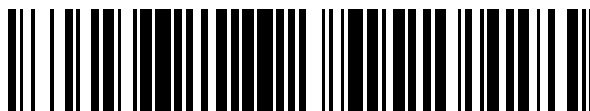


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 780**

51 Int. Cl.:
C07D 495/14 (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06704282 .0**
- 96 Fecha de presentación: **25.01.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1846415**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos como inhibidores de 5HT2 en el tratamiento de trastornos de SNC**

30 Prioridad:
27.01.2005 EP 05100547

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
CID-NÚÑEZ, JOSÉ, MARIA;
MEGENS, ANTONIUS, ADRIANUS, HENDRIKUS,
PETRUS y
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO

74 Agente/Representante:
PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 391 780 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos heterocíclicos como inhibidores de 5HT₂ en el tratamiento de trastornos del SNC

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos heterocíclicos sustituidos novedosos con afinidades de unión hacia los receptores de serotonina, en particular receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y hacia los receptores de dopamina, en particular receptores de dopamina D₂ y con propiedades de inhibición de la recaptación de norepinefrina, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos según la invención, al uso de las mismas como medicina, en particular para la prevención y/o el tratamiento de una gama de trastornos psiquiátricos y neurológicos, en particular determinados trastornos psicóticos, cardiovasculares y gastrocinéticos y a procedimientos para su producción.

10

15

Antecedentes de la técnica anterior

El documento WO 97/38991, publicado el 23 de octubre de 1997 (Janssen Pharmaceutica N.V.) da a conocer derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos sustituidos que pueden usarse como agentes terapéuticos en el tratamiento o la prevención de trastornos del SNC, trastornos cardiovasculares o trastornos gastrointestinales. En particular, los compuestos muestran afinidad por los receptores de serotonina 5-HT₂, particularmente por los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

20

El documento WO 99/19317, publicado el 22 de abril de 1999 (Janssen Pharmaceutica N.V.) da a conocer derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos sustituidos con un patrón de sustitución con halógenos específico en el anillo de dibenzoazepina, dibenzooxepina, dibenzotiepina o dibenzosuberano. Los compuestos son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos del SNC, trastornos cardiovasculares o trastornos gastrointestinales y muestran un inicio de acción más rápido con respecto a los compuestos dados a conocer en el documento WO 97/38991.

25

Tanto el documento WO 03/048146, publicado el 12 de junio de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) como el documento WO 03/048147, publicado el 12 de junio de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) dan a conocer procedimientos para la preparación de cada uno de los 4 diastereómeros de derivados de 3,3a,8,12b-tetrahidro-2H-dibenzo[3,4:6,7]ciclohepta[1,2-b]furano condensados en cis, respectivamente en trans, en una forma estereoquímicamente pura a partir de un precursor enantioméricamente puro individual.

30

35

El documento WO 03/040122, publicado el 15 de mayo de 2003 (Janssen Pharmaceutica N.V.) da a conocer sales de mandelato de los compuestos según los documentos WO 97/38991 y WO 99/19317. Se descubrió de manera sorprendente que dichas sales son más estables a temperatura y humedad relativa potenciadas que los compuestos dados a conocer en los documentos WO 97/38991 y WO 99/19317.

40

Debe mencionarse adicionalmente el documento WO97/39001, publicado el 23 de octubre de 1997 (Janssen Pharmaceutica N.V.), que da a conocer derivados de isoxazolidina tetracíclicos heterocíclicos y que muestran afinidad por los receptores de 5-HT₂.

45

Descripción de la invención

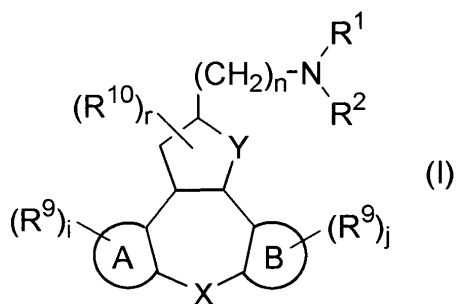
Es el objeto de la presente invención proporcionar análogos heterocíclicos novedosos de los derivados de tetrahidrofurano tetracíclicos de los documentos WO 97/38991 y WO 99/19317, que se ha encontrado que tienen ventajas sorprendentes con respecto a estos últimos compuestos en lo referente a una afinidad mejorada por los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y los transportadores de la recaptación de norepinefrina.

50

De manera sorprendente, los compuestos de la presente invención también mostraron una actividad de dopamina D₂ de alta a moderada, haciendo que los compuestos sean interesantes para el tratamiento de estados regulados por dopamina, en particular esquizofrenia. Se documentó que ninguno de los compuestos de la técnica anterior presenta dicha actividad de dopamina D₂ y ninguno de los documentos de la técnica anterior ha señalado cómo introducir dicha actividad en una molécula que tiene afinidad por los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, mientras que se mantiene dicha afinidad para los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}.

