguanidina novedosos representados por la siguiente fórmula general (I), que se caracterizan por la posesión de una estructura tricíclica, muestran excelente antagonismo para los dos receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. La presente invención se ha realizado adicionalmente encontrando que estos derivados de acilguanidina tienen excelentes efectos de tratamiento de SII y/o efecto preventivo de migraña en comparación con los compuestos convencionales que tienen actividad antagonista para sólo uno de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

Es decir, la presente invención se refiere a un derivado de acilguanidina representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



[los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa alquilo inferior que puede estar sustituido, alqueno inferior, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>0</sup>, -O-halógeno-alquilo inferior, -OC(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-C(O)R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>0a</sup>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>-alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, cicloalquilo, arilo o un grupo heterocíclico, en los que el arilo y un grupo heterocíclico en R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden estar respectivamente sustituidos, R<sup>0</sup> y R<sup>0a</sup>: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H o alquilo inferior, m, n y p: iguales o diferentes entre sí y cada uno es 0, 1 ó 2,

X: -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>5</sup>)-,

Y: (i) si X es -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>): un enlace sencillo,

(ii) si X es -N(R<sup>5</sup>)-: un enlace sencillo o -O-,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H, alquilo inferior que puede estar sustituido, halógeno, -OR<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-C(O)R<sup>0a</sup>, -SH o -S(O)<sub>p</sub>-alquilo inferior, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden formar juntos oxo, alquilen inferior-O-, -O-alquilen inferior-O-, alquilen inferior-S-, -S-alquilen inferior-S-, o alquilen inferior que puede estar interrumpido por 1 ó 2 grupos seleccionados de -O-, -NR<sup>0</sup>- y -S(O)<sub>p</sub>-,

R<sup>5</sup>: -H, alquilo inferior que puede estar sustituido, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-alquilo inferior, -S(O)<sub>p</sub>-arilo, cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen inferior-cicloalquilo, alquilen inferior-arilo, alquilen inferior-grupo heterocíclico, -C(O)-arilo o -C(O)-grupo heterocíclico,

en los que el arilo y el grupo heterocíclico en R<sup>5</sup> pueden estar respectivamente sustituidos, y en los que la posición de sustitución del grupo guanidinocarbonilo es la posición para contra Y; siempre que:

- (i) si X es  $-C(R^3)(R^4)-$ : el anillo A es anillo de cicloalqueno o anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros,  
(ii) si X es  $-N(R^5)-$ : el anillo A es anillo de benceno, anillo de cicloalqueno o anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros;

5

lo mismo debe aplicarse en lo sucesivo].

Además, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el derivado de acilguanidina anteriormente mencionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, particularmente una composición farmacéutica que es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, un agente preventivo de migraña y/o un agente de tratamiento de SII. Es decir,

10

- (1) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.  
(2) La composición farmacéutica descrita en (1), que es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.  
(3) La composición farmacéutica descrita en (1), que es un agente preventivo de migraña.  
(4) La composición farmacéutica descrita en (1), que es un agente de tratamiento de SII.  
(5) Uso del compuesto descrito en la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, un agente preventivo de migraña y/o un agente de tratamiento de SII.  
(7) El compuesto descrito en la fórmula (I) o una sal del mismo para un paciente para su uso en prevenir migraña y/o tratar SII.

15

20

25

#### VENTAJA DE LA INVENCION

El compuesto de la presente invención mostró excelente actividad antagonista para los dos receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Además, como el compuesto de la presente invención mostró excelente efecto de tratamiento de SII y/o efecto preventivo de migraña en comparación con los compuestos convencionales que tienen la actividad antagonista para sólo uno de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, es útil como agente de tratamiento de SII y/o agente preventivo de migraña.

30

#### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra un resultado de la medición del número de heces en el momento de la administración de PS-127445 en el modelo de defecación por estrés a confinamiento de rata del procedimiento de prueba (4). No se encontró diferencia significativa en los grupos de administración de 1, 3 y 10 mg/kg respectivos en comparación con el grupo de no administración (N = 10).

35

La Fig. 2 es una gráfica que muestra un resultado de la medición del número de heces en el momento de la administración de SB-269970 en el modelo de defecación por estrés a confinamiento de rata del procedimiento de prueba (4). No se encontró diferencia significativa en los grupos de administración de 1, 3 y 10 mg/kg respectivos en comparación con el grupo de no administración (N = 10).

40

La Fig. 3 es una gráfica que muestra un resultado de la medición del número de heces en el momento de administración simultánea de RS-127445 y SB-269970 en el modelo de defecación por estrés a confinamiento de rata del procedimiento de prueba (4). La prueba estadística se llevó a cabo por el procedimiento de Dunnett y \* muestra un nivel de significancia del 5%, y \*\* del 1% y \*\*\* del 0,1% (N = 10).

45

La Fig. 4 es una gráfica que muestra un resultado de la medición del número de heces en el momento de la administración del Ejemplo 84 en el modelo de defecación por estrés a confinamiento de rata del procedimiento de prueba (4). La prueba estadística se llevó a cabo por el procedimiento de Dunnett, y \*\* muestra 1% y \*\*\* muestra 0,1% (N = 10).

50

La Fig. 5 es una gráfica que muestra un resultado de la medición de la cantidad perdida de proteína en el momento de la administración de RS-127445 en el modelo de migraña de cobaya del procedimiento de prueba (5). La prueba estadística se llevó a cabo por el procedimiento de Dunnett, y \* muestra un nivel de significancia del 5%, y \*\* del 1%.

55

La Fig. 6 es una gráfica que muestra un resultado de la medición de la cantidad perdida de proteína en el momento de la administración SB-269970 en el modelo de migraña de cobaya del procedimiento de prueba (5). La prueba estadística se llevó a cabo por el procedimiento de Dunnett, y \*\* muestra un nivel de significancia del 1%.

60

La Fig. 7 es una gráfica que muestra un resultado de la medición de la cantidad perdida de proteína en el momento de la administración simultánea de RS-127445 y SB-269970 en el modelo de migraña de cobaya del procedimiento de prueba (5). La prueba estadística se llevó a cabo por la prueba de la t, y \* muestra un

65

nivel de significancia del 5%.

La Fig. 8 es una gráfica que muestra un resultado de la medición de la cantidad perdida de proteína en el momento de la administración del compuesto del Ejemplo 1 en el modelo de migraña de cobaya del procedimiento de prueba (5). La prueba estadística se llevó a cabo por la prueba de la t, y \* muestra un nivel de significancia del 5%.

### Mejor modo para llevar a cabo la invención

Lo siguiente describe la presente invención en detalle.

En esta descripción, el término "inferior" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se observe de otro modo.

"Alquilo inferior" significa un alquilo C<sub>1-6</sub>. Ilustrativamente pueden ejemplificarse metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Se prefiere un alquilo C<sub>1-4</sub>, y particularmente se prefieren metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

"Alquenilo inferior" significa un alquenilo C<sub>2-6</sub>. El doble enlace puede estar en cualquier posición opcional y puede tener dos o más dobles enlaces. Ilustrativamente pueden citarse, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo y similares. Se prefiere un alquenilo C<sub>2-4</sub>, y particularmente se prefieren vinilo, 1-propenilo, alilo e isopropenilo.

"Alquileo inferior" significa un grupo divalente resultante de la eliminación de un hidrógeno en una posición opcional de alquilo C<sub>1-6</sub>. Ilustrativamente pueden ejemplificarse metileno, etileno, metilmetileno, dimetilmetileno, trimetileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno y similares. Se prefiere un alquileo C<sub>1-4</sub>, y particularmente se prefieren metileno y etileno.

"Halógeno" significa un átomo de halógeno. Ilustrativamente pueden citarse flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor y cloro.

"Halógeno-alquilo inferior" significa un grupo en el que 1 o más átomos de hidrógeno opcionales del "alquilo inferior" anteriormente mencionado están sustituidos por el "halógeno" anteriormente mencionado que son iguales o diferentes entre sí. Ilustrativamente pueden ejemplificarse fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, hexafluoropropilo y similares. Se prefiere un alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con 1 a 5 flúor, y particularmente se prefiere trifluorometilo.

"Cicloalquilo" significa un grupo de anillo de hidrocarburo C<sub>3-10</sub> no aromático que puede formar un anillo con puentes o un espiroanillo o puede estar parcialmente insaturado. Ilustrativamente pueden ejemplificarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, norbornilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Se prefiere un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y particularmente se prefieren ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Anillo de cicloalqueno" en el anillo A significa un anillo de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> no aromático monocíclico que tiene un doble enlace en el sitio fusionado con el anillo que contiene X e Y, que puede tener adicionalmente un doble enlace. Ilustrativamente pueden ejemplificarse ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares. Se prefieren ciclopenteno y ciclohexeno.

"Ariolo" significa un grupo de anillo de hidrocarburo C<sub>6-14</sub> aromático monocíclico a tricíclico. Ilustrativamente pueden citarse, por ejemplo, fenilo, naftilo, antranilo y similares. Se prefieren fenilo y naftilo. Además, un anillo de hidrocarburo C<sub>5-8</sub> no aromático puede estar fusionado en el anillo y puede formar, por ejemplo, indanilo o tetrahidronaftilo.

"Grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros saturado, insaturado o parcialmente insaturado, grupo heterocíclico bicíclico de 8 a 14 miembros o grupo heterocíclico tricíclico de 11 a 20 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Puede formar óxido o dióxido por la oxidación del S o N como átomo de anillo, o puede formar un anillo unido por puentes o espiroanillo. Como grupo heterocíclico monocíclico pueden ejemplificarse ilustrativamente azetidínico, oxiranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, dihidrofurilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y similares. Como grupo heterocíclico bicíclico pueden ejemplificarse ilustrativamente indolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo y similares. Como grupo heterocíclico tricíclico pueden ejemplificarse ilustrativamente carbazolilo, acridinilo y similares. Se prefieren azetidínico, oxiranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo y tienilo, y particularmente se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo y tienilo.

“Anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros” en el anillo A significa un anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros insaturado o parcialmente insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N y tiene un doble enlace en el sitio fusionado con el anillo que contiene X e Y. Ilustrativamente, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, furano, tiofeno, oxazol, tiazol, tetrahidropiridina y similares. Se prefiere un anillo heteromonocíclico de 5 o de 6 miembros, y particularmente se prefieren tiofeno, piridina y tetrahidropiridina.

“Alquileo inferior que puede estar interrumpido por 1 ó 2 grupos seleccionados de -O-, -NR<sup>0</sup>- y -S(O)<sub>p</sub>-” formado por R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación significa un grupo formado insertando 1 ó 2 grupos seleccionados de -O-, -NR<sup>0</sup>- y -S(O)<sub>p</sub>- en el enlace carbono-carbono de alquileo inferior. Si se insertan 2 grupos, los grupos respectivos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Ilustrativamente pueden ejemplificarse -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- y similares.

“Que puede estar sustituido” significa que está “no sustituido” o “sustituido con 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí”.

Según la descripción, el sustituyente aceptable del término “que puede estar sustituido” puede ser uno cualquiera siempre y cuando se use generalmente en dicho campo técnico como sustituyente del grupo respectivo. Además, si están presentes dos o más grupos como es el caso, por ejemplo, del alquilo inferior de -C(O)-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Como sustituyentes del “alquilo inferior que puede estar sustituido” en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se prefieren halógeno, -OR<sup>0</sup>, -O-alquilen inferior-arilo, -OC(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-C(O)R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>0a</sup>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>-alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> o -C(O)NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>. Particularmente se prefiere halógeno, -OR<sup>0</sup> o -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>.

Como el sustituyente de “arilo” y “grupo heterocíclico” que pueden estar respectivamente sustituidos en R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> se prefieren halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con halógeno o arilo, -OR<sup>0</sup> o -O-halógeno-alquilo inferior. Particularmente se prefiere halógeno o alquilo inferior.

A continuación se muestran realizaciones preferidas de la presente invención.

Como R<sup>1</sup> se prefiere halógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -NH<sub>2</sub>, alquilen inferior-OR<sup>0</sup> o -C(O)H, y más preferido halógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, alquilen inferior-OH o -C(O)H.

Como R<sup>2</sup> se prefiere halógeno o alquilo inferior.

Como m se prefiere 0 ó 1, más preferentemente 0.

Como n se prefiere 0.

Como R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se prefieren el caso en los que son iguales o diferentes entre sí y cada uno es alquilo inferior o -OR<sup>0</sup>, o el caso en el que significan oxo, alquilen inferior-O- o -S-alquilen inferior-S- en combinación. Como R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se prefiere más alquilo inferior o -OR<sup>0</sup>, o alquilen inferior-O- o -S-alquilen inferior-S- como R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación, y adicionalmente se prefiere alquilen inferior-O- como R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> en combinación.

Como R<sup>5</sup>, cuando Y es un enlace sencillo, se prefiere -H, alquilo inferior, alquilen inferior-OR<sup>0</sup>, cicloalquilo, alquilen inferior-cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior), -C(O)-alquilo inferior, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior o -C(O)-N(alquilo inferior, más preferido alquilo inferior, cicloalquilo, alquilen inferior-cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior), -C(O)-alquilo inferior o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, y adicionalmente más preferido alquilo inferior. Si Y es -O-, como R<sup>5</sup> se prefiere -H, alquilo inferior, -cicloalquilo, un grupo heterocíclico o alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior), más preferido alquilo inferior, cicloalquilo, un grupo heterocíclico o alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior), y adicionalmente más preferido alquilo inferior.

Como anillo A, si X es -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), se prefiere tiofeno o piridina, y más preferido tiofeno. Si X es -N(R<sup>5</sup>)-, como anillo A se prefiere benceno, tiofeno o piridina, y más preferido benceno.

Como X se prefiere -C(R<sup>3</sup>XR<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>5</sup>)-.

Como Y se prefiere un enlace sencillo. Como sistema tricíclico constituido por el anillo A, un anillo que contiene X e Y y el anillo de benceno se prefiere carbazol, fenoxazina, indeno[2,1-b]tiofeno o indeno[2,1-c]piridina, más preferido indeno[2,1-b]tiofeno o indeno[2,1-c]piridina, y adicionalmente más preferido indeno[2,1-b]tiofeno.

En el sistema tricíclico anteriormente mencionado, la posición de sustitución del grupo guanidinocarbonilo es la

posición para contra Y. Ilustrativamente es la posición 2 en el caso de carbazol y fenoxazina, la posición 6 en indeno[2,1-b]tiofeno y la posición 7 en indeno[2,1-c]piridina.

5 Es más deseable un compuesto que consiste adicionalmente en la combinación de los grupos preferidos descritos en lo anterior.

Además, a continuación se muestran otras realizaciones preferidas del compuesto de la presente invención representadas por la fórmula general (I).

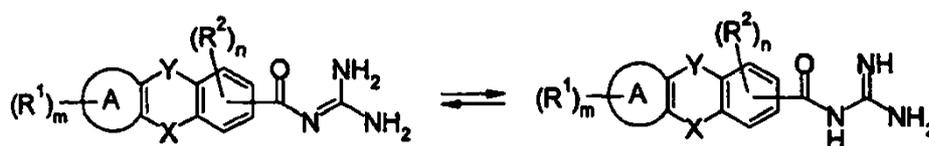
- 10 (1) El compuesto descrito en la fórmula general (I) en la que X es  $-C(R^3)(R^4)-$ .  
 (2) El compuesto descrito en (1) en la que el anillo A es tiofeno o piridina.  
 (3) El compuesto descrito en (2) en la que el sistema tricíclico está constituido por el anillo A, un anillo que contiene X e Y y el anillo de benceno es indeno[2,1-b]tiofeno o indeno[2,1-c]piridina.  
 15 (4) El compuesto descrito en (3) en la que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno es alquilo inferior o  $-OR^0$ , u oxo, alquilen inferior-O- o -S-alquilen inferior-S- como  $R^3$  y  $R^4$  en combinación.  
 (5) El compuesto descrito en la fórmula general (I) en la que X es  $-N(R^5)-$ .  
 (6) El compuesto descrito en (5) en la que Y es un enlace sencillo.  
 (7) El compuesto descrito en (6) en la que el anillo A es benceno.  
 20 (8) El compuesto descrito en (7) en la que  $R^5$  es alquilo inferior, cicloalquilo, alquilen inferior-cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior), -C(O)-alquilo inferior o  $-S(O)_2$ -alquilo inferior.  
 (9) El compuesto descrito en (5) en la que Y es -O-.  
 (10) El compuesto descrito en (9) en la que el anillo A es benceno.  
 25 (11) El compuesto descrito en (10) en la que  $R^5$  es alquilo inferior, cicloalquilo, un grupo heterocíclico o alquilen inferior-(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo inferior).  
 (12) Un compuesto descrito en la fórmula general (I) seleccionado del grupo que consiste en N-(diaminometilen)-4,5-dihidro-3H-espiro[furan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofeno]-6'-carboxamida, N-(diaminometilen)-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxamida, N-(diaminometilen)-10-isopropil-10H-fenoxazin-2-carboxamida,  
 30 N-(diaminometilen)espiro[1,3-ditiofan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofeno]-6'-carboxamida, y N-(diaminometilen)-4-metoxi-4-metil-4H-indeno[1,2-b]tiofeno]-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Además, según la descripción, la "afinidad de unión" significa la capacidad para unirse a una parte de un receptor, y su evaluación se lleva a cabo comparando el valor de  $K_i$  calculado por una prueba de unión a receptor *in vitro* como se describe en el procedimiento de prueba o el valor de  $CI_{50}$  de una prueba de unión a receptor llevada a cabo bajo condición iguales según lo requiera la ocasión. A este respecto, si el valor de  $CI_{50}$  no puede calcularse debido a que la acción inhibitoria suficiente no se muestra a una cierta concentración en la prueba de unión a receptor, el valor de  $CI_{50}$  del compuesto se considera como dicha concentración o más en algunos casos.

40 Cuando la afinidad de unión del compuesto de la presente invención es "selectiva" por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> significa que la afinidad de unión de dichos receptores es alta en comparación con la afinidad de unión por "otros receptores". "Selectivo" según la presente invención indica un caso en el que el valor de  $K_i$  o el valor de  $CI_{50}$  que muestra afinidad de unión por dichos receptores es 1/10 o menos en comparación con el valor por los "otros receptores", y este valor es preferentemente 1/50 o menos, más preferentemente 1/100 o menos, más adicionalmente preferentemente 1/500 o menos, particularmente preferentemente 1/1000 o menos.

50 Los "otros receptores" como se usa en este documento son otros receptores que se informan con respecto a los antagonistas de los receptores 5-HT no selectivos existentes y receptores que se refieren particularmente a acciones no deseables. Por tanto, como compuesto de la presente invención se prefiere un compuesto cuya afinidad de unión por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> es selectiva en comparación con los receptores  $\alpha_1$ , M<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, y más preferido un compuesto cuya afinidad de unión por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> es selectiva en comparación con los receptores  $\alpha_1$ , M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>6</sub>.

55 Hay un caso en el que los isómeros y tautómeros geométricos están presentes en el compuesto (I) de la presente invención. Por ejemplo, los siguientes tautómeros están presentes.



60 La presente invención incluye uno de tales tautómeros o una mezcla de los mismos. Además, hay un caso en el que los isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico están presentes en el

compuesto de la presente invención. La presente invención incluye mezclas y homólogos aislados de estos isómeros ópticos.

A este respecto, todos los compuestos que se convierten en el compuesto (I) o una sal del mismo sometidos a metabolismo en el cuerpo vivo, o los llamados profármacos, están incluidos en el compuesto (I) de la presente invención. Con respecto al grupo que forma este profármaco pueden ejemplificarse los grupos descritos en "Progress in Medicine", Lifescience Medica, 1985, vol. 5, pág. 2157 - 2161 y los grupos descritos en "Iyakuhin no Kaihatsu (Desarrollo de medicinas)", publicado en 1990 por Hirokawa Shoten, vol. 7 Bunshi Sekkei (Diseño molecular) 163-198.

Como sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) de la presente invención pueden citarse ilustrativamente sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares) y similares. Por tanto, hay un caso en el que forma una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyente y, por ejemplo, sales con bases inorgánicas que contienen metales tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o bases orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares), sal de amonio, y similares.

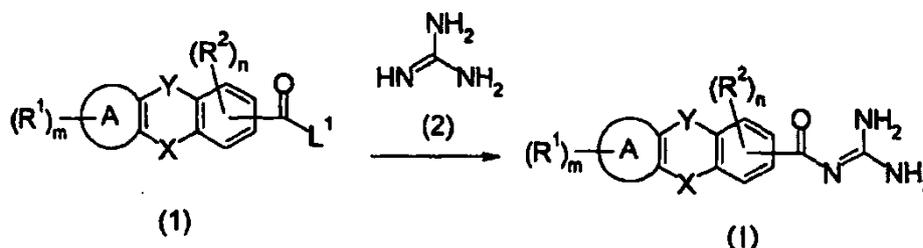
Además, la presente invención también incluye diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas del compuesto (I) y sales del mismo.

(Procedimientos de producción)

El compuesto (I) de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden producirse empleando diversos procedimientos sintéticos convencionalmente conocidos haciendo uso de las características basándose en su esqueleto básico o tipos de sus sustituyentes. En ese caso, dependiendo de los tipos de grupo funcional, hay un caso en el que la protección de dicho grupo funcional con un grupo protector apropiado o su sustitución con un grupo que puede convertirse fácilmente en dicho grupo funcional, en las etapas de los materiales de partida en productos intermedios, es eficaz en vista de las técnicas de producción. Como tal, un grupo funcional incluye grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares, como sus grupos protectores pueden citarse los grupos protectores descritos, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" editado por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (EE.UU.), 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, y éstos pueden seleccionarse opcionalmente y usarse en respuesta a las condiciones de reacción. Por un procedimiento tal, un compuesto deseado puede obtenerse llevando a cabo la reacción introduciendo dicho grupo protector y luego eliminando el grupo protector o convirtiéndolo en un grupo deseado según lo requiera la ocasión.

Lo siguiente describe procedimientos de producción típicos del compuesto de la presente invención.

(Procedimiento de producción 1)



( $L^1$  representa -OH o un grupo saliente).

Este procedimiento de producción es un procedimiento en que el compuesto (I) de la presente invención se produce sometiendo un ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo (1) y guanidina (2) o una sal del mismo a amidación.

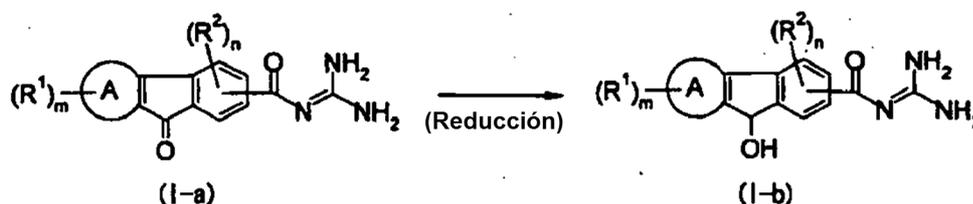
La reacción puede llevarse a cabo usando cantidades equivalentes del ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo (1) y guanidina (2), o guanidina en una cantidad en exceso. Puede llevarse a cabo bajo enfriamiento a bajo calentamiento, preferentemente a de  $-20^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$ , en un disolvente que es inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno o similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo o similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), dioxano o dimetoxietano (DME) o similares), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de

dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo o agua, o un líquido mixto de los mismos.

Si se usa un ácido carboxílico libre en el que  $L^1$  es OH como compuesto de partida (1), se desea llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de condensación. En ese caso se desea usar un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WSC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), difenilfosforilazida (DPPA), oxiclورو fosforoso o similares, y adicionalmente un agente aditivo (por ejemplo, N-hidroxisuccinimida (HONSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o similares). Puede llevarse a cabo usando cantidad equivalente o cantidad en exceso del agente de condensación basado en el ácido carboxílico.

Como derivado reactivo del ácido carboxílico en el que  $L^1$  es un grupo saliente con respecto al compuesto de partida (1) puede ejemplificarse un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de ácido, bromuro de ácido o similares), un ácido anhídrido (por ejemplo, un anhídrido de ácido mixto con clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluenosulfónico, ácido isovalérico o similares o anhídrido de ácido simétrico), un éster activo (por ejemplo, un éster que puede prepararse usando fenol que puede estar sustituido con un grupo aceptor de electrones tal como un grupo nitro, un átomo de flúor o similares, HOBt, HONSu y similares), un éster de alquilo inferior y similares, y cada uno de ellos puede producirse a partir del ácido carboxílico respectivo usando una reacción obvia para aquellos expertos en la materia. Dependiendo del tipo de los derivados reactivos, algunas veces es ventajoso para el suave progreso de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base (por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina y similares o bases inorgánicas tales como bicarbonato sódico). La piridina también puede servir de disolvente. A este respecto, cuando se usa un éster de alquilo inferior como derivado reactivo, se desea llevar a cabo la reacción bajo temperatura ambiente a bajo calentamiento a reflujo.

(Procedimiento de producción 2)



Entre los compuestos (I) de la presente invención, un compuesto (I-b) en el que  $-CR^3R^4-$  está representado por  $-CH(OH)-$  puede producirse sometiendo a reducción un compuesto (I-a) de la presente invención en el que dicho resto es un grupo carbonilo.

La reacción se lleva a cabo tratando el compuesto (I-a) con una cantidad equivalente o cantidad en exceso de un agente reductor. Como agente reductor se usan agentes reductores de hidruro tales como borohidruro de sodio o hidruro de diisobutilaluminio o similares, o el agente reductor descrito en "Comprehensive Organic Transformation", editado por Richard C. Larock, (USA), VCH Publishers, Inc., 1989. La reacción se lleva a cabo bajo enfriamiento a bajo calentamiento, preferentemente a de  $-20^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente, usando disolventes seleccionados de hidrocarburos aromáticos, éteres, DMF, DMSO, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares), o agua, o disolventes mixtos de los mismos.

(Procedimiento de producción 3, otros procedimientos de producción)

Los compuestos de la presente invención que tienen diversos grupos funcionales tales como un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo amido, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino y similares pueden producirse fácilmente por aquellos procedimientos que son obvios para aquellos expertos en la materia o procedimientos modificados de los mismos usando los compuestos de la presente invención que tienen un grupo nitro, grupo éster, grupo carboxilo, grupo amino correspondiente y similares como materiales de partida. Por ejemplo, éstos pueden producirse por las siguientes reacciones.

3-a: Reducción (1)

Un compuesto que tiene un grupo amino puede producirse reduciendo un compuesto que tiene un grupo nitro. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo usando una reacción de hidrogenación que usa paladio-carbón, níquel Raney o similares como catalizador.

3-b: Reducción (2).

Un compuesto que tiene un grupo hidroxialquilo puede producirse reduciendo un compuesto que tiene un grupo éster. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo usando hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o similares como agente reductor

### 5 3-c: Hidrólisis

Un compuesto que tiene un grupo carboxilo puede producirse hidrolizando un compuesto que tiene un grupo éster. Por ejemplo, esto puede llevarse a cabo según las reacción de desprotección descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" descrito anteriormente.

10

### 3-d: Amidación

Un compuesto que tiene un grupo amido puede producirse por la amidación de un compuesto que tiene un grupo carboxilo o un grupo amino. Esto puede llevarse a cabo según el procedimiento de producción 1 anteriormente mencionado.

15

### 3-e: Alquilación

Un compuesto que tiene un grupo alquilamino puede producirse alquilando un compuesto que tiene un grupo amino. Como reacción de alquilación, la reacción puede llevarse a cabo por un procedimiento general usando diversos agentes alquilantes (por ejemplo, un haluro de alquilo, un éster de ácido alquilsulfónico o similares). Además, un compuesto que tiene un grupo alquilamino puede producirse llevando a cabo alquilación reductiva de un compuesto que tiene un grupo amino con un compuesto de carbonilo. A la reacción puede aplicársele el procedimiento descrito en "Jikken Kagaku Koza (Curso de química experimental) (vol. 20) Yuki Gosei (Síntesis orgánica 2)", editado por The Chemical Society of Japan, 4ª edición, Maruzen; 1992, p:300; o similares.

20

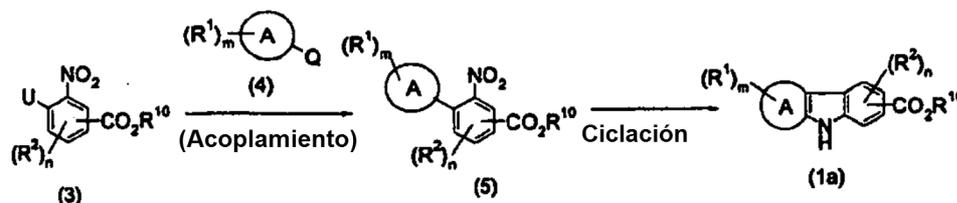
25

(Producción de compuestos de partida)

El compuesto de partida (1) en los procedimientos de producción descritos en lo anterior puede producirse, por ejemplo, por el siguiente procedimiento, un procedimiento convencionalmente conocido o un procedimiento modificado del mismo.

30

#### (Síntesis del material de partida 1)



(En las fórmulas, o bien Q o bien U es -Br, -Cl, -I o -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y los otros representan -B(OH)<sub>2</sub> o B(O-alquilo inferior)<sub>2</sub>. R<sup>10</sup> representa un grupo protector tal como alquilo inferior o bencilo o similares. Lo mismo debe aplicarse en lo sucesivo).

35

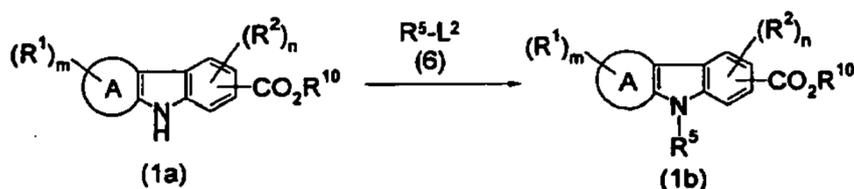
Entre los compuestos de partida representados por la fórmula (1), un compuesto (1a) en el que X es NH e Y es un enlace sencillo puede producirse por la ruta de reacción anterior.

40

En este caso, la reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo mediante el procedimiento descrito en "Synthetic Communications", (Inglaterra), 1981, vol. 11, pág. 513 - 519, "Synlett", (Alemania), 2000, vol. 6, pág. 829 - 831, o "Chemistry Letters", 1989, pág. 1405 - 1408. La reacción de ciclado puede llevarse a cabo a temperatura ambiente a bajo calentamiento en un disolvente tal como benceno, tolueno o similares o sin disolvente, usando fosfito de trietilo, trifenilfosfina o similares.

45

## (Síntesis del material de partida 2)



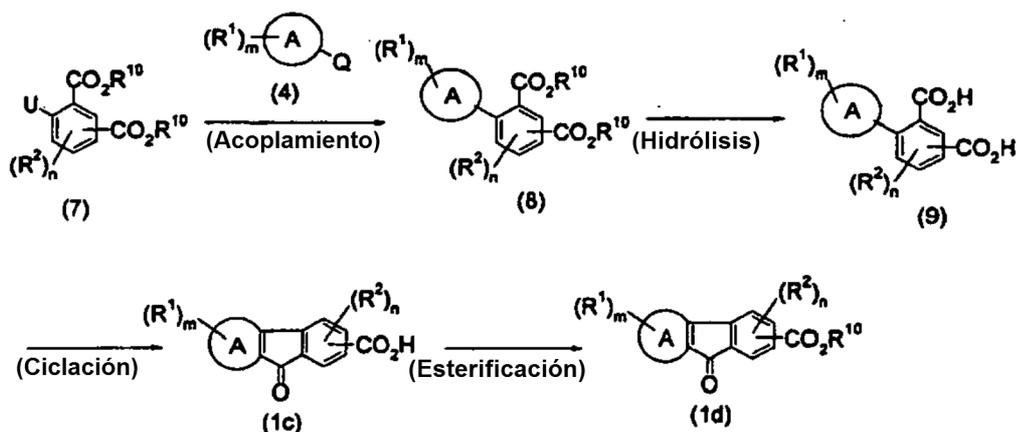
(L<sup>2</sup> representa -OH o un grupo saliente tal como halógeno, -O-metanosulfonilo, -O-p-toluenosulfonilo o similares).