55

Este objetivo se logra mediante los presentes compuestos novedosos según la fórmula (I)



una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que:

5

n es un número entero, igual a cero; 1; 2; 3; 4; 5 ó 6;

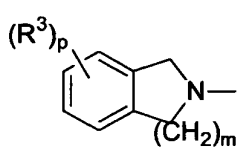
i, j son números enteros, independientemente entre sí, iguales a cero; 1; 2; 3 ó 4;

10

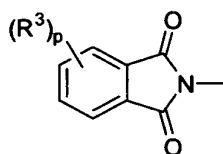
r es un número entero, igual a cero; 1; 2; 3 ó 4;

15

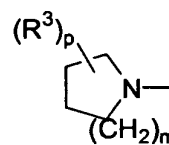
R¹ y R² cada uno independientemente entre sí, son hidrógeno; alquilcarbonilo; alquilo; alquiloxialquilo; alquilcarboniloxialquilo; alquiloxicarbonilalquilo; arilalquilo; arilcarbonilo; alquiloxicarbonilo; ariloxicarbonilo; arilalquilcarbonilo; alquiloxi-carbonilalquilcarbonilo; mono o di(alquil)aminocarbonilo; mono o di(aril)aminocarbonilo; mono o di(arilalquil)aminocarbonilo; mono o di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonilo; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; arilalquilsulfonilo; mono o di(alquil)aminotiocarbonilo; mono o di(aril)aminotiocarbonilo; mono o di(arilalquil)aminotiocarbonilo; mono, di o tri(alquil)amidino; mono, di o tri(aril)amidino y mono, di o tri(arilalquil)amidino; o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un radical de fórmula:



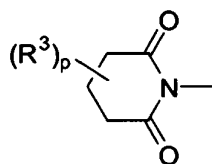
(a-1)



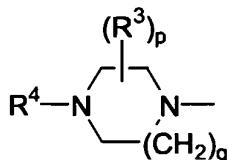
(a-2)



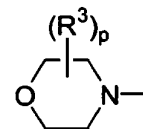
(a-3)



(a-4)



(a-5)



(a-6)

20 en las que:

p es un número entero igual a cero; 1; 2; 3 ó 4;

25

q es un número entero igual a 1 ó 2;

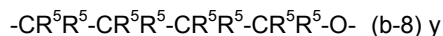
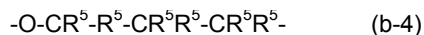
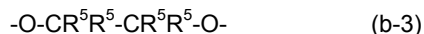
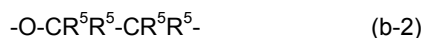
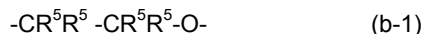
m es un número entero igual a cero; 1; 2 ó 3;

30

cada R³ independientemente entre sí, se selecciona del grupo de halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo; alquiloxialquilo; ariloxialquilo; mono o di(alquil)aminoalquilo; hidroxicarbonilalquilo; alquiloxicarbonilalquilo; mono o di(alquil)aminocarbonilalquilo; mono o di(aril)aminocarbonilalquilo; mono o di(alquil)aminocarboniloxialquilo; alquiloxicarboniloxialquilo; arilaminocarboniloxialquilo; arilalquilaminocarboniloxialquilo; arilo; alquilo xilo; ariloxilo; alquilcarboniloxilo; arilcarboniloxilo; arilalquilcarboniloxilo; alquilcarbonilo; arilcarbonilo; ariloxicarbonilo; hidroxicarbonilo; alquiloxicarbonilo; mono o dialquilamino; alquilcarbonilamino; arilalquilcarbonilamino; arilcarbonilamino; alquiloxicarbonilamino; aminocarbonilamino; mono o di(arilalquil)aminocarbonilamino; alquilsulfonilalquilaminocarbonilamino; o

35

dos radicales R^3 pueden formar juntos un radical bivalente



en los que R^5 se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquioxilo y alquilo;

5 R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo; arilalquilo; alquioxialquilo; alquilcarboniloxialquilo; alquiloxicarbonilalquilo; arilcarbonilalquilo; alquilsulfoniloxialquilo; ariloxiarilo; alquiloxicarbonilarilo; alquilcarbonilo; arilalquilcarbonilo; alquiloxicarbonilalquilcarbonilo; arilcarbonilo; alquiloxicarbonilo; ariloxicarbonilo; arilalquiloxicarbonilo; mono o di(alquil)aminocarbonilo; mono o di(aril)aminocarbonilo; mono o di(arilalquil)aminocarbonilo; mono o di(alquiloxicarbonilalquil)aminocarbonilo; alquioxialquilaminocarbonilo; mono, di o tri(alquil)amidino; mono, di o tri(aril)amidino; mono, di o tri(arilalquil)amidino; alquilsulfonilo; arilalquilsulfonilo o arilsulfonilo;

15 cada R^{10} es independientemente entre sí, alquilo o ciano;

A y B son, cada uno independientemente entre sí, un radical arilo o heteroarilo condensado con el anillo central y seleccionado del grupo de furilo; tienilo; pirrolilo; oxazolilo; tiazolilo; imidazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; oxadiazolilo; triazolilo; piridinilo; piridazinilo; pirimidinilo; pirazinilo; indolilo; indolizínilo; isoindolilo; benzofurilo; isobenzofurilo; benzotienilo; indazolilo; bencimidazolilo; benzotiazolilo; quinolizínilo; quinolinilo; isoquinolinilo; ftalazinilo; quinazolinilo; quinoxalinilo; cromenilo; naftiridinilo y naftalenilo; siempre que al menos uno de A y B sea uno de los radicales heteroarilo anteriores;