- 5 Entre los compuestos de partida (1), un compuesto (1b) en el que X es NR<sup>5</sup> e Y es un enlace sencillo puede producirse a partir del compuesto (1a) mediante la reacción tal como alquilación, acilación, sulfonilación o similares.

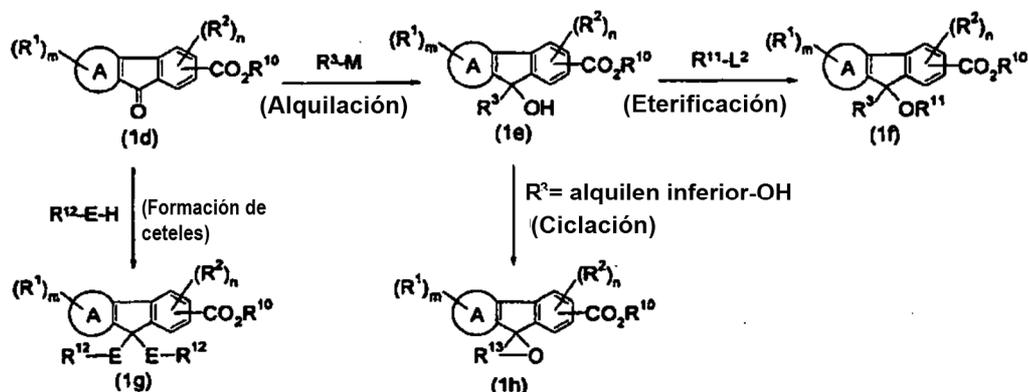
Si se usa un compuesto (6) en el que L<sup>2</sup> es un grupo saliente, la reacción de alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio o similares. Por tanto, si se usa un compuesto (6) en el que L<sup>2</sup> es -OH, puede llevarse a cabo usando el procedimiento usual de la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, según el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, (Los Países Bajos), 2002, vol. 43, pág. 2187.

- 15 Con respecto a la acilación o sulfonilación, la reacción puede llevarse a cabo usando un haluro de ácido en el que el grupo saliente de L<sup>2</sup> es halógeno o similares, como compuesto (6), en presencia de una base tal como hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio o similares.

## (Síntesis del material de partida 3)



- 20 Entre los compuestos de partida representados por la fórmula (1), los compuestos (1c) y (1d) en los que -CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> se representan por -C(O)- pueden producirse por la ruta de reacción anterior. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo del mismo modo que la reacción de acoplamiento de la síntesis del material de partida 1. La hidrólisis y la esterificación pueden llevarse a cabo según la reacción de hidrólisis y la reacción de esterificación descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado. El procedimiento usual de reacción de Friedel-Crafts intramolecular puede usarse para la reacción de ciclación y, por ejemplo, puede citarse el procedimiento descrito en "Journal of the American Chemical Society", (EE.UU.), 1941, vol. 63, pág. 1948.
- 25



(En las fórmulas,  $R^{11}$  representa alquilo inferior,  $R^{12}$  representa alquilo inferior o dos  $R^{12}$  juntos forman alquilen inferior, M representa el contracción tal como ión litio; ión magnesio o similares de un metal reactivo orgánico, E representa O o S, y  $R^{13}$  representa alquilen inferior).

Entre los compuestos de partida (1), los compuestos (1e) a (1h) en los que al menos uno de  $R^3$  y  $R^4$  tiene diversos tipos de sustituyente pueden producirse fácilmente usando cada reacción de la alquilación, eterificación, formación de cetales ciclación o una combinación de las mismas.

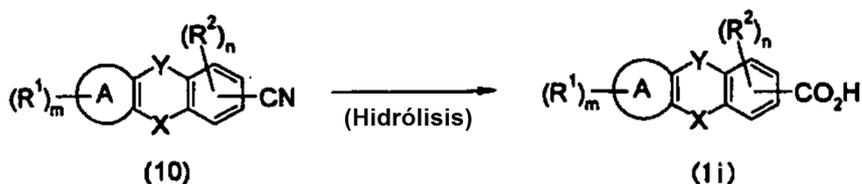
La alquilación puede llevarse a cabo usando un metal reactivo orgánico tal como el reactivo de Grignard, un reactivo de litio orgánico, un reactivo de cerio orgánico o similares. La eterificación se lleva a cabo usando un agente alquilante en el que  $L^2$  es un grupo saliente, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio, óxido de plata o similares. Hay un caso en el que esto se lleva a cabo bajo una condición ácida usando un compuesto en el que  $L^2$  es  $-OH$ , que se lleva a cabo usando un catalizador de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o similares, un ácido de Lewis tal como nitrato de hierro o perclorato de hierro o similares, en un disolvente tal como metanol, etanol, benceno, tolueno, xileno o similares, y a temperatura ambiente a bajo calentamiento.

La formación de cetales puede llevarse a cabo usando un catalizador de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o similares y un ácido de Lewis tal como éter dietílico de trifluoruro de boro o similares, a temperatura ambiente a bajo calentamiento.

La ciclación se lleva a cabo usando un catalizador de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o similares, un ácido de Lewis tal como nitrato de hierro o perclorato de hierro o similares, en un disolvente tal como benceno, tolueno, xileno o similares, y a de temperatura ambiente a bajo calentamiento. Alternativamente, esto puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio, óxido de plata o similares, después de convertir el grupo hidroxilo de  $R^3$  en un grupo saliente tal como halógeno, éster de ácido sulfónico o similares.

Productos respectivos de los procedimientos de producción anteriores pueden introducirse en compuestos de carboxilo correspondientes por la desprotección del grupo  $-CO_2R^{10}$ . Por ejemplo, puede usarse la reacción de desprotección descrita en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado.

#### (Síntesis del material de partida 5)



El compuesto de partida (11) también puede producirse por la hidrólisis de un compuesto (10) que tiene un grupo ciano. El compuesto (10) puede producirse por un procedimiento convencionalmente conocido o por procedimientos similares de los procedimientos de producción de la síntesis de material de partida 1 a 4, usando un material de partida correspondiente en el que el grupo  $-CO_2R^{10}$  se cambia a un grupo ciano. La hidrólisis puede llevarse a cabo a temperatura ambiente a bajo calentamiento en un disolvente que es inerte a la reacción tal como ácido acético,

agua o similares, usando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares. Además, la reacción también puede llevarse a cabo a temperatura ambiente a bajo calentamiento en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o similares), agua o similares, usando una base tal como hidróxido potásico o similares.

5 El compuesto (I) producido de este modo se aísla y se purifica como tal o después de convertirlo en una sal llevando a cabo un tratamiento de formación de sales por un procedimiento general. El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

10 Pueden aislarse diversos isómeros por procedimientos usuales haciendo uso de la diferencia en una propiedad fisicoquímica entre isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse y purificarse respectivamente mediante un procedimiento en el que un compuesto racémico se deriva en una sal de diaestereómero con un ácido orgánico ópticamente activo (ácido tartárico o similares) y luego se somete a recristalización fraccionada, o una técnica tal como una cromatografía en columna ayudada por carga quiral o similares. Además, también puede producirse un compuesto ópticamente activo usando un compuesto ópticamente activo apropiado como material de partida. A este respecto, una mezcla de diaestereómeros también puede separarse por una cristalización fraccionada, una cromatografía o similares.

20 Los productos de reacción obtenidos por los procedimientos de producción respectivos descritos en lo anterior pueden aislarse y purificarse como compuestos libres, sales de los mismos o sus diversos solvatos (por ejemplo, hidratos y similares). Las sales pueden producirse sometiendo a tratamiento de formación de sales general.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

25 Pueden aislarse diversos isómeros por procedimientos usuales haciendo uso de la diferencia en una propiedad fisicoquímica entre isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse por un procedimiento de resolución óptica general tal como una cristalización fraccionada, una cromatografía o similares. Además, un isómero ópticamente activo también puede producirse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

30 La preparación farmacéutica que comprende uno o dos o más de los compuestos de la presente invención o una sal de los mismos como principio activo puede prepararse usando vehículos, cargas y otros agentes aditivos que se usan generalmente en la preparación de medicinas.

35 La administración puede ser tanto la realización de la administración por vía oral por comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones y similares, como administración parenteral por inyecciones (por ejemplo, intravenosa, intramuscular y similares), supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones y similares. La dosis se decide opcionalmente en respuesta a cada caso considerando el síntoma, edad, sexo y similares del sujeto que va a administrarse, pero en el caso de administración por vía oral es generalmente aproximadamente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por día por adulto, y ésta se administra una vez o dividiendo en 2 a 4 veces. Por tanto, cuando se administra intravenosamente, se administra generalmente una vez a dos o más veces al día dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto. Por tanto, en el caso de administración transnasal se administra generalmente una vez a dos o más veces al día dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto. Además, en el caso de inhalación se administra generalmente una vez a dos o más veces al día dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por día por adulto.

40 Como composición sólida para administración por vía oral por la presente invención se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En una composición sólida tal, una o más sustancias activas se mezclan con al menos una carga inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio o similares. Según la ruta usual, la composición puede contener aditivos inertes tales como lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y similares), disgregantes (por ejemplo, carboximetilalmidón de sodio y similares); agentes solubilizantes y similares. Según lo requiera la ocasión, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento gástrico o entérico.

50 Como composición líquida para administración por vía oral están incluidas emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables y similares que contienen un disolvente inerte generalmente usado tal como agua purificada o etanol. Además del disolvente inerte, esta composición puede contener agentes auxiliares (por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión y similares), edulcorantes, correctores, compuestos aromáticos y antisépticos.

55 Como inyecciones para administración parenteral están incluidas disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Como disolventes acuosos están incluidos, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos del disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva o similares), alcoholes (por ejemplo, etanol o similares), polisorbato 80 (el nombre de la farmacopea) y similares. Una composición tal puede contener adicionalmente agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y agentes

solubilizantes. Éstos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, formulación de bactericidas o irradiación. Además, éstos también pueden usarse produciendo composiciones sólidas estériles y disolviéndolos o suspendiéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de uso.

5 Las inhalaciones, preparaciones transmucosa, preparaciones transnasales y similares se usan en una forma sólida, líquida o semisólida y pueden producirse según procedimientos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, opcionalmente pueden añadirse excipientes tales como lactosa, almidón o similares, además de un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizador, un espesante y similares. Un dispositivo apropiado para inhalación o soplar puede usarse para la administración. Por ejemplo, usando un dispositivo convencionalmente conocido tal como un dispositivo de inhalación de administración medida o similares o un pulverizador, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de una mezcla prescrita, o como una disolución o suspensión por una combinación con un vehículo medicinalmente aceptable. El inhalador de polvo seco o similares puede ser para uso de administración única o múltiple, y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente puede estar en una forma tal como un spray de aerosol presurizado o similar que usa gas adecuado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono o similares.

(Procedimientos de prueba)

20 Los efectos del compuesto (I) de la presente invención se confirmaron por las siguientes pruebas farmacológicas.

Procedimiento de prueba (1) Prueba de unión al receptor 5-HT<sub>2B</sub>

(i) Preparación de muestras de membrana

25 Se lavaron células HEK293-EBNA humanas cultivadas que expresan el receptor 5-HT<sub>2B</sub> con un tampón fosfato (PBS)(-). Las células se despegaron usando un rascador en presencia de PBS(-), y las células se recuperaron por un tratamiento centrífugo (1.000 rpm, 10 min, 4°C). En presencia de tampón Tris-ácido clorhídrico 5 mM (Tris-HCl) (pH 7,4), éstas se homogeneizaron usando un homogeneizador (marca registrada: Polytron (PTA 10-TS)) y se sometieron a un tratamiento centrífugo (40.000 x g, 10 min, 4°C). En presencia de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), éstas se suspendieron usando un homogeneizador de vidrio-Teflon (marca registrada). Llevando a cabo un tratamiento centrífugo (40.000 x g, 10 min, 4°C), éstas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y se guardaron a -80°C.

35 (ii) Prueba de unión al receptor

Se incubó un volumen total de 500 µl que contenía Tris-HCl 50 mM, tampón CaCl<sub>2</sub> 4 mM (pH-7,4), la muestra de membranas de células HEK293-EBNA humanas que expresan el receptor 5-HT<sub>2B</sub> y un radioligando [<sup>3</sup>H]-mesulergina (3,1 TBq/mmol) a 25°C durante 1 hora. El compuesto se disolvió en 100% de DMSO y se diluyó a concentraciones respectivas. La unión no específica se consideró como la cantidad de unión en presencia de ritanserina 1 µM, y un resultado de restar la cantidad de unión no específica de la cantidad de unión total se consideró como la cantidad de unión específica. Añadiendo 4 ml de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) se filtró bajo una presión reducida a través de un filtro de vidrio GF/B, y el filtro se lavó con el mismo tampón (4 ml x 3). El filtro de vidrio se humedeció en 5 ml de un centelleador líquido (nombre comercial: Aquasol-2), y la cantidad de radiactividad se midió usando un contador de centelleo de líquido. La concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión al receptor, el valor de CI<sub>50</sub>, se calculó por análisis de regresión no lineal usando un software de análisis estadístico (marca registrada: SAS (ver. 6.11)), y el valor de Ki que muestra la afinidad por el receptor se calculó usando la fórmula de Cheng & Prussoff;  $K_i = CI_{50} / (1 + [L]/[Kd])$  ([L]: concentración de ligando, [Kd]: constante de disociación). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

50

[Tabla 1]

Ej	Ki (nM)
1	4,6
66	0,26
81	0,83
83	1,5
84	1,3

Procedimiento de prueba (2) Prueba de unión al receptor 5-HT<sub>7</sub>

55 (i) Preparación de muestras de membrana

Se lavaron células CHO humanas cultivadas que expresan el receptor 5-HT<sub>7</sub> con PBS(-). Las células se despegaron usando un rascador en presencia de PBS(-), y las células se recuperaron por un tratamiento centrífugo (1.000 rpm, 10 min, 4°C). En presencia de tampón Tris-HCl 5 mM (pH 7,4), éstas se homogeneizaron usando un homogeneizador (marca registrada: Polygon (PTA 10-TS)) y se sometieron a un tratamiento centrífugo (40.000 x g, 10 min, 4°C). En presencia de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), éstas se suspendieron usando un homogeneizador de vidrio-Teflon (marca registrada). Llevando a cabo un tratamiento centrífugo (40.000 x g, 10 min, 4°C), éstas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) y se guardaron a -80°C.

(ii) Prueba de unión al receptor

Se incubó un volumen total de 500 µl que contenía Tris-HCl 50 mM, tampón CaCl<sub>2</sub> 4 mM (pH 7,4), la muestra de membranas de células CHO humanas que expresan el receptor 5-HT<sub>7</sub> y un radioligando [<sup>3</sup>H] 5-HT (3,40 TBq/mmol) a 25°C durante 1 hora. El compuesto se disolvió en 100% de DMSO y se diluyó a concentraciones respectivas. La unión no específica se consideró como la cantidad de unión en presencia de 10 µM de metergolina, y un resultado de restar la cantidad de unión no específica de la cantidad de unión total se consideró como la cantidad de unión específica. Añadiendo 4 ml de tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) se filtró bajo una presión reducida a través de un filtro de vidrio GF/B, y el filtro se lavó con el mismo tampón (4 ml x 3). El filtro de vidrio se humedeció en 5 ml de un centelleador líquido (nombre comercial: Aquasol-2), y cantidad de radiactividad se midió usando un contador de centelleo líquido. La concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión al receptor, el valor de CI<sub>50</sub>, se calculó por análisis de regresión no lineal usando SAS (ver. 6.11), y el valor de Ki que muestra la afinidad por el receptor se calculó usando la fórmula de Cheng & Prusoff;  $K_i = CI_{50}/(1 + [L]/[Kd])$  ([L]: concentración de ligando, [Kd]: constante de disociación). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Ej	Ki(nM)
1	0,64
66	2,6
81	0,78
83	0,99
84	2,5

Procedimiento de prueba (3) Afinidad por otros receptores

Las afinidades por los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> pueden confirmarse usando procedimientos convencionalmente conocidos ("Journal of Neurochemistry", (Inglaterra), 1986, vol. 47, pág. 529 - 540; "Molecular Pharmacology", (EE.UU.), 1982, vol. 21, pág. 301 - 314; "European Journal of Pharmacology", (Holanda), 1985, vol. 106, pág. 539 - 546; "The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics", (EE.UU.), 1992, vol. 263, pág. 1127 - 1132; "British Journal of Pharmacology", (Inglaterra), 1993; vol. 109, pág. 618 - 624; "Molecular Pharmacology", (EE.UU.), 1993, vol. 43, pág. 320 - 327; "Molecular Pharmacology", (EE.UU.), 1989, vol. 35, pág. 324 - 330; "Cellular and Molecular Neurobiology", (Alemania), 1988, vol. 8, pág. 181 - 191; "European Journal of Pharmacology", (Holanda), 1988, vol. 173, pág. 177 - 182).

A este respecto, las afinidades de RS-127445 (2-amino-4-(4-fluoronaft-1-il)-6-isopropilpirimidina); véase el documento WO 97/44326 para su procedimiento de producción) y SB-269970 ((R)-3-(2-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etil)pirrolidin-1-sulfonyl)fenol; véase el documento WO 97/48681 para su procedimiento de producción), descritas en el siguiente procedimiento de prueba (4), son convencionalmente conocidas, y con respecto a RS-127445, se ha informado, por ejemplo en "British Journal of Pharmacology", (Inglaterra), 1999, vol. 127, pág. 1075 - 1082, que su pKi por el receptor 5-HT<sub>2B</sub> es 9,5, y es 1000 veces o más selectivo que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> contra 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y receptores similares. Por tanto, con respecto a SB-269970, se ha informado, por ejemplo en "Journal of Medicinal Chemistry", (EE.UU.), 2000, vol. 43, pág. 342 - 345, que la pKi de dicho compuesto por el receptor 5-HT<sub>7</sub> es 8,9, y es 250 veces o más selectivo que el receptor 5-HT<sub>7</sub> contra 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y receptores similares.

Procedimiento de prueba (4) Efecto inhibitor de la defecación en el momento de sobrecarga por confinamiento

El efecto de tratamiento de SII del compuesto (I) de la presente invención se evaluó usando un procedimiento en el que se aplica un estrés por confinamiento a ratas y se mide la cantidad de evacuación (véase "The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics", (EE.UU.), 1992, vol. 261, pág. 297 - 303). Esta prueba es un modelo animal en el que se sabe que el antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> muestra su eficacia como agente de tratamiento de SII predominante en diarrea.

Procedimiento de prueba

Un agente que va a probarse se administró a ratas Wistar macho (peso corporal 250 a 320 g, 10 animales para cada grupo) y 30 minutos después se aplicó a las mismas un estrés por confinamiento. Se usó una jaula de confinamiento (nombre comercial: KN-468, 265 mm de ancho x 95 mm de longitud x 200 mm de longitud, Natsume Seisakusho, Tokio) en la sobrecarga por confinamiento, y se contó el número de heces durante 1 hora después de la sobrecarga.

Como se muestra en la Fig. 1, RS-127445 como compuesto antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> no mostró la acción que suprime la defecación incluso cuando se administró una dosis de 10 mg/kg por vía oral (p.o).

Además, como se muestra en la Fig. 2, SB-269970 como compuesto antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>7</sub> tampoco mostró la acción que suprime la defecación incluso a una dosis de 10 mg/kg (p.o).

Por otra parte, como se muestra en la Fig. 3, se encontró que puede obtenerse un efecto sinérgico cuando ambos compuestos RS-127445 y SB-269970 se administran simultáneamente. Es decir, como se muestra en la Fig. 1 y la Fig. 2, RS-127445 y SB-269970 no mostraron la acción incluso a 10 mg/kg (p.o) cuando se usaron cada uno independientemente, pero se reveló que se muestra una acción supresora significativa empezando a una dosis de 1 mg/kg (p.o) cuando ambos compuestos se administran simultáneamente.

Este efecto fue igual cuando se usó el compuesto de la presente invención que posee selectivamente tanto el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> como el antagonismo del receptor 5-HT<sub>7</sub>. Es decir, como se muestra en la Fig. 4, el compuesto del Ejemplo 84 que se describe más adelante mostró una excelente acción supresora de 0,72 mg/kg (p.o) en DE<sub>50</sub> (dosis eficaz al 50%).

Basándose en los resultados anteriores, que son poseídos por tanto el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> como el antagonismo del receptor 5-HT<sub>7</sub>, puede esperarse que el compuesto de la presente invención muestre excelente efecto para mejorar el estado mórbido de SII en comparación con uno de los antagonistas de receptores selectivos.

Procedimiento de prueba (5) Efecto preventivo en el modelo de migraña de cobaya

Se ha sugerido que una proteína inflamatoria perdida del vaso sanguíneo de la duramadre por 5-HT está implicada en la aparición de migraña. Este sistema de prueba evalúa el efecto preventivo de migraña midiendo la cantidad de esta proteína perdida en presencia de un compuesto que va a probarse y se llevó a cabo modificando parcialmente el procedimiento descrito por Rachel A. Spokes y Vicki C. Middlefell en "European Journal of Pharmacology", (Holanda), 1995, vol. 281, pág. 75 - 79.

Se anestesiaron cobayas macho Hartley (250 a 350 g) por la administración intraperitoneal (i.p) de uretano (1,5 g/kg). Aplicando una simple canulación a una vena latente, 50 mg/kg de una proteína fluorescente (FITC-BSA) se administraron intravenosamente (i.v) y 5 minutos después se administró intravenosamente solución salina fisiológica o 1 μmol/ml/kg de 5-HT. La perfusión se llevó a cabo con solución salina fisiológica 15 minutos después y la sangre se lavó. Se administraron intravenosamente RS-127445 y SB-269970 y el compuesto del Ejemplo 1 por vía oral, respectivamente 30 minutos antes de la administración de la proteína fluorescente. Desprendiendo el cráneo, la duramadre se extrajo y se incubó en un tubo Eppendorf a 37°C durante 16 horas en presencia de solución salina fisiológica ajustada a pH 11. Llevando a cabo una operación centrífuga, el sobrenadante se dispuso a una placa. La intensidad de fluorescencia se midió usando un lector de placas de fluorescencia (longitud de onda de excitación a 485 nm, longitud de onda de absorción 530 nm). La intensidad de fluorescencia por mg de proteína de la duramadre se calculó pesando el peso de la duramadre.

Los valores de intensidad de fluorescencia medidos en el momento de la administración y no administración de cada compuesto se muestran en las Fig. 4 a Fig. 7. En cada una de ellas, el eje de las abscisas muestra la dosis de los compuestos y el eje de las ordenadas la intensidad de fluorescencia por 1 mg de vaso sanguíneo de la duramadre. El control muestra la intensidad de fluorescencia en el momento de no añadir 5-HT, concretamente el valor patrón.

Como se muestra en la Fig. 5, un compuesto antagonista selectivo de 5-HT<sub>2B</sub> RS-127445 mostró la acción reductora de la cantidad de proteína perdida a 3 mg/kg, pero no la redujo al valor patrón cuando la dosis aumentó de 3 mg/kg a 10 mg/kg.

Además, como se muestra en la Fig. 6, un compuesto antagonista selectivo de 5-HT<sub>7</sub> SB-269970 también mostró la acción a 10 mg/kg, pero no redujo la cantidad de proteína perdida al valor patrón cuando la dosis aumentó de ésta a 30 mg/kg.

Por otra parte, como se muestra en la Fig. 7, se encontró que puede obtenerse un efecto sinérgico cuando ambos compuestos RS-127445 y SB-269970 se administran simultáneamente. Es decir, como se muestra en la Fig. 5 y la Fig. 6, se mostró que la cantidad mínima a la que ambos compuestos muestran la máxima eficacia de fármaco es 3 mg/kg para RS-127445 y 10 mg/kg para SB-269970, y se reveló que la cantidad de proteína perdida se suprime casi completamente al valor patrón cuando ambos compuestos se administran simultáneamente a dosis iguales. Este resultado muestra que, cuando ambas funciones del receptor 5-HT<sub>2B</sub> y el receptor 5-HT<sub>7</sub> se inhiben

simultáneamente, puede obtenerse un efecto excelente que no puede obtenerse por la inhibición de uno de los receptores selectivos.

5 Este efecto fue igual cuando se usó el compuesto de la presente invención que posee selectivamente tanto el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> como el antagonismo del receptor 5-HT<sub>7</sub>. Es decir, como se muestra en la Fig. 8, el compuesto del Ejemplo 1 que se describe más adelante suprimió casi completamente la cantidad de proteína perdida por 30 mg/kg de administración por vía oral.

10 Basándose en los resultados anteriores, que son poseídos tanto por el antagonismo del receptor 5-HT<sub>2B</sub> como por el antagonismo del receptor 5-HT<sub>7</sub>, se mostró que el compuesto de la presente invención puede suprimir completamente la cantidad perdida de la proteína inflamatoria. Por consiguiente, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una posibilidad de suprimir eficazmente la aparición de migraña y tiene un efecto superior para prevenir migraña en comparación con uno de los antagonistas de receptores selectivos.

## 15 Ejemplos

Lo siguiente describe ilustrativamente procedimientos de producción de los compuestos de la presente invención con referencia a los ejemplos de producción de los compuestos de la presente invención, aunque la presente invención no está limitada por estos ejemplos. A este respecto, como los compuestos novedosos están incluidos en los compuestos de partida de los compuestos de la presente invención, los procedimientos de producción de estos compuestos se describen como ejemplos de referencia.

A este respecto, los signos en los ejemplos de referencia y los ejemplos y en las tablas que se describen más adelante tienen los siguientes significados (lo mismo debe aplicarse en lo sucesivo).

25 Ejr: número del ejemplo de referencia, Ej: número de ejemplo, N°: número de compuesto, Estr: fórmula estructural, Dat: datos físicos (EI: EM-EI; ESI: EM-ESI; APCI: EM-APCI; FAB: EM-FAB; RM:  $\delta$  (ppm) de picos característicos en DMSO-d<sub>6</sub> por RMN <sup>1</sup>H), Sal: sal (espacio en blanco o sin descripción indica que es una forma libre, y el número antes del componente ácido muestra relación molar. Por ejemplo, si se describe 2HCl significa que el compuesto es diclorhidrato), Me: metilo, Et: etilo, nPr: n-propilo, cPr: ciclopropilo, iPr: isopropilo, nBu: n-butilo, cBu: ciclobutilo, nPen: n-pentilo, cPen: ciclopentilo, cHex: ciclohexilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, nulo: sin sustitución. El número antes del sustituyente indica la posición de la sustitución, por ejemplo, 5-F indica 5-flúor. RSyn y Syn: procedimiento de producción (el número indica que se produjo usando un material de partida correspondiente similar al caso de un compuesto que tiene el número respectivo como número del ejemplo de referencia o número de ejemplo).

### Ejemplo de referencia 1

40 Se obtuvo 2-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo permitiendo que 3-nitro4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de metilo y ácido fenilborónico, fosfato de potasio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio se sometieran a la reacción en DMF con calentamiento. FAB: 258 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 2

45 Se obtuvo 9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 2-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo y fosfito de trietilo se sometieran a la reacción con calentamiento. FAB: 226 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 3

50 Se obtuvo 9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, 2-propanol y (tributilfosfolaniliden)acetónitrilo se sometieran a la reacción en tolueno con calentamiento. ESI: 268 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 4

55 Se obtuvo ácido 9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxílico permitiendo que 9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M se sometieran a la reacción en etanol con calentamiento. ESI: 252 (M - H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo de referencia 5

60 Se obtuvo 5-bromometil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 9-isopropil-5-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, N-bromosuccinimida y 2,2'-azobisisobutironitrilo se sometieran a la reacción en tetracloruro de carbono con calentamiento: FAB: 360, 362 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 6

Se obtuvo 5-dimetilaminometil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 5-bromometil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, dimetilamina (2 M, disolución en metanol) y carbonato de potasio se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en THF. FAB: 325 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de referencia 7

Se obtuvo 5-acetoximetil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 5-bromometil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y acetato de potasio se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en DMF. EI: 339 (M)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo de referencia 8

Se obtuvo 5-hidroximetil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 5-acetoximetil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y carbonato de potasio se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en metanol-THF. FAB: 297 (M)<sup>+</sup>.

15

Ejemplo de referencia 9

Se obtuvo 9-isopropil-5-metoximetil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 5-hidroximetil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, yoduro de metilo y óxido de plata se sometieran a la reacción con calentamiento en acetonitrilo. FAB: 311 (M)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo de referencia 10

Se obtuvo 9-isobutil-9H-carbazol-2-carboxilato de bencilo permitiendo que 9H-carbazol-2-carboxilato de bencilo y cloruro de 2-metilpropionilo se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en DMF en presencia de hidruro de sodio. ESI: 372 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo de referencia 11

Se obtuvo ácido 9-isobutil-9H-carbazol-2-carboxílico permitiendo que 9-isobutil-9H-carbazol-2-carboxilato de bencilo y paladio-carbón se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en etanol-DMF en una atmósfera de gas hidrógeno. ESI: 282 (M + H)<sup>+</sup>.

30

35 Ejemplo de referencia 12

Se obtuvo 9-isopropil-6-nitro-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y ácido nítrico concentrado se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en ácido acético. FAB: 313 (M + H)<sup>+</sup>.

40

Ejemplo de referencia 13

Se obtuvo 5-formil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 5-hidroximetil-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo y dióxido de manganeso se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en cloroformo. FAB: 296 (M + H)<sup>+</sup>.

45

Ejemplo de referencia 14

Se obtuvo ácido 9-metil-9H-carbazol-2-carboxílico permitiendo que 9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, yoduro de metilo e hidróxido potásico se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en DMF. FAB: 226 (M + H)<sup>+</sup>.

50

Ejemplo de referencia 15

Se obtuvo 9-etil-9H-carbazol-2-carboxilato de metilo permitiendo que 9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, yoduro de etilo e hidróxido potásico se sometieran a la reacción con calentamiento en DMF. ESI: 268 (M + H)<sup>+</sup>.

55

Ejemplo de referencia 16a, Ejemplo de referencia 16b

Se obtuvo una mezcla de ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-7-carboxílico y ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico permitiendo que ciclohexanona y ácido 3-hidrazinobenzoico se sometieran a la reacción con calentamiento en ácido acético. Separando y purificando esta mezcla por una cromatografía en columna de gel de sílice se obtuvieron ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico [Ejemplo de referencia 16a: FAB: 216 (M + H)<sup>+</sup>] y ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-7-carboxílico [Ejemplo de referencia 16b: FAB: 216 (M + H)<sup>+</sup>].

60

Ejemplo de referencia 17a, Ejemplo de referencia 17b

5 Añadiendo cloruro de tionilo a una disolución de metanol de una mezcla de ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-7-carboxílico y ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxílico a  $-10^{\circ}\text{C}$ , seguido de la reacción con calentamiento y posterior separación y purificación por una cromatografía en columna, se obtuvieron 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-7-carboxilato de metilo [Ejemplo de referencia 17a: ESI: 2230 (M + H)<sup>+</sup>] y 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-carboxilato de metilo [Ejemplo de referencia 17b: ESI: 230 (M + H)<sup>+</sup>].

Ejemplo de referencia 18

10 Se obtuvo ácido 3-{2-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iliden]hidrazino}benzoico permitiendo que 4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo y ácido 3-hidrazinbenzoico se sometieran a la reacción con calentamiento en ácido acético ESI: 306 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 19

20 Se obtuvo una mezcla de 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2,7-dicarboxilato de dietilo y 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2,9-dicarboxilato de dietilo permitiendo que ácido 3-{2-[1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iliden]hidrazino}benzoico y ácido clorhídrico concentrado se sometieran a la reacción con calentamiento en etanol. ESI: 317 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 20

25 Se obtuvo una mezcla de ácido 2-(etoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-carboxílico y ácido 2-(etoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-9-carboxílico permitiendo que una mezcla de 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2,7-dicarboxilato de dietilo y 1,3,4,5-tetrahidro-2H-pirido[4,3-b]indol-2,9-dicarboxilato de dietilo e hidróxido potásico se sometieran a la reacción con calentamiento en metanol-agua. ESI: 287 (M - H)<sup>-</sup>.