25 cada R^9 , independientemente entre sí, se selecciona del grupo de halógeno; ciano; hidroxilo; carboxilo; nitro; amino; mono o di(alquil)amino; alquilcarbonilamino; aminosulfonilo; mono o di(alquil)aminosulfonilo; alquilo; alquenilo; alquioxilo; alquilcarbonilo y alquiloxicarbonilo;

Y representa O; S; S(=O); S(=O)₂ o NR⁸;

30 X representa CR⁶R⁷; O; S; S(=O); S(=O)₂ o NR⁸; en los que

R^6 y R^7 cada uno independientemente se seleccionan del grupo de hidrógeno; hidroxilo; alquilo y alquioxilo; o

35 R^6 y R^7 tomados juntos pueden formar un radical seleccionado del grupo de metileno (es decir, =CH₂); mono o di(ciano)metileno; un radical bivalente de fórmula -(CH₂)₂-; -(CH₂)₃-; -(CH₂)₄-; -(CH₂)₅-; -O-(CH₂)₂-O-; -O(CH₂)₃O-; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un carbonilo;

R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo; alquilcarbonilo; arilcarbonilo; arilalquilo; arilalquilcarbonilo; alquilsulfonilo; arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo;

40 arilo es fenilo o naftilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno; nitro; ciano; hidroxilo; alquioxilo o alquilo;

45 alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado que contiene un resto lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono y un resto cíclico que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono; cada radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno; ciano; oxo; hidroxilo; formilo; carboxilo o amino;

50 alquenilo representa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado insaturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; teniendo dicho radical uno o más dobles enlaces y estando dicho radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno; ciano; oxo; hidroxilo; formilo; carboxilo o amino; y

halógeno representa flúor; cloro; bromo y yodo.

La invención también se refiere a un compuesto según la invención para su uso como medicina.

5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados, o bien profilácticos o bien terapéuticos o ambos, mediados a través del receptor de 5-HT₂ y D₂, así como a través de la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

15 En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso central como ansiedad, depresión y depresión leve, trastornos bipolares, trastornos sexuales y del sueño, psicosis, prepsicosis, esquizofrenia, migraña, trastornos de la personalidad o trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o ataques de pánico, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en niños, agresividad, trastornos de la memoria y trastornos de la actitud en ancianos, adicción, obesidad, bulimia y trastornos similares.

20 Más en particular, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, migraña y propiedades adictivas de las drogas de abuso.

Descripción detallada de la invención

25 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que R¹ y R² cada uno, independientemente entre sí, son hidrógeno o alquilo, cada radical alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo; o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical de fórmula (a-3) o (a-5), en la que m = un número entero, igual a 1 ó 2. Preferiblemente, alquilo es metilo o etilo.

35 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que A y B, cada uno independientemente entre sí, es un radical arilo o heteroarilo seleccionado de tienilo y piridinilo, siempre que al menos uno de A y B sea un radical heteroarilo. Preferiblemente, A es un resto fenilo y el resto tienilo es un resto tienilo en el que S está en la posición 9 u 11.

40 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que X es S, A es un resto fenilo y B es un resto tienilo en el que S está en la posición 9 u 11. Lo más preferiblemente, S está en la posición 9.

45 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que Y es O.

50 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que Y es CR⁶R⁷, O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR⁸. Preferiblemente, CR⁶R⁷ es CH₂. Preferiblemente, NR⁸ es N-bencilo.

55 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, en la que:

n es un número entero igual a 1;

i es un número entero igual a 0;

60 j es un número entero igual a 0;

r es un número entero igual a 0;

65 R¹ y R² son, cada uno independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o hidroxietilo;

A es fenilo;

B es tienilo o piridinilo;

5 R¹⁰ es hidrógeno, hidroximetilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo;

Y es O;

X es CH₂, S o N-bencilo.

10 En el marco de esta solicitud, alquilo se define como un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado monovalente que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, hexilo; alquilo define además un radical hidrocarbonado saturado cíclico monovalente que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La definición de alquilo también comprende un radical alquilo que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo, hidroxialquilo, en particular hidroximetilo e hidroxietilo y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

20 En el marco de esta solicitud, alqueno se define como un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado monovalente que tiene hasta 10 átomos de carbono y que comprende además uno o más dobles enlaces, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, ciclopropenilo, metilciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. La definición de alqueno también comprende un radical alqueno que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo, hidroxialqueno, en particular hidroxietenilo.

En el marco de esta solicitud, halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

30 En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" quiere decirse un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo.

35 En el marco de esta solicitud, con "compuestos según la invención" quiere decirse un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo.

40 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y las mezclas isotópicas de este elemento, o bien que se producen de manera natural o bien que se producen de manera sintética, o bien con abundancia natural o bien en una forma isotópicamente enriquecida. En particular, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ¹H, ²H, ³H y mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C y mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N y mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O y mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ¹⁸F, ¹⁹F y mezclas de los mismos.

45 Por tanto, los compuestos según la invención también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo compuestos radiactivos, también denominados compuestos radiomarcados, en los que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" quiere decirse cualquier compuesto según la fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse con isótopos radiactivos emisores gamma o con emisores de positrones. Para las técnicas de unión a radioligandos (ensayo de receptores de membrana), el átomo de ³H o el átomo de ¹²⁵I es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para la obtención de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más usados comúnmente son ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, produciéndose todos de ellos mediante un acelerador y teniendo semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos, respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es posible usarlos en instituciones que tienen un acelerador *in situ* para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de éstos son ¹⁸F, ^{99m}Tc, ²⁰¹Tl y ¹²³I. El experto en la técnica conoce la manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula.

60 En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. Preferiblemente, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono y halógeno.

65 En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br y ⁸²Br. Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ³H, ¹¹C y ¹⁸F.

Se define que las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo, ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico.

A la inversa, dichas formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en la forma de base libre mediante tratamiento con una base apropiada.

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sales de adición de amina o metal no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo, arginina y lisina.

A la inversa, dichas formas de sales pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con un ácido apropiado.

Sales de amonio cuaternario de compuestos según la fórmula (I) define dichos compuestos que pueden formarse mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto según la fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo sustituido opcionalmente, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

La forma de N-óxidos de los compuestos según la fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se oxida(n) uno o varios átomos de nitrógeno para dar el denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que se N-oxida(n) uno o más nitrógenos terciarios (por ejemplo, del radical piperazinilo o piperidinilo). Tales N-óxidos pueden obtenerse fácilmente por un experto sin ninguna experiencia sobre la invención y son alternativas obvias para los compuestos según la fórmula (I) ya que estos compuestos son metabolitos, que se forman mediante oxidación en el cuerpo humano tras la captación. Tal como se conoce generalmente, la oxidación es normalmente la primera etapa implicada en el metabolismo del fármaco (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, páginas 70- 75). Tal como se conoce también generalmente, la forma de metabolito de un compuesto también puede administrarse a un ser humano en lugar del compuesto por sí mismo, con los mismos efectos.

Los compuestos según la invención pueden tener al menos un nitrógeno oxidable (es decir, el resto de aminas terciarias en el caso de R¹ y R² son ambos distintos de H). En cuyo caso, es altamente probable que se formen N-óxidos en el metabolismo humano.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de

la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; sustituyentes en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Se pretende obviamente que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se abarquen dentro del alcance de esta invención.

Siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de numeración más baja, el centro de referencia. R* y S* indican cada uno centros estereogénicos ópticamente puros con configuración absoluta indeterminada. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, está arbitrariamente siempre en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (átomo de hidrógeno en compuestos según la fórmula (I)) con respecto a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen al menos un centro asimétrico en el átomo de carbono en el anillo de cinco miembros unido a la cadena lateral de alquilamino. Dicho centro asimétrico y cualquier otro centro asimétrico que pueda estar presente (por ejemplo, determinados grupos X), se indican mediante los descriptores R y S.

Farmacología

Los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, muestran afinidad por los receptores de 5-HT₂, particularmente por los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (nomenclatura tal como se describe por D. Hoyer en "Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders" editado por M.D. Ferrari y publicado en 1994 por la Boerhaave Commission de la Universidad de Leiden) y afinidad por el receptor de D₂ así como actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina. Las propiedades antagonistas de serotonina de los presentes compuestos pueden demostrarse mediante su efecto inhibitorio en la "prueba de 5-hidroxitriptofano en ratas" que se describe en Drug Dev. Res., 13, 237-244 (1988).

Los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos también tienen propiedades fisicoquímicas favorables. Por ejemplo, son compuestos químicamente estables.

En vista de su capacidad para bloquear los receptores de 5-HT₂, y en particular para bloquear los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, así como el receptor de D₂ y también efectuando la actividad de inhibición de la recaptación de norepinefrina, los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, son útiles como medicina, en particular en el tratamiento profiláctico y terapéutico de estados mediados a través de estos receptores.

Por tanto, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo, para su uso como medicina.

La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados a través del receptor de 5HT₂, en particular el receptor de 5HT_{2A} y 5HT_{2C} y el receptor de D₂, así como a través de la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

En vista de estas propiedades farmacológicas y fisicoquímicas, los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso central como ansiedad; depresión y depresión leve; trastornos bipolares incluyendo depresión y manía bipolar; trastornos sexuales y del sueño; psicosis; prepsicosis; esquizofrenia; migraña; trastornos de la personalidad; trastornos obsesivo-compulsivos; fobias sociales; ataques de pánico; trastornos de la atención incluyendo trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA); trastornos mentales orgánicos; trastornos mentales en niños tal como THDA; agresividad; trastornos de la memoria y trastornos de la actitud, especialmente en ancianos; adicción; obesidad; bulimia y trastornos similares.

En particular, los presentes compuestos pueden usarse como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, agentes contra la esquizofrenia, agentes antimigrañosos y como agentes que tienen el potencial de anular las propiedades adictivas de las drogas de abuso.

5 Los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos también pueden usarse como agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos motores. Puede ser ventajoso usar los presentes compuestos en combinación con agentes terapéuticos clásicos para tales trastornos.

10 Los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos también pueden servir en el tratamiento o la prevención de daño al sistema nervioso provocado por traumatismo, accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, 15 trastornos cognitivos tales como demencia y enfermedad de Alzheimer y similares; trastornos cardiovasculares como hipertensión arterial, trombosis, accidente cerebrovascular, y similares; y trastornos gastrointestinales como disfunción de la motilidad del sistema gastrointestinal y similares.

20 En vista de los usos anteriores, se desprende que la presente invención también proporciona un método para tratar animales de sangre caliente que padecen tales enfermedades, comprendiendo dicho método la administración sistémica de una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos, eficaz en el 25 tratamiento de los trastornos descritos anteriormente, en particular, en el tratamiento de ansiedad, psicosis, depresión, trastornos bipolares incluyendo depresión bipolar, migraña y propiedades adictivas de las drogas de abuso.