Ejemplo de referencia 21

30 Se obtuvo ácido 10H-fenoxazin-3-carboxílico permitiendo que se produjera 10H-fenoxazin-3-carbonitrilo según "New Journal of Chemistry", (Inglaterra), 2001, vol. 25, nº 3, pág. 385, y ácido clorhídrico concentrado con calentamiento en ácido acético. FAB: 227 (M)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo de referencia 22

40 Se obtuvo 10-metil-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo permitiendo que se produjera 10H-fenoxazin-3-carbonitrilo según "New Journal of Chemistry", (Inglaterra), 2001, vol. 25, nº 3, pág. 385, yoduro de metilo e hidruro de sodio a temperatura ambiente en THF. FAB: 223 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 23

45 Se obtuvo ácido 10-metil-10H-fenoxazin-3-carboxílico tratando 10-metil-10H-fenoxazin-3-carbonitrilo con disolución acuosa de hidróxido potásico 8 M con calentamiento en etanol. FAB: 241 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 24

50 Se obtuvo 10H-fenoxazin-2-carbonitrilo produciéndolo según "New Journal of Chemistry", (Inglaterra), 2001, vol. 25, nº 3, pág. 385.

Ejemplo de referencia 25

55 Se obtuvo ácido 10H-fenoxazin-2-carboxílico produciéndolo según "Journal of Organic Chemistry", 1960, vol. 25, pág. 747.

Ejemplo de referencia 26

60 Se obtuvo 10H-fenoxazin-2-carboxilato de etilo produciéndolo según "Journal of Organic Chemistry", 1960, vol. 25, pág. 747.

Ejemplo de referencia 27

65 Se obtuvo 4-(2-tienil)isofalato de dietilo permitiendo que éster dietílico del ácido 4-bromoftálico, ácido 2-tienilborónico, carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio se sometieran a la reacción con calentamiento en tolueno-etanol-agua. FAB: 305 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 28

Se obtuvo ácido 4-(2-tienil)isofáltico tratando una disolución en etanol de 4-(2-tienil)isofalato de dietilo con disolución acuosa de hidróxido sódico 5 M. FAB: 248 (M)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 29

Se obtuvo ácido 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico permitiendo que ácido 4-(2-tienil)isofáltico y anhídrido trifluoroacético se sometieran a la reacción con calentamiento en ácido trifluoroacético. FAB: 230 (M)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 30

Se obtuvo 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de etilo permitiendo que ácido 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico y ácido sulfúrico concentrado se sometieran a la reacción con calentamiento en etanol. EI: 258 (M)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 31

Se obtuvo espiro[1,3-ditiofan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofen]-6'-carboxilato de etilo permitiendo que 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de etilo, 1,2-etanoditiof y complejo de éter dietílico-trifluoruro de boro se sometieran a la reacción con calentamiento en ácido acético. FAB: 334 (M)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 32

Se obtuvo ácido 4-hidroxi-4-metil-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico permitiendo que ácido 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico y bromuro de metilmagnesio se sometieran a la reacción a 0°C en THF. FAB: 245 (M - H)<sup>-</sup>.

## Ejemplo de referencia 33

Se obtuvo 4-metoxi-4-metil-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo permitiendo que ácido 4-hidroxi-4-metil-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico, yoduro de metilo e hidruro de sodio se sometieran a la reacción a temperatura ambiente en DMF. FAB: 275 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 34

Se obtuvo 4-alil-4-hidroxi-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo permitiendo que el ácido 4-alil-4-hidroxi-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico [ESI: 273 (M + H)<sup>+</sup>] sintetizado llevando a cabo la misma operación del Ejemplo de referencia 32 usando ácido 4-oxo-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxílico y bromuro de alilmagnesio se sometiera a la reacción con yoduro de metilo y bicarbonato sódico a 50°C en DMF. ESI: 287 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 35

Se obtuvo 4-hidroxi-4-(3-hidroxiopropil)-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo permitiendo que 4-alil-4-hidroxi-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo y el complejo de BH<sub>3</sub>-TBF se sometieran a la reacción a 0°C en THF y luego llevando a cabo adicionalmente la reacción a 60°C añadiendo disolución acuosa de peróxido de hidrógeno y disolución acuosa de hidróxido sódico a la misma. ESI: 305 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 36

Se obtuvo ácido 4,5-dihidro-3H-espiro[furan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofen]-6'-carboxílico tratando con disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M 4-hidroxi-4-(3-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)propil)-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo que se había obtenido permitiendo que 4-hidroxi-4-(3-hidroxiopropil)-4H-indeno[1,2-b]tiofen-6-carboxilato de metilo y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo se sometieran a la reacción a 0°C en piridina. ESI: 273 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 37

Se obtuvo ácido 9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-7-carboxílico permitiendo que el ácido 4-piridin-4-ilfáltico [FAB: 244 (M + H)<sup>+</sup>] que se había sintetizado llevando a cabo las mismas operaciones de los Ejemplos de referencia 27 y 28 usando éster dietílico del ácido 4-bromoisofáltico y ácido 4-piridinborónico se sometiera a la reacción con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio a 0°C en THF. Llevando a cabo la reacción de este compuesto por el mismo procedimiento del Ejemplo de referencia 30 se obtuvo 9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-7-carboxilato de etilo. FAB: 254 (M + H)<sup>+</sup>.

Los compuestos del ejemplo de referencia mostrados en las Tablas 3 a 10 que se describen más adelante se produjeron usando materiales de partida respectivamente correspondientes del mismo modo que en los procedimientos de los Ejemplos de referencia 1 a 37 descritos en lo anterior.

## Ejemplo 1

Una porción de 134 mg de CDI se añadió a 4 ml de disolución de DMF de 140 mg de ácido 9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxílico, seguido de agitación a 50°C durante 1 hora. Después del enfriamiento espontáneo hasta temperatura ambiente, a la misma se añadieron 238 mg de carbonato de guanidina, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente se añadió agua a la misma y el sólido así precipitado se purificó por una cromatografía en columna de gel de sílice (Chromatorex (marca registrada), metanol/cloroformo) para obtener 157 mg de N-(diaminometileno)-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

## Ejemplo 2

Una porción de 192 mg de hidruro de sodio (60%) se añadió a 6,5 ml de disolución de DMF de 573 mg de clorhidrato de guanidina y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta disolución se añadieron 6,5 ml de una disolución en DMF de 270 mg de 9H-carbazol-2-carboxilato de metilo, seguido de agitación a 70°C durante 2,5 horas. Después del enfriamiento espontáneo hasta temperatura ambiente y posterior evaporación del disolvente se añadió agua a la misma y el sólido así precipitado se purificó por Chromatorex (metanol/cloroformo) para obtener 236 mg de N-(diaminometileno)-9H-carbazol-2-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

## Ejemplo 3

Una porción de 1,26 ml de ácido clorhídrico 1 M y 30 mg de 20% de hidróxido de paladio se añadieron a 9 ml de disolución en etanol de 300 mg de N-(diaminometileno)-9-[1-(difenilmetil)-azetidino-3-il]-9H-carbazol-2-carboxamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Después de llevar a cabo la filtración a través de Celite después de añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, el disolvente se evaporó; seguido de purificación por Chromatorex (metanol/cloroformo) para obtener 89 mg de 9-azetidino-3-il-N-(diaminometileno)-9H-carbazol-2-carboxamida.

## Ejemplo 4

Una porción de 1,0 ml de ácido clorhídrico 1 M y 40 mg de 10% de paladio-carbón se añadieron a una disolución de 9 ml de etanol-3 ml de THF de 393 mg de N-(diaminometileno)-9-[2-(benciloxi)etil]-9H-carbazol-2-carboxamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Después de llevar a cabo la filtración a través de Celite añadiendo disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, el disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo, seguido de lavado con salmuera saturada y secado con sulfato de magnesio anhidro. Evaporando el disolvente se obtuvieron 140 mg de N-(diaminometileno)-9-(2-hidroxi)etil-9H-carbazol-2-carboxamida.

## Ejemplo 5

Una porción de 20 mg de 10% paladio-carbón se añadió a una disolución de 5 ml de etanol-3 ml de THF de 106 mg de N-(diaminometileno)-9-isopropil-6-nitro-9H-carbazol-2-carboxamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Después de llevar a cabo la filtración a través de Celite, el disolvente se evaporó para obtener 128 mg de 6-amino-N-(diaminometileno)-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxamida.

## Ejemplo 6

Una porción de 0,6 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo se añadió a una disolución de etanol de 4,4 ml de 201 mg de 4-(2-((diaminometileno)amino)carbonil)-9H-carbazol-9-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo que se había sintetizado del mismo modo que en el Ejemplo 1, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. El sólido así precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOH para obtener 125 mg de diclorhidrato de N-(diaminometileno)-9-piperidino-4-il-9H-carbazol-2-carboxamida como un sólido amarillo pálido.

## Ejemplo 7

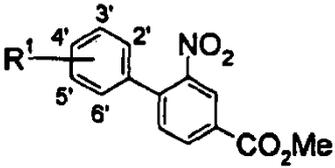
Una porción de 156 mg de borohidruro de sodio se añadió a una suspensión de metanol de 10 ml de 280 mg de N-(diaminometileno)-8-oxo-8H-indeno[2,1-b]tiofeno-6-carboxamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación del disolvente, el sólido precipitado añadiendo agua se purificó por Chromatorex (DMF/cloroformo) para obtener 284 mg de N-(diaminometileno)-8-hidroxi-8H-indeno[2,1-b]tiofeno-6-carboxamida como un sólido verde pálido.

Los compuestos de ejemplo mostrados en las Tablas 11 a 19 que se describen a continuación se produjeron usando materiales de partida respectivamente correspondientes (excepto que el Ejemplo 61 usó un material de partida en el que el grupo hidroxilo se protegió con grupo acetilo) del mismo modo que en los procedimientos de los Ejemplos 1 a 7 descritos en lo anterior.

Además, las estructuras de otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 20 a 24. Éstos pueden sintetizarse fácilmente usando los procedimientos de producción anteriormente mencionados, los procedimientos descritos en los ejemplos y los procedimientos obvios para aquellos expertos en la materia, o procedimientos modificados de los mismos.

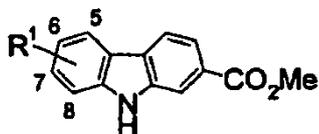
5

[Tabla 3]

			
Ejr	RSyn	R <sup>1</sup>	Dat
38	1	2'-F	FAB: 275 (M) <sup>+</sup>
39	1	3'-F	FAB: 276 (M+H) <sup>+</sup>
40	1	4'-F	FAB: 276 (M+H) <sup>+</sup>
41	1	2'-Me	FAB: 272 (M+H) <sup>+</sup>
42	1	3'-Me	FAB: 272 (M+H) <sup>+</sup>
43	1	4'-Me	FAB: 272 (M+H) <sup>+</sup>
44	1	2'-OMe	FAB: 288 (M+H) <sup>+</sup>
45	1	3'-OMe	FAB: 288 (M+H) <sup>+</sup>
46	1	4'-OMe	FAB: 288 (M+H) <sup>+</sup>
47	1	2'-Cl	FAB: 292 (M+H) <sup>+</sup>
48	1	3'-Cl	FAB: 291 (M) <sup>+</sup>
49	1	4'-Cl	FAB: 292 (M+H) <sup>+</sup>
50	1	2'-CN	ESI: 283 (M+H) <sup>+</sup>
51	1	3'-CN	FAB: 283 (M+H) <sup>+</sup>
52	1	4'-CN	FAB: 283 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 4]

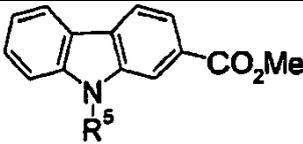
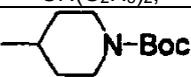
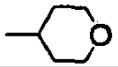
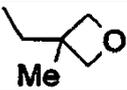
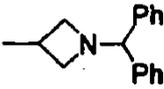
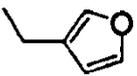
10

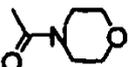
			
Ejr	RSyn	R <sup>1</sup>	Dat
53	2	5-F	FAB: 244 (M) <sup>+</sup>
54	2	6-F	FAB: 244 (M+H) <sup>+</sup>
55	2	7-F	FAB: 244 (M+H) <sup>+</sup>
56	2	8-F	FAB: 244 (M+H) <sup>+</sup>
57	2	5Me	FAB: 240 (M+H) <sup>+</sup>
58	2	6-Me	FAB: 240 (M+H) <sup>+</sup>
59	2	7-Me	FAB: 240 (M+H) <sup>+</sup>
60	2	8-Me	FAB: 240 (M+H) <sup>+</sup>
61	2	5-OMe	FAB: 256 (M+H) <sup>+</sup>
62	2	6-OMe	FAB: 255 (M) <sup>+</sup>
63	2	7-OMe	FAB: 256 (M+H) <sup>+</sup>

ES 2 371 106 T3

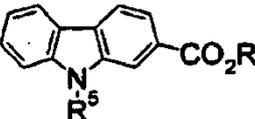
64	2	8-OMe	FAB: 256 (M+H) <sup>+</sup>
65	2	5-Cl	FAB: 259 (M) <sup>+</sup>
66	2	6-Cl	FAB: 260 (M+H) <sup>+</sup>
67	2	7-Cl	FAB: 260 (M+H) <sup>+</sup>
68	2	8-Cl	FAB: 260 (M+H) <sup>+</sup>
69	2	5-CN	FAB: 249 (M-H) <sup>-</sup>
70	2	6-CN	ESI: 249 (M-H) <sup>-</sup>
71	2	7-CN	ESI: 249 (M-H) <sup>-</sup>
72	2	8-CN	ESI: 249 (M-H) <sup>-</sup>

[Tabla 5]

			
Ejr	RSyn	R <sup>5</sup>	Dat
73	3	nPr	ESI: 268 (M+H) <sup>+</sup>
74	3	nBu	ESI: 282 (M+H) <sup>+</sup>
75	3	nPen	ESI: 296 (M+H) <sup>+</sup>
76	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	ESI: 284 (M+H) <sup>+</sup>
77	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	ESI: 360 (M+H) <sup>+</sup>
78	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	ESI: 297 (M+H) <sup>+</sup>
79	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	FAB: 297 (M) <sup>+</sup>
80	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	FAB: 330 (M+H) <sup>+</sup>
81	3	Bn	ESI: 316 (M+H) <sup>+</sup>
82	3	cBu	ESI: 280 (M+H) <sup>+</sup>
83	3	cPen	ESI: 294 (M+H) <sup>+</sup>
84	3	cHex	ESI: 308 (M+H) <sup>+</sup>
85	3	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ESI: 296 (M+H) <sup>+</sup>
86	3		FAB: 408 (M) <sup>+</sup>
87	3		EI: 309 (M) <sup>+</sup>
88	3	CH <sub>2</sub> -cPr	ESI: 280 (M+H) <sup>+</sup>
89	3		APCI: 310 (M+H) <sup>+</sup>
90	3		ESI: 306 (M+H) <sup>+</sup>
91	3		ESI: 447 (M+H) <sup>+</sup>
92	3		ESI: 306 (M+H) <sup>+</sup>

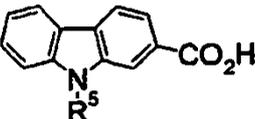
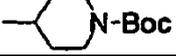
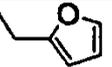
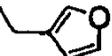
93	3		FAB: 323 (M) <sup>+</sup>
94	10		FAB: 339 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 6]

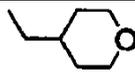
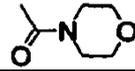
				