30 La presente invención por tanto también se refiere a compuestos de la presente invención, en particular compuestos según la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos para su uso como medicina, en particular, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar ansiedad, psicosis, depresión, trastornos bipolares incluyendo depresión bipolar, migraña y propiedades adictivas de las drogas de abuso.

35 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de prueba presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

40 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, en particular un compuesto según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de N-óxido del mismo.

45 Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de N-óxido de los mismos o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos de manera sistémicamente. Para preparar las 50 composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, 55 jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregación y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos.

60 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque puedan incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de 65 solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes de suspensión, vehículos líquidos apropiados y similares. También están incluidas

preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para aplicación en la piel, como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, suspensiones o disoluciones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son potentes compuestos que pueden administrarse por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. También codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

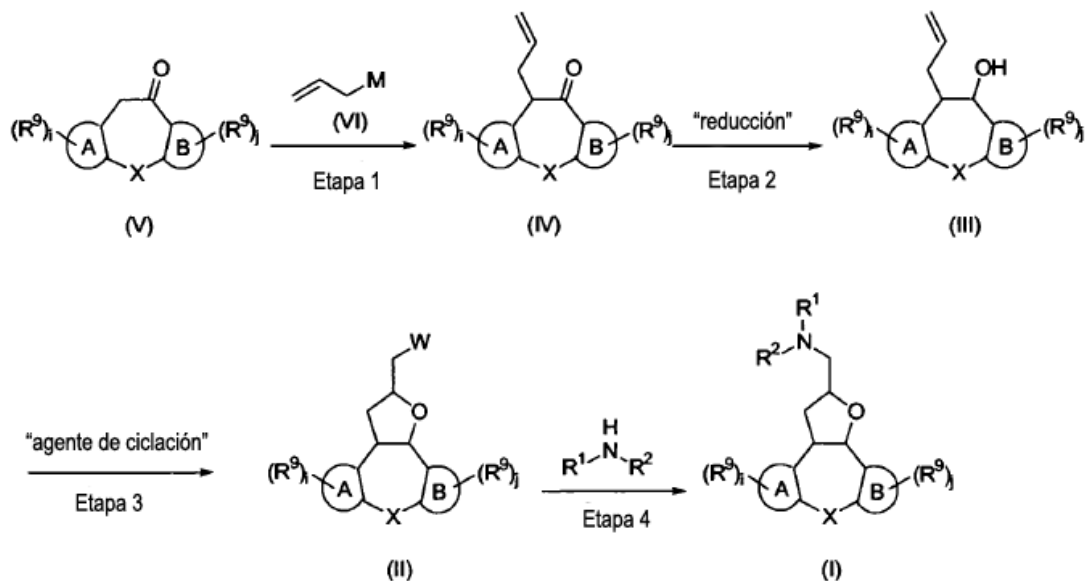
Preparación

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales conocen los expertos.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos que se describen a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los esquemas de preparación adecuados para los compuestos de la invención incluyen los siguientes:

Esquema A



5 **Etapa 1:** Reacción de un compuesto intermedio según la fórmula (V) con un reactivo de fórmula (VI). Esta reacción puede realizarse mediante uno cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para la alquilación de cetonas en posición α en condiciones de reacción ácidas o básicas (por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, con una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio o N,N-diisopropilamina de litio y usando bromuro de alilo como agente alquilante) y produce un compuesto intermedio según la fórmula (IV) en el que R^9 , i, j, el anillo A, el anillo B y X tienen todos el significado tal como se describió anteriormente para un compuesto final según la fórmula (I). Para un compuesto según la fórmula (VI), M es un grupo adecuado para una reacción de alquilación, tal como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo o acetoxilo.

15 **Etapa 2:** Reducción de un compuesto según la fórmula (IV), por ejemplo, con borohidruro de sodio en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o metanol, normalmente a temperatura ambiente, para producir un compuesto según la fórmula (III).

20 **Etapa 3:** Reacción de un compuesto intermedio según la fórmula (III) con un agente de ciclación, tal como, por ejemplo, yodo junto con hidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, produce un compuesto intermedio según la fórmula (II), que es novedoso, en el que W representa un grupo saliente adecuado, preferiblemente un halógeno, alquil- o arilsulfoniloxilo, en particular 4-(metilfenil)sulfoniloxilo o yodo.

25 **Etapa 4:** N-alquilación de un compuesto intermedio según la fórmula (II) con una amina de fórmula HNR^1R^2 , en la que R^1 y R^2 se definen tal como en la fórmula (I), mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, produce un compuesto final según la fórmula (I), que es novedoso. Por ejemplo, dicha N-alquilación puede llevarse a cabo convenientemente tal como se describe en el documento WO 97/38991 en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, metanol, metilisobutil cetona, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, y opcionalmente en presencia de una base adecuada. La agitación y las temperaturas elevadas, por ejemplo, temperatura de reflujo, pueden potenciar la velocidad de la reacción. Condiciones de reacción normales son 8 horas a 130°C .

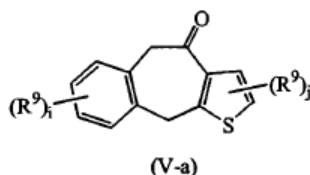
30 Alternativamente, dicha N-alquilación también puede realizarse usando el procedimiento descrito por Monkovic *et al.* (J. Med. Chem. (1973), 16(4), págs. 403-407) que implica el uso de un recipiente de reacción presurizado.

35 Alternativamente, dicha N-alquilación también puede realizarse calentando a alta temperatura, por ejemplo, 120°C , un compuesto intermedio según la fórmula (II), una amina de fórmula NHR^1R^2 y una base, por ejemplo, óxido de calcio, en un disolvente orgánico tal como THF, en un recipiente de reacción presurizado.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse unos en otros siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica. Por ejemplo,

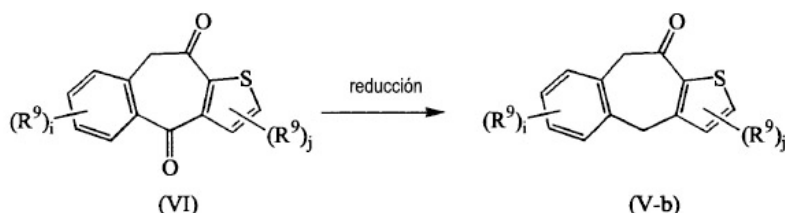
40 a) un compuesto según la fórmula (I), en la que R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un radical de fórmula (b), pueden convertirse en la amina primaria correspondiente mediante tratamiento con hidrazina o álcali acuoso;

- b) un compuesto según la fórmula (I), en la que R^1 o R^2 es trifluorometilcarbonilo, puede convertirse en la amina primaria o secundaria correspondiente mediante hidrólisis con álcali acuoso;
- 5 c) un compuesto según la fórmula (I), en la que R^1 o R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con alquilcarboniloxilo C_{1-6} , puede hidrolizarse en un compuesto según la fórmula (I) en la que R^1 o R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo;
- d) un compuesto según la fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, puede mono o di-N-alquilarse para dar la forma de amina correspondiente;
- 10 e) un compuesto según la fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno, o R^1 o R^2 es hidrógeno, puede N-acilarse para dar la amida correspondiente;
- f) un compuesto según la fórmula (I), que contiene un grupo alquiloicarbonilo C_{1-6} , puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico correspondiente;
- 15 g) un compuesto según la fórmula (I) en la que R^9 es hidrógeno, es decir, j y/o i es cero, puede convertirse en un compuesto alquiloicarbonilo correspondiente mediante tratamiento con un agente acilante apropiado, por ejemplo, el cloruro de alquiloicarbonilo apropiado en presencia de butil-litio en hexano usando un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano; o
- 20 h) un compuesto según la fórmula (I) en la que R^9 es alquiloicarbonilo, puede convertirse en un compuesto de hidroximetilo correspondiente mediante reducción, por ejemplo, con $LiAlH_4$, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano.
- 25 Los compuestos intermedios mencionados anteriormente en el presente documento o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (II) según el procedimiento descrito por Monkovic *et al.* (J. Med. Chem. (1973), 16(4), págs. 403-407).
- 30 Los compuestos intermedios de fórmula (V) en los que X es CH_2 , A es un grupo fenilo y B es un grupo tienilo, representado por la fórmula (V-a) a continuación, están disponibles comercialmente o pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (V-a) según el procedimiento descrito por Protiva *et al.* (Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1969, 34(2), 468-478).

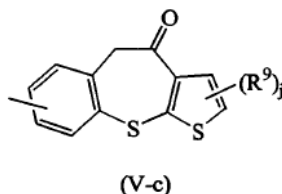


- 35 Los compuestos intermedios de fórmula (V) en los que X es S, A es un grupo fenilo y B es un grupo tienilo, representado por la fórmula (V-b) a continuación, pueden prepararse mediante reducción de un compuesto intermedio según la fórmula (VI) con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de aluminio, en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