Ejr	RSyn	R <sup>5</sup>	R	Dat
95	3	Et	Et	ESI: 268 (M+H) <sup>+</sup>
96	3		Bn	EI: 357 (M) <sup>+</sup>
97	10	Ac	Bn	ESI: 344 (M+H) <sup>+</sup>
98	10	-S(O) <sub>2</sub> -Me	Bn	EI: 379 (M) <sup>+</sup>
99	10	-S(O) <sub>2</sub> -iPr	Bn	ESI: 408 (M+H) <sup>+</sup>
100	10	-C(O)NMe <sub>2</sub>	Bn	FAB: 373 (M+H) <sup>+</sup>

5

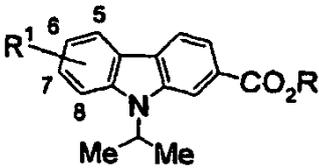
[Tabla 7]

			
Ejr	RSyn	R <sup>5</sup>	Dat
101	4	nPr	ESI: 252 (M-H) <sup>-</sup>
102	4	nBu	ESI: 266 (M-H) <sup>-</sup>
103	4	nPen	ESI: 280 (M-H) <sup>-</sup>
104	4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	ESI: 344 (M-H) <sup>-</sup>
105	4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	ESI: 282 (M-H) <sup>-</sup>
106	4	Bn	ESI: 300 (M-H) <sup>-</sup>
107	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	ESI: 314 (M-H) <sup>-</sup>
108	4	cBu	FAB: 266 (M+H) <sup>+</sup>
109	4	cPen	ESI: 278 (M-H) <sup>-</sup>
110	4	cHex	ESI: 292 (M-H) <sup>-</sup>
111	4	-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	ESI: 280 (M-H) <sup>-</sup>
112	4		ESI: 294 (M-H) <sup>-</sup>
113	4		ESI: 393 (M-H) <sup>-</sup>
114	4	-CH <sub>2</sub> -cPr	ESI: 264 (M-H) <sup>-</sup>
115	4		ESI: 290 (M-H) <sup>-</sup>
116	4		ESI: : 290 (M-H) <sup>-</sup>

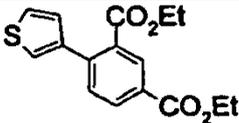
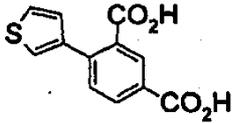
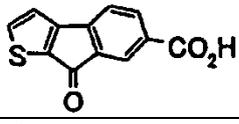
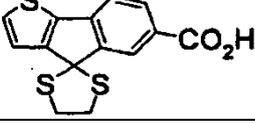
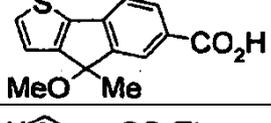
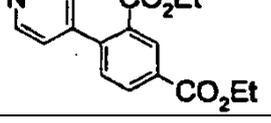
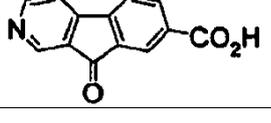
ES 2 371 106 T3

117	4		ESI: 308 (M-H) <sup>-</sup>
118	4		FAB: 325 (M+H) <sup>+</sup>
119	11		ESI: 266 (M-H) <sup>-</sup>
120	11	Ac	ESI: 254 (M+H) <sup>-</sup>
121	11	-S(O) <sub>2</sub> -Me	FAB: 289 (M) <sup>+</sup>
122	11	-S(O) <sub>2</sub> -iPr	ESI: 316 (M-H) <sup>-</sup>
123	11	-C(O)NMe <sub>2</sub>	FAB: 283 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 8]

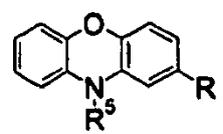
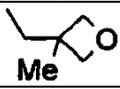
				
Ejr	RSyn	R <sup>1</sup>	R	Dat
124	3	5-F	Me	FAB: 286 (M+H) <sup>+</sup>
125	3	6-F	Me	FAB: 286 (M+H) <sup>+</sup>
126	3	7-F	Me	FAB: 286 (M+H) <sup>+</sup>
127	3	8-F	Me	FAB: 286 (M+H) <sup>+</sup>
128	3	5-Me	Me	FAB: 282 (M+H) <sup>+</sup>
129	3	6-Me	Me	FAB: 282 (M+H) <sup>+</sup>
130	3	7-Me	Me	FAB: 282 (M+H) <sup>+</sup>
131	3	8-Me	Me	FAB: 282 (M+H) <sup>+</sup>
132	3	5-OMe	Me	FAB: 298 (M+H) <sup>+</sup>
133	3	6-OMe	Me	FAB: 297 (M) <sup>+</sup>
134	3	7-OMe	Me	FAB: 298 (M+H) <sup>+</sup>
135	3	8-OMe	Me	FAB: 298 (M+H) <sup>+</sup>
136	3	6-Cl	Me	FAB: 302 (M+H) <sup>+</sup>
137	3	5-Cl	Me	ESI: 302 (M+H) <sup>+</sup>
138	3	7-Cl	Me	ESI: 302 (M+H) <sup>+</sup>
139	3	8-Cl	Me	FAB: 302 (M+H) <sup>+</sup>
140	3	5-CN	Me	FAB: 293 (M+H) <sup>+</sup>
141	3	6-CN	Me	FAB: 293 (M+H) <sup>+</sup>
142	3	7-CN	Me	FAB: 293 (M+H) <sup>+</sup>
143	3	8-CN	Me	FAB: 293 (M+H) <sup>+</sup>
144	4	5-CN	H	FAB: 279 (M+H) <sup>+</sup>
145	4	6-CN	H	FAB: 277 (M-H) <sup>-</sup>
146	4	7-CN	H	FAB: 279 (M+H) <sup>+</sup>
147	4	8-CN	H	FAB: 279 (M+H) <sup>+</sup>
148	4	6-NO <sub>2</sub>	H	FAB: 297 (M-H) <sup>-</sup>
149	4	5-C(O)H	H	FAB: 282 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 9]

Ejr	RSyn	Estr	Dat
150	27		FAB: 305 (M+H) <sup>+</sup>
151	28		FAB: 247 (M-H) <sup>-</sup>
152	29		FAB: 231 (M+H) <sup>+</sup>
153	4		FAB: 305 (M-H) <sup>-</sup>
154	4		FAB: 259 (M-H) <sup>-</sup>
155	27		FAB: 300 (M+H) <sup>+</sup>
156	4		ESI: 226 (M+H) <sup>+</sup>

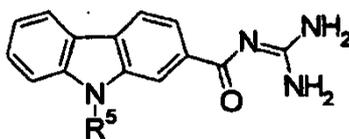
5

[Tabla 10]

				
Ejr	RSyn	R <sup>5</sup>	R	Dat
157	3		CO <sub>2</sub> Et	ESI: 340 (M+H) <sup>+</sup>
158	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	ESI: 327 (M+H) <sup>+</sup>
159	3		CO <sub>2</sub> Et	ESI: 340 (M+H) <sup>+</sup>
160	3	Et	CO <sub>2</sub> Et	APCI: 283 (M) <sup>+</sup>
161	3	cBu	CO <sub>2</sub> Et	ESI: 310 (M+H) <sup>+</sup>
162	4	Et	CO <sub>2</sub> H	ESI: 254 (M-H) <sup>-</sup>
163	4	cBu	CO <sub>2</sub> H	ESI: 280 (M-H) <sup>-</sup>
164	22	Me	CN	FAB: 222 (M) <sup>+</sup>
165	23	Me	CO <sub>2</sub> H	FAB: 241 (M) <sup>+</sup>

[Tabla 11]

## ES 2 371 106 T3



Ej	Syn	R <sup>5</sup>	Sal	Dat
1	1	iPr	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, $J=6,9\text{Hz}$ ), 5,31 (1H, sept, $J=6,9\text{Hz}$ ), 8,65 (1H, s); FAB: 295 (M+H) <sup>+</sup>
2	2	H	HCl	RMN: 7,24 (1H, dt, $J=73,1,0\text{Hz}$ ), 751 (1H, dt, $J=73, 1,0\text{Hz}$ ), 833 (1H, s); FAB: 253 (M+H) <sup>+</sup>
3	3		2HCl	RMN: 4:52 (2H, dd, $J=83,83\text{Hz}$ ), 4,99 (2H, dd, $J=83, 83\text{Hz}$ ), 8,76 (1H, s); FAB: 308 (M+H) <sup>+</sup>
4	4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	HCl	RMN: 3,84 (2H, t, $J=5,4\text{Hz}$ ), 4,58 (2H, t, $J=5,4\text{Hz}$ ), 8,67 (1H, s); FAB: 297 (M+H) <sup>+</sup>
8	1	Me	HCl	RMN: 4,01 (3H, s), 729 (1H, dt, $J=7,3, 1,0\text{Hz}$ ), 8,71 (1H, d, $J=1,5\text{ Hz}$ ); FAB: 267 (M+H) <sup>+</sup>
9	2	Et	HCl	RMN: 137 (3H, t, $J=73\text{Hz}$ ), 459 (2H,q, $J=73\text{Hz}$ ), 8,72 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$ ); FAB: 281 (M+H) <sup>+</sup>
10	1	nPr	HCl	RMN: 0,92 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$ ), 1,86 (2H, tq, $J=73, 73\text{ Hz}$ ), 8,78 (1H, s); FAB: 295 (M+H) <sup>+</sup>
11	1	nBu	HCl	RMN: 0,89 (3H, t, $J=73\text{Hz}$ ), 1,35 (2H, tq, $J=7,4, 73\text{ Hz}$ ), 8,74 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$ ); FAB: 309 (M+H) <sup>+</sup>
12	1	oPen	HCl	RMN: 0,81 (3H, t, $J=6,8\text{ Hz}$ ), 1,82 (2H, tt, $J=7,4,6,8\text{ Hz}$ ), 8,70 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$ ); FAB: 323 (M+H) <sup>+</sup>
13	1	-CH(Et) <sub>2</sub>	HCl	RMN: 0,66 (6H, t, $J= 6,4\text{ Hz}$ ), 4,60-5,00 (1H, m), 8,89 (1H, s); ESI: 323 (M+H) <sup>+</sup>
14	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	HCl	HCl RMN: 3,18 (3H, s), 4,69 (2H, t, $J=2\text{Hz}$ ), 858 (1H, s); ESI: 311 (M+H) <sup>+</sup>
15	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OBn	HCl	RMN: 3,90 (2H, t, $J=4,9\text{Hz}$ ), 4,45 (2H,s), 8,84 (1H, s); FAB: 387 (M+H) <sup>+</sup>
16	1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	HCl	RMN: 207 (2H, tt, $J=6,9, 63\text{Hz}$ ), 3,20 (3H, s), 8,65 (1H, d, $J=09\text{Hz}$ ); FAB: 325 (M+H) <sup>+</sup>
17	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	2HCl	RMN: 2,97 (6H, s), 496 (2H, ta, $J=7,8\text{Hz}$ ), 8,83 (1H, s); FAB: 324 (M+H) <sup>+</sup>
18	1	cBu	HCl	RMN: 1,92-200 (1H, m), 5,49 (1H, quint, $J=8,8\text{Hz}$ ), 8,57 (1H, d, $J=1,6\text{Hz}$ ); ESI: 307 (M+H) <sup>+</sup>
19	1	cPen	HCl	RMN: 1,76-1,88 (2H, m), 5,47 (1H, quint, $J=9,0\text{Hz}$ ), 8,58 (1H, s); FAB: 321 (M+H) <sup>+</sup>
20	1	cHex	HCl	RMN: 1,64-1,77(4H, m), 1,84-1,93 (4H, m), 8,80 (1H, s); FAB: 335 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 12]

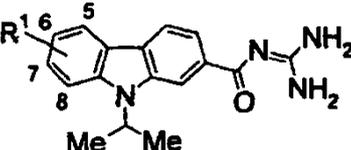
21	1		HCl	RMN: 1,82 (2H, da, J=115 Hz), 4,09 (2H, dda, J= 1,5, 20Hz), 8,65-8,88 (3H, m); FAB: 337 (M+H) <sup>+</sup>
6	6		2HCl	RMN: 201 (2H, da, J=112Hz), 533-5,43 (1H, m), 8,99 (1H, s); FAB: 336 (M+H) <sup>+</sup>
22	1	Ac	HCl	RMN: 3,00 (3H, s), 8,40 (1H, d, J=8,3Hz), 8,93 (1H, d, J =0,9Hz); FAB: 295 (M+H) <sup>+</sup>
23	1	-C(O)-iPr	HCl	HCl 135 (6H, d, J=6,3Hz), 3,88 (1H, sept, J=63Hz), 8,94 (1H, s); FAB: 323 (M+H) <sup>+</sup>
24	1	-3(O) <sub>2</sub> -iPr	HCl	RMN: 1,20 (6H, d, J=6,8Hz), 4,10 (1H, sept, J=6,8Hz), 8,69 (1H, d, J=1,4Hz); FAB: 359 (M+H) <sup>+</sup>
25	1	-C(O)-NMe <sub>2</sub>	HCl	RMN: 3,09 (6H, s), 7,38-7,43 (1H, m), 8,37 (1H, s); FAB: 324 (M+H) <sup>+</sup>
26	1		HCl	RMN: 3,78 (1H, dd, J=5,9, 112Hz), 3,85 (1H, dd, J= 11,2, 39Hz), 8,74 (1H, s); EI: 308(M) <sup>+</sup>
27	2			RMN: 134 (3H, s), 454 (2H, s), 8,27 (1H, s); FAB: 337 (M+H) <sup>+</sup>
28	1	CH <sub>2</sub> -cPr	HCl	RMN: 0,43-0,47 (2H, m), 4,48 (2H, d, J=73Hz), 8,79 (1H, d, J=15Hz); FAB: 307 (M+H) <sup>+</sup>
29	1		HCl	RMN: 5,80 (2H, s), 637 (1H, dd, J=3,4, 20Hz), 891 (1H, s); FAB: 333 (M+H) <sup>+</sup>
30	1		HCl	RMN: 5,62 (2H, s), 637 (1H, d, J=1,5Hz), 8,90 (1H, d, J =1,4Hz); FAB: 333 (M+H) <sup>+</sup>
31	1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	HCl	RMN: 3,13 (2H, t, J=73Hz), 4,74 (2H, t, J=73Hz), 8,67 (1H, d, J=1,0Hz); FAB: 357 (M+H) <sup>+</sup>
32	1		HCl	RMN: 3,18 (2H, dd, J=11,7, 11,7Hz), 3,79 (2H, dd, J= 11,7, 2,4Hz), 8,84 (1H, d, J=09Hz); FAB: 351 (M+H) <sup>+</sup>
33	1	Bn	HCl	RMN: 5,83 (2H, s), 8,40 (1H, d, J=83Hz), 8,77 (1H, s); FAB: 343 (M+H) <sup>+</sup>
34	1	-S(O) <sub>2</sub> -Me	HCl	RMN: 329 (3H, s), 7,48 (1H, t, J=7,8Hz), 8,79 (1H, s); FAB: 331 (M+H) <sup>+</sup>
35	2			RMN: 4,76 (1H, s), 5,45-5,48 (1H, m), 8,73 (1H, s); ESI: 474 (M+H) <sup>+</sup>
36	1		HCl	RMN: 3,53-3,63 (4H, m), 7,42 (1H, t, J=7,8Hz), 8,45 (1H, d, J=1,0Hz); FAB: 366 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 13]

5

Ej	Syn	R <sup>1</sup>	Sal	Dat
37	2	5-F	HCl	RMN: 7,04 (1H, dd, J=10,3, 7,8Hz), 7,51 (1H, dt, J=7,8, 5,6Hz), 8,35 (1H, s); FAB: 271 (M+H) <sup>+</sup>
38	2	7-F	HCl	RMN: 7,09 (1H, ddd, J=95, 8,8, 2,5Hz), 735 (1H, dd, J=9,8, 25 Hz), 8,32 (1H, s); FAB: 271 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 14]