40 Esquema B

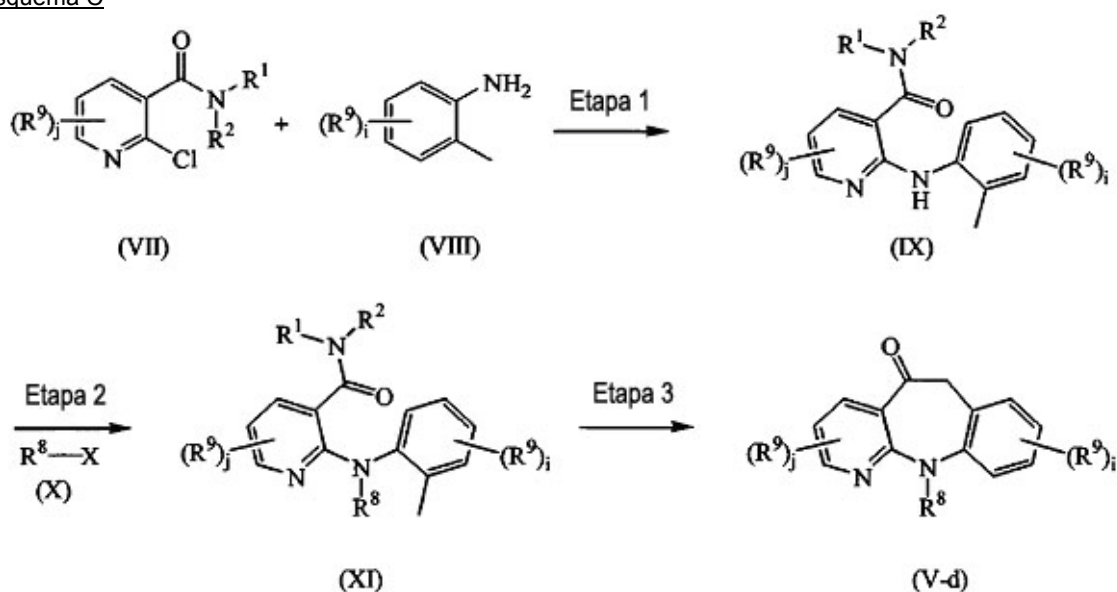


- 45 Un compuesto intermedio según la fórmula (VI) puede prepararse mediante los procedimientos descritos por Michal Majchrzak (Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 22(5), 1203-4; Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 22(5), 1205-6) y en las publicaciones de patente DE2625642 y PL158223. Los compuestos intermedios de fórmula (V) en los que X es S, A es un grupo fenilo y B es un grupo tienilo, representado por la fórmula (V-c) a continuación, están disponibles comercialmente o pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (V-c) según los procedimientos descritos en las publicaciones de patente CS142473, CS217949 y/o CS200271,



- 5 Los compuestos intermedios de fórmula (V) en los que X es NR⁸, A es un grupo fenilo y B es un grupo piridinilo, representado por la fórmula (V-d) a continuación, pueden prepararse según la secuencia de reacción mostrada en el esquema C.

Esquema C



- 10 Etapa 1: Reacción de un compuesto según la fórmula (VII) con un compuesto según la fórmula (VIII) a alta temperatura, tal como por ejemplo, 200°C para dar un compuesto intermedio según la fórmula (IX) en la que R¹, R², R⁹, i, j, tienen los significados tal como se describieron anteriormente para el compuesto final según la fórmula (I).

- 15 Etapa 2: Reacción de un compuesto según la fórmula (IX) con un compuesto según la fórmula (X) en presencia de una base, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente orgánico tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para la alquilación de derivados de anilina. Para un compuesto según la fórmula (X), X es un grupo adecuado para una reacción de alquilación, tal como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo o acetoxilo y R⁸ tiene el significado tal como se describió anteriormente para el compuesto final según la fórmula (I).
- 20

- 25 Etapa 3: La ciclación de un compuesto intermedio según la fórmula (XI) proporciona un compuesto según la fórmula (V-d) en la que R⁸, R⁹, i, j, tienen los significados tal como se describieron anteriormente para el compuesto final según la fórmula (I). La reacción de ciclación puede efectuarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como el procedimiento descrito por Lohse *et al.* (Tetrahedron Letters, 2001, 42, 385-389).

- 30 Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros pueden separarse mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos y similares.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que son lo suficientemente básicos o ácidos pueden convertirse en las formas de sales diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente con una base quiral adecuada. Tales formas de sales

diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y se liberan los enantiómeros de las mismas mediante álcalis o ácidos. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Tales formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la presente invención.

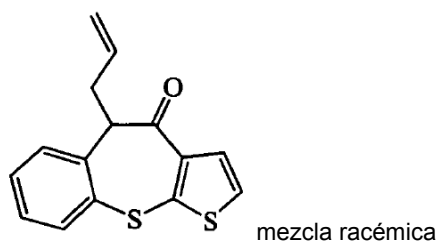
Parte experimental

A continuación en el presente documento, "DCM" se define como diclorometano; "THF" se define como tetrahidrofurano; "BuLi" se define como n-butil-litio; "EtOAc" se define como acetato de etilo; y "MeOH" se define como metanol.

A. Preparación de los compuestos intermedios

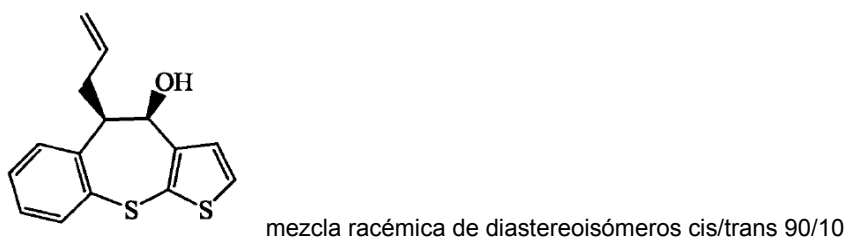
Ejemplo A1

a) Preparación del compuesto intermedio 1



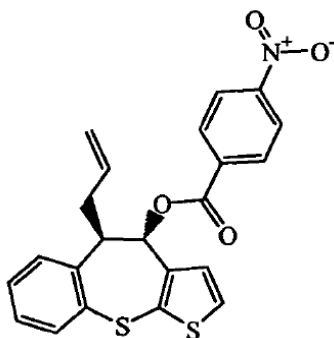
Reacción bajo atmósfera de N₂: se enfrió una disolución de tieno[2,3-b][1]benzotiepin-4(5H)-ona (0,03998 moles) en THF seco (750 ml) hasta 0°C y luego se añadió en porciones hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,040 moles). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 min. a 0°C, luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras enfriar hasta 0°C, se añadió gota a gota una mezcla de 3-bromo-1-propeno (0,40 moles) en THF seco (250 ml) y se permitió que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso dos veces con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente (vac.), produciendo 10,22 g del compuesto intermedio 1.