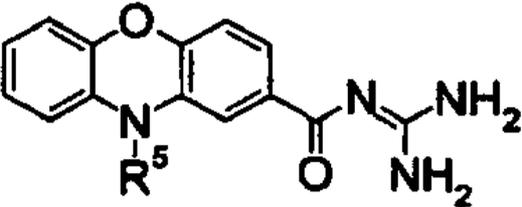
				
Ej	Syn	R <sup>1</sup>	Sal	Dat
5	5	6-NH <sub>2</sub>	2HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=6,8 Hz), 755 (1H, d, J=8,8Hz), 8,74 (1H, s); FAB: 310 (M+H) <sup>+</sup>
39	2	5-F	HCl	RMN: 1,70 (6H, d, J=6,8Hz), 7,08 (1H, dd, J=10,3, 7,9 Hz), 8,74 (1H, s); FAB: 313 (M+H) <sup>+</sup>
40	2	6-F	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=7,4Hz), 7,40 (1H, dt, J=9,3, 2,8Hz), 8,64 (1H, s); FAB: 313 (M+H) <sup>+</sup>
41	2	7-F	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=6,9Hz), 7,12 (1H, dt, J=9,1, 20Hz), 8,64 (1H, s); FAB: 313 (M+H) <sup>+</sup>
42	2	8-F	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=6,9Hz), 7,12 (1H, dt, J=9,1, 2,0Hz), 8,64 (1H, s); FAB: 313 (M+H) <sup>+</sup>
43	2	5-Me	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=7,3Hz), 285 (3H, s), 8,64 (1H, s); FAB: 309 (M+H) <sup>+</sup>
44	2	6-Me	HCl	RMN: 1,67 (6H, d, J=7,3Hz), 2,49 (3H, s), 8,62 (1H, s); FAB: 309 (M+H) <sup>+</sup>
45	2	7-Me	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=6,8Hz), 2,54 (3H, s), 855 (1H, s); FAB: 309 (M+H) <sup>+</sup>
46	2	8-Me	HCl	RMN: 1,75 (6H, d, J=6,8Hz), 2,82 (3H, s), 8,47 (1H, s); FAB: 309 (M+H) <sup>+</sup>
47	2	5-OMe	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=6,8Hz), 4,06 (3H, s), 8,61 (1H, s); FAB: 325 (M+H) <sup>+</sup>
48	2	6-OMe	HCl	RMN: 1,66 (6H, d, J=6,9Hz), 3,87 (3H, s), 8,53 (1H, s); ESI: 325 (M+H) <sup>+</sup>
49	2	7-OMe	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=6,8Hz), 3,92 (3H, s), 8,56 (1H, s); FAB: 325 (M+H) <sup>+</sup> 6,8Hz, 3,92 (3H, s), 8,56 (1H, s);
50	2	8-OMe	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=6,8Hz), 401 (3H, s), 859 (1H, s); ESI: 325 (M+H) <sup>+</sup>
51	1	5-CN	HCl	RMN: 1,72 (6H, d, J=6,8Hz), 7,72 (1H, t, J=73Hz), 8,79 (1H, s); FAB: 320 (M+H) <sup>+</sup>
52	1	6-CN	HCl	RMN: 1,71 (6H, d, J=6,8Hz), 7,89 (1H, dd, J=8,8, 15 Hz), 8,90 (1H, d, J=1,5Hz); FAB: 320 (M+H) <sup>+</sup>
53	1	7-CN	HCl	RMN: 1,72 (6H, d, J=7,4Hz), 765 (1H, dd, J=83, 1,0 Hz), 8,71 (1H, s); FAB: 320 (M+H) <sup>+</sup>
54	1	8-CN	HCl	RMN: 1,83 (6H, d, J=73Hz), 7,43 (1H, t, J=7,8Hz), 864 (1H, s); FAB: 320 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 15]

5

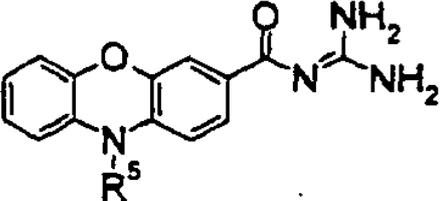
55	2	5-Cl	HCl	RMN: 1,70 (6H, d, J=6,9Hz), 734 (1H, t, J=7,8Hz), 8,72 (1H, s); FAB: 329 (M+H) <sup>+</sup>
56	2	6-Cl	HCl	RMN: 1,68 (6H, d, J=6,9Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,7, 1,9 Hz), 8,65 (1H, s); FAB: 329 (M+H) <sup>+</sup>
57	2	7-Cl	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=6,8Hz), 730 (1H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 8,65 (1H, s); FAB: 329 (M+H) <sup>+</sup>
58	2	8-Cl	HCl	RMN: 1,76 (6H, d, J=7,3Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8Hz), 8,54 (1H, s); FAB: 329 (M+H) <sup>+</sup>
59	1	6-NO <sub>2</sub>	HCl	RMN: 1,73 (6H, d, J=6,8Hz), 8,02 (1H, d, J=9,2Hz), 8,77 (1H, s); FAB: 340 (M+H) <sup>+</sup>
60	2	5-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	2HCl	RMN: 1,71 (6H, d, J=6,8Hz), 289 (6H, s), 8,81 (1H, s); FAB: 352 (M+H) <sup>+</sup> 6,8 Hz, 2,89 (6H, s), 8,81 (1H, s);
61	2	5-CH <sub>2</sub> OH	HCl	RMN: 1,69 (6H, d, J=7,3Hz), 5,10 (2H, s), 8,66 (1H, s); FAB: 325 (M+H) <sup>+</sup>
62	2	5-CH <sub>2</sub> OMe	HCl	RMN: 1,70 (6H, d, J=6,8Hz), 3,42 (3H, s), 8,65 (1H, s); FAB: 339 (M+H) <sup>+</sup>
63	1	5-C(O)H	HCl	RMN: 1,73 (6H, d, J=6,8Hz), 8,71 (1H, s), 10,44 (1H, s); FAB: 323 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 16]

				
Ej	Syn	R <sup>5</sup>	Sal	Dat
64	1	H	HCl	RMN: 6,49 (1H, dd, J=7,9, 1,5Hz), 6,58-6,66 (2H, m), 7,04 (1H, d, J=24Hz); FAB: 269 (M+H) <sup>+</sup>
65	1	Me	HCl	RMN: 3,14 (3H, s), 6,73-6,80 (3H, m), 7,40 (1H, d, J=2,0 Hz); FAB: 283 (M+H) <sup>+</sup>
66	1	iPr	HCl	RMN: 1,48 (6H, d, J=7,0Hz), 4,37 (1H, sept, J=7,0Hz), 7,47 (1H, d, J=2,0Hz); ESI: 311 (M+H) <sup>+</sup>
67	1	Et	HCl	RMN: 1,15 (3H, t, J=6,9Hz), 3,80 (2H, q, J=6,9Hz), 7,40 (1H, d, J=15Hz); FAB: 297 (M+H) <sup>+</sup>
68	1	cBu	HCl	RMN: 1,68-1,87 (2H, m), 4,38 (1H, t, J=7,3, 7,3Hz), 7,30 (1H, d, J=1,4Hz); FAB: 323 (M+H) <sup>+</sup>
69	2		HCl	RMN: 1,86 (2H, dd, J=12,2, 2,5Hz), 2,22 (1H, dd, J= 12,2, 4,4Hz), 7,61 (1H, s); FAB: 353 (M+H) <sup>+</sup>
70	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	2HCl	RMN: 294 (6H, s), 4,19 (2H, t, J=7,8Hz), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz); EI: 339(M) <sup>+</sup>
71	2			RMN: 4,11 (2H, d, J=59Hz), 4,56 (2H, d, J=59Hz), 7,28 (1H, d, J=1,4Hz); FAB: 353 (M+H) <sup>+</sup>

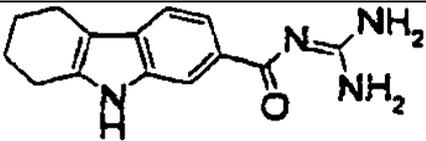
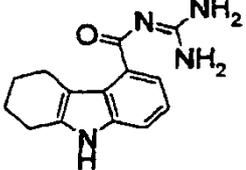
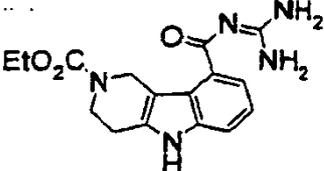
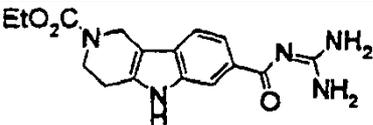
5

[Tabla 17]

				
Ej	Syn	R <sup>5</sup>	Sal	Dat
72*	1	H	HCl	RMN: 6,51-6,54 (2H, m), 6,64-6,69 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=1,9 Hz); FAB: 269 (M+H) <sup>+</sup>
73*	1	Me	HCl	RMN: 3,12 (3H, s), 6,76 (1H, dt, J=7,3, 1,5Hz), 7,37 (1H, d, J=2,0 Hz); FAB: 283 (M+H) <sup>+</sup>

\*indica que el compuesto es un ejemplo de referencia.

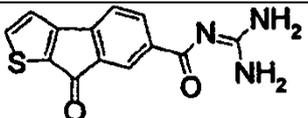
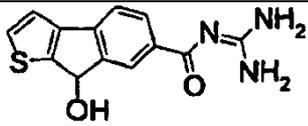
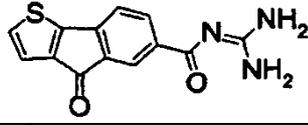
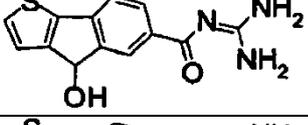
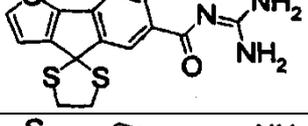
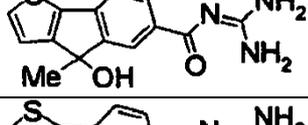
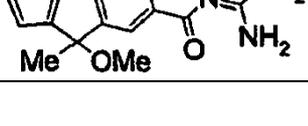
[Tabla 18]

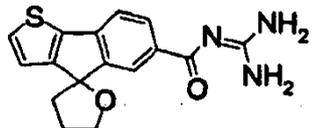
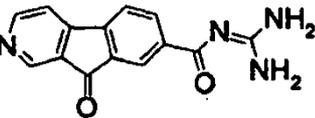
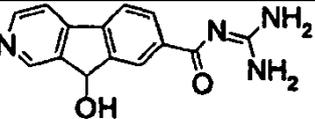
Ej	Syn	Estr	Sal	Dat
74	1		HCl	RMN: 1,76-1,89 (4H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 8,15 (1H, d, J=1,5Hz); FAB: 257 (M+H) <sup>+</sup>
75	1		HCl	RMN: 1,71-1,79 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 7,11 (1H, t, J=7,9Hz); FAB: 257 (M+H) <sup>+</sup>
76*	1		HCl	RMN: 1,20 (3H, t, J=6,9Hz), 2,86 (2H, ta, J=53Hz), 7,18 (1H, t, J=7,8 Hz); FAB: 330 (M+H) <sup>+</sup>
77	1		HQ	RMN: 122 (3H, t, J=6,9Hz), 2,87 (2H, ta, J=5,6Hz), 8,18 (1H, s); FAB: 330 (M+H) <sup>+</sup>

\*indica que el compuesto es un ejemplo de referencia

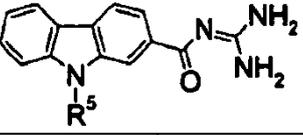
[Tabla 19]

5

Ej	Syn	Estr	Sal	Dat
78	1		HCl	RMN: 7,54 (1H, d, J=4,4Hz), 8,05 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=4,4Hz); FAB: 272 (M+H) <sup>+</sup>
7	7		HCl	RMN: 5,63 (1H, bis), 7,45 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,12 (1H, s); FAB: 274 (M+H) <sup>+</sup>
79	1			RMN: 7,22 (1H, d, J=4,9Hz), 7,64, (1H, d, J=4,9Hz), 8,10 (1H, s); ESI: 272 (M+H) <sup>+</sup>
80	7		HCl	RMN: 5,45 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=49 Hz), 8,14 (1H, s); ESI: 274 (M+H) <sup>+</sup>
81	1		HCl	RMN: 3,78-3,85 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=52Hz), 8,44 (1H, d, J=1,6Hz); FAB: 348 (M+H) <sup>+</sup>
82	1		HCl	RMN: 1,63 (3H, s), 7,24 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,16 (1H, d, J=1,2Hz); FAB: 288 (M+H) <sup>+</sup>
83	1		HCl	RMN: 1,66 (3H, s), 2,75 (3H, s), 8,17 (1H, s); FAB: 302 (M+H) <sup>+</sup>

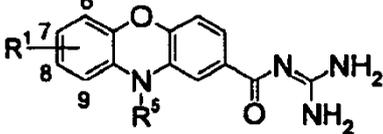
(cont)				
84	1		HCl	RMN: 4,1 <sub>4</sub> ,16 (1H, m), 7,26 (1H, d, J= 4,9Hz), 8,27 (1H, d, J=13Hz); FAB: 314 (M+H) <sup>+</sup>
85	1			RMN: 7,92 (1H, d, J=4,4Hz), 8,40 (1H, s), 8,80 (1H, s); FAB: 267 (M+H) <sup>+</sup>
86	7		2HCl	FAB: 269 (M+H) <sup>+</sup>

[Tabla 20]

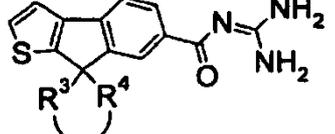
			
Nº	R <sup>5</sup>	Nº	R <sup>5</sup>
1	-C(O)Ph	2	-S(O) <sub>2</sub> Ph

5

[Tabla 21]

					
Nº	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	Nº	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>
3	Ac	nulo	7	iPr	6-F
4	-S(O) <sub>2</sub> Me	nulo	8	iPr	8-F
5	-C(O)iPr	nulo	9	iPr	7-Me
6	-S(O) <sub>2</sub> iPr	nulo	10	iPr	9-Me

[Tabla 22]

							
Nº		Nº		Nº		Nº	
11		12		13		14	

10

[Tabla 23]

Nº		Nº		Nº		Nº	
15		16		17		18	

[Tabla 24]

Nº	Estr	Nº	Estr
19		20	
21		22	

5 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

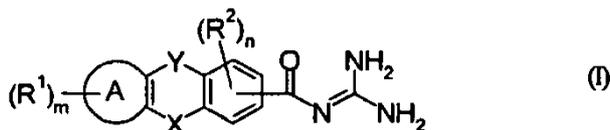
Como el compuesto de la presente invención tiene excelente antagonismo para los dos receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub> es útil como agente farmacéutico, particularmente como agente para tratar SII y/o agente para prevenir migraña.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de acilguanidina representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5



[los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados

10  $R^1$  y  $R^2$ : iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido, alqueno  $C_{2-6}$ , halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>0</sup>, -O-halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ , -OC(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-C(O)R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>0a</sup>, -SH, -S(O)<sub>p</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, cicloalquilo, arilo o un grupo heterocíclico, en los que el arilo y un grupo heterocíclico en  $R^1$  y  $R^2$  pueden estar respectivamente sustituidos,

$R^0$  y  $R^{0a}$ : iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

15 m, n y p: iguales o diferentes entre sí y cada uno es 0, 1 ó 2,

X: -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)- o -N(R<sup>5</sup>)-,

Y: (i) si X es -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)-: un enlace sencillo,

(ii) si X es -N(R<sup>5</sup>)-: un enlace sencillo o -O-,

20  $R^3$  y  $R^4$ : iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido, halógeno, -OR<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -NR<sup>0</sup>-C(O)R<sup>0a</sup>, -SH o -S(O)<sub>p</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ,

o  $R^3$  y  $R^4$  pueden formar juntos oxo, alquilen  $C_{1-6}$ -O-, -O-alquilen  $C_{1-6}$ -O-, alquilen  $C_{1-6}$ -S-, -S-alquilen  $C_{1-6}$ -S- o alqueno  $C_{1-6}$  que puede estar interrumpido por 1 ó 2 grupos seleccionados de -O-, -NR<sup>0</sup>- y -S(O)<sub>p</sub>-,

$R^5$ : -H, alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)NR<sup>0</sup>R<sup>0a</sup>, -S(O)<sub>p</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , -S(O)<sub>p</sub>-arilo, cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen  $C_{1-6}$ -cicloalquilo, alquilen  $C_{1-6}$ -arilo, alquilen  $C_{1-6}$ -grupo heterocíclico, -C(O)-arilo o -C(O)-grupo heterocíclico,

25 en los que el arilo y un grupo heterocíclico en  $R^5$  pueden estar respectivamente sustituidos, y en los que la posición de sustitución del grupo guanidinocarbonilo es la posición para contra Y, siempre que:

(i) si X es -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)-: el anillo A es un anillo de cicloalqueno o un anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros,

30 (ii) si X es -N(R<sup>5</sup>)-: el anillo A es un anillo de benceno, un anillo de cicloalqueno o anillo heteromonocíclico de 5 a 8 miembros].

2. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que X es -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)-.

35 3. El compuesto descrito en la reivindicación 2, en el que el anillo A es tiofeno o piridina.

4. El compuesto descrito en la reivindicación 3, en el que el sistema tricíclico está constituido por el anillo A, un anillo que contiene X e Y y el anillo de benceno es indeno[2,1-b]tiofeno o indeno[2,1-c]piridina.

40 5. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno es alquilo  $C_{1-6}$  o -OR<sup>0</sup>, u oxo, alquilen  $C_{1-6}$ -O- o -S-alquilen  $C_{1-6}$ -S- como  $R^3$  y  $R^4$  en combinación.

6. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que X es -N(R<sup>5</sup>)-.

45 7. El compuesto descrito en la reivindicación 6, en el que Y es un enlace sencillo.

8. El compuesto descrito en la reivindicación 7, en el que el anillo A es benceno.

50 9. El compuesto descrito en la reivindicación 8, en el que  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, alquilen  $C_{1-6}$ -cicloalquilo, un grupo heterocíclico, alquilen  $C_{1-6}$ -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$  o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ .

10. El compuesto descrito en la reivindicación 6, en el que Y es -O-.

55 11. El compuesto descrito en la reivindicación 10, en el que el anillo A es benceno.

12. El compuesto descrito en la reivindicación 11, en el que  $R^5$  es alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, un grupo heterocíclico o alquilen  $C_{1-6}$ -(grupo heterocíclico que puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ).

60 13. El compuesto descrito en la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en

N-(diaminometilen)-4,5-dihidro-3H-espiro[furan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofeno]-6'-carboxamida,  
N-(diaminometilen)-9-isopropil-9H-carbazol-2-carboxamida,  
N-(diaminometilen)-10-isopropil-1 OH-fenoxazin-2-carboxamida,  
5 N-(diaminometilen)espiro[1,3-ditiofan-2,4'-indeno[1,2-b]tiofeno]-6'-carboxamida, y  
N-(diaminometilen)-4-metoxi-4-metil-4H-indeno[1,2-b]tiofeno]-6-carboxamida,  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 15. La composición farmacéutica descrita en la reivindicación 14, que es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

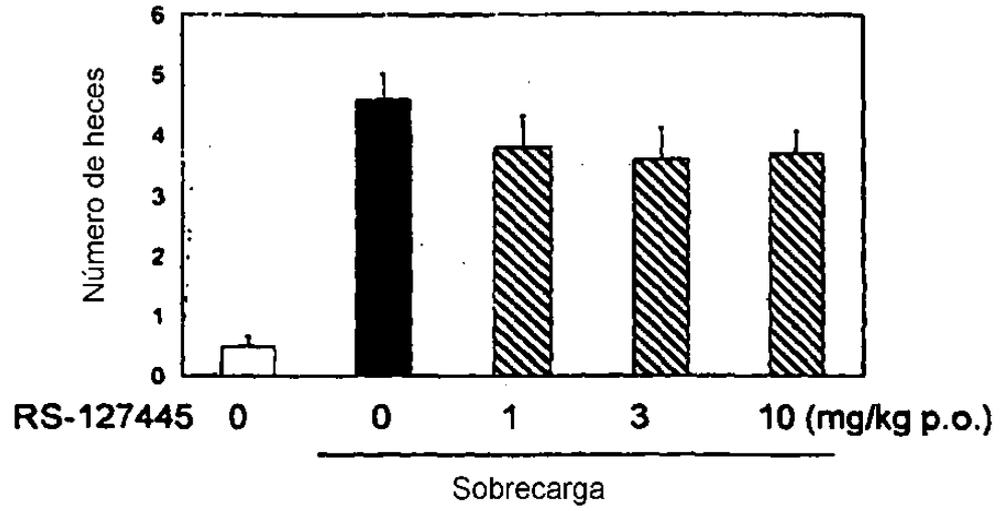
15 16. La composición farmacéutica descrita en la reivindicación 14, que es un agente preventivo de migraña.

17. La composición farmacéutica descrita en la reivindicación 14, que es un agente de tratamiento de SII.

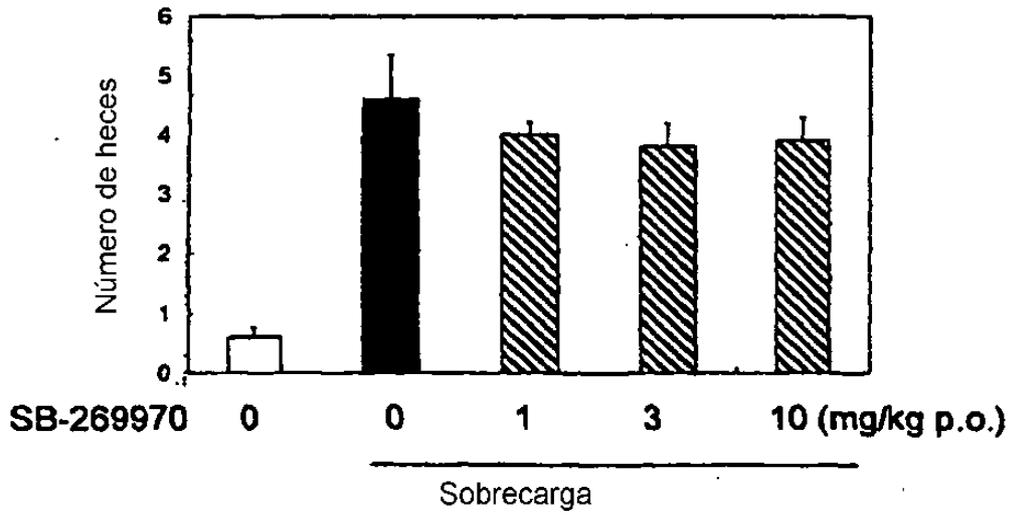
20 18. Uso del compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, un agente preventivo de migraña y/o un agente de tratamiento de SII.

19. El compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en prevenir migraña y/o tratar SII.

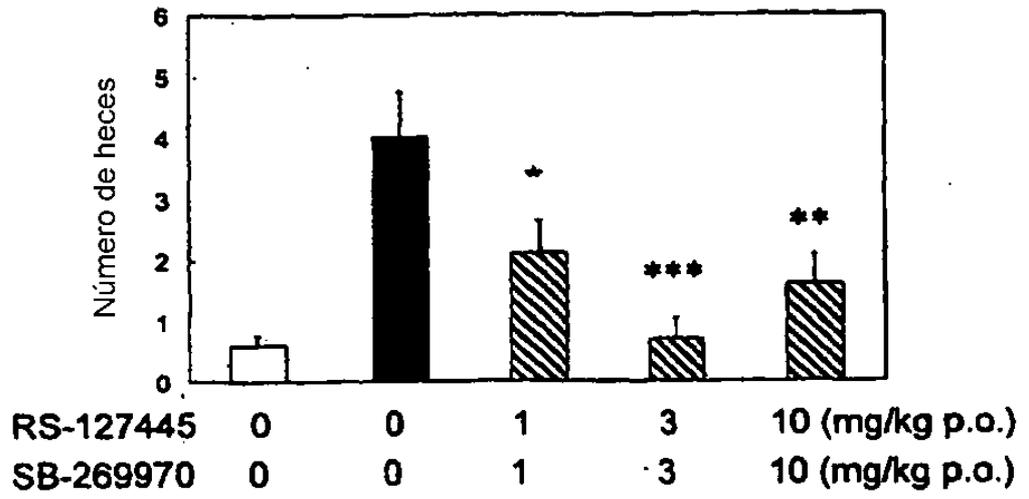
[Fig. 1]



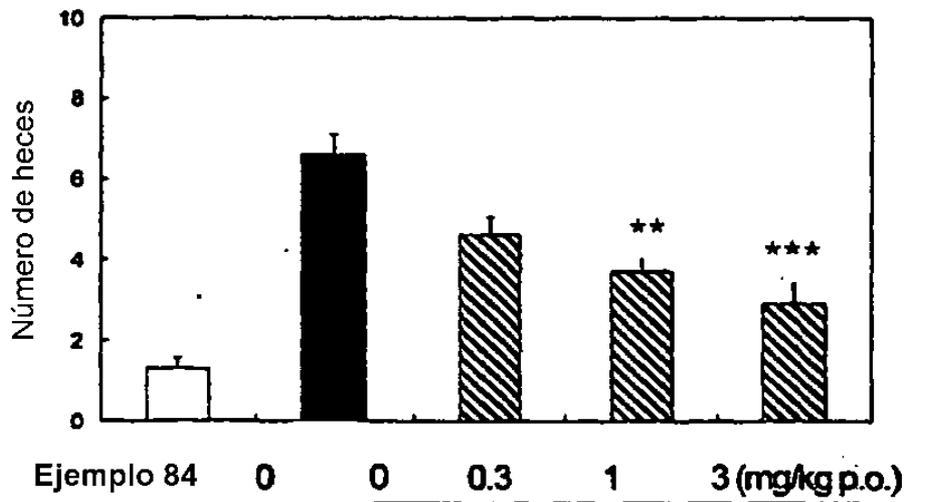
[Fig. 2]



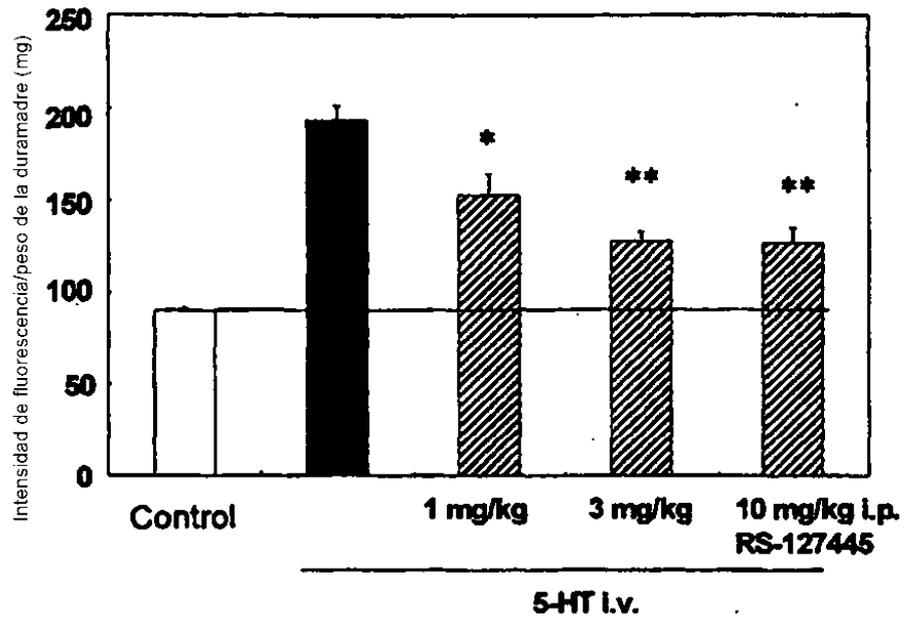
[Fig. 3]



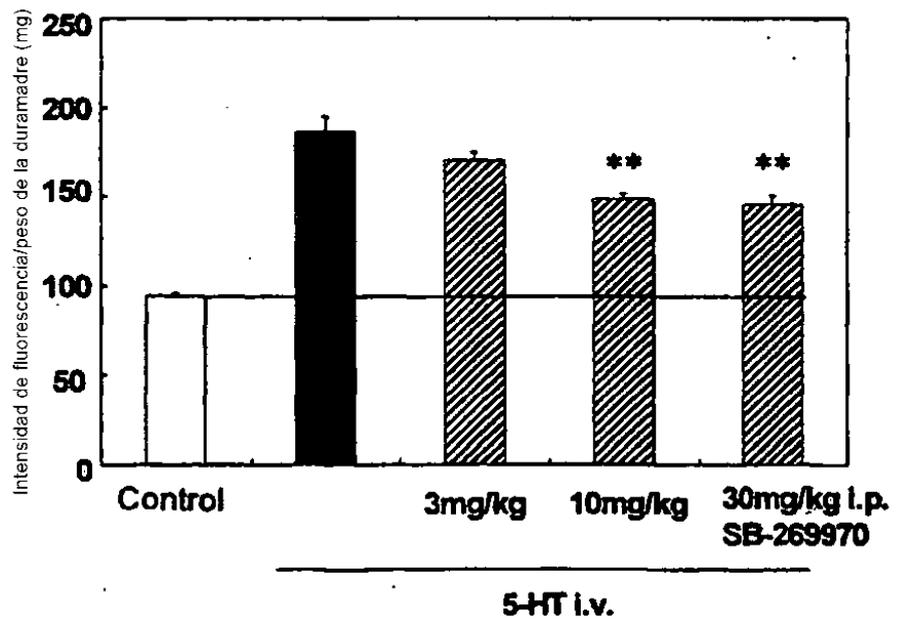
[Fig. 4]



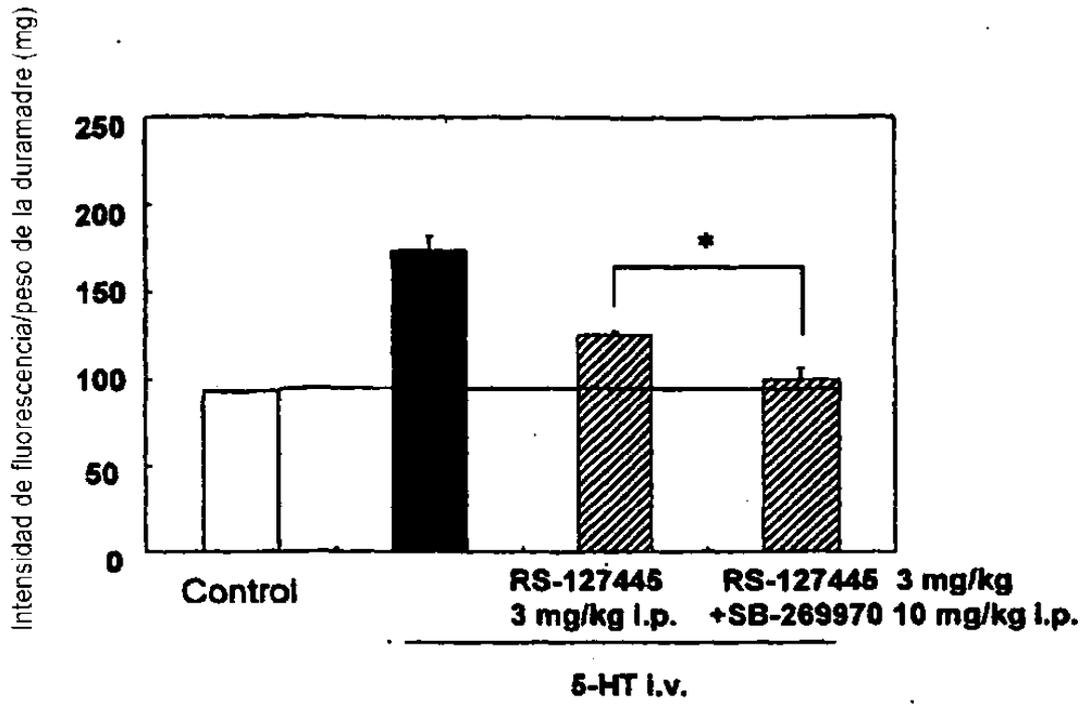
[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]