b) Preparación del compuesto intermedio 2



Se enfrió una disolución del compuesto intermedio 1 (0,03744 moles) en THF (200 ml) hasta 0°C y se añadió en porciones tetrahidroborato de sodio (0,045 moles). Tras 10 min., se añadió gota a gota MeOH (100 ml), se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante la noche. Se extinguió la mezcla con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se evaporó el disolvente orgánico (vac.). Se extrajo el concentrado acuoso dos veces con DCM; se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y con agua, luego se secaron (Na₂SO₄). Se evaporó el disolvente (vac.) y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo (mezcla de isómeros: cis/trans 90/10) el compuesto intermedio 2.

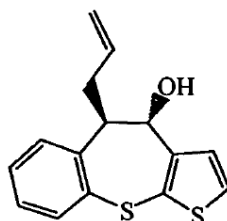
c) Preparación del compuesto intermedio 3



mezcla racémica

5 Se agitó una disolución de trifenil-fosfina (0,073 moles) en THF (c.s.) bajo N_2 a $0^\circ C$, se añadió diazenodicarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,071 moles) y se agitó la suspensión resultante durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota una disolución del compuesto intermedio 2 (0,036 moles) y ácido 4-nitro-benzoico (0,073 moles) en THF (c.s.), se calentó gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM, se lavó con agua y con salmuera, luego se secó (Na_2SO_4). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (eluyente: EtOAc/heptano 2/8). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron los disolventes, produciendo el compuesto intermedio 3.

d) Preparación del compuesto intermedio 4

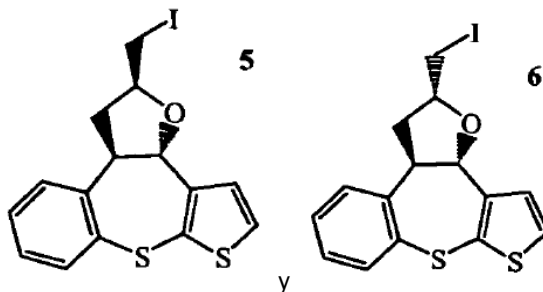


mezcla racémica

15 Se agitó una mezcla del compuesto intermedio 3 (0,018 moles) en THF (200 ml) a $0^\circ C$ y luego se añadió gota a gota una mezcla de hidróxido de litio (0,020 moles) en agua (50 ml). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporó el disolvente orgánico. Se lavó el concentrado acuoso con DCM; se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida, produciendo 5,43 g del compuesto intermedio 4.

20

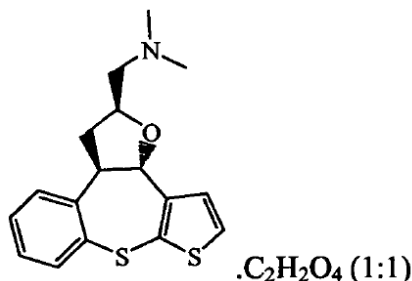
e) Preparación de los compuestos intermedios 5 y 6



25

Compuesto intermedio 5 [2RS-(2 β ,3 α ,11 β)]
 Compuesto intermedio 6 [2RS-(2 α ,3 α ,11 β)]

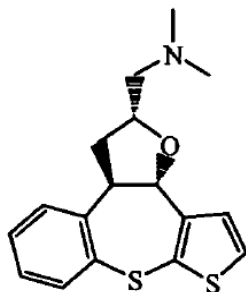
30 Se añadió en porciones tetrafluoroborato de bis(piridina)yodino (0,0186 moles) a una mezcla del compuesto intermedio 4 (0,0169 moles) en DCM (c.s.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 y se agitó la disolución resultante durante 1 hora, luego se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron dos fracciones del producto y se evaporaron los disolventes, produciendo 2,5 g del compuesto intermedio 5 y 2,1 g del compuesto intermedio 6.

B. Preparación de los compuestos finalesEjemplo B15 Preparación del compuesto final 1 (base libre) y 2

10 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio 5 (0,00127 moles), dimetilamina (0,020 moles, 2 M en THF) y óxido de calcio (0,100 g) en THF (10 ml) a 120°C (temperatura de baño de aceite) en un recipiente de reactor Parr durante 8 horas y luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se separaron los sólidos por filtración y se evaporó el disolvente orgánico. Se purificó el residuo así obtenido en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak (eluyente: mezclas de DCM/(MeOH/NH₃)). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para producir el compuesto 1, concretamente la base libre del compuesto 2. Se convirtió el residuo en la sal de ácido etanodioico mediante tratamiento con ácido etanodioico en dietil éter. Se separó por filtración el precipitado resultante, se lavó con dietil éter frío y se secó, produciendo el compuesto final 2 (mezcla de diastereoisómeros 80/20).

Ejemplo B2

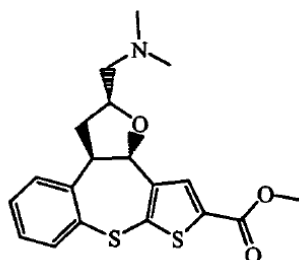
20

Preparación del compuesto 3

25 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio 6 (0,00145 moles), dimetilamina 2 M en THF (0,020 moles) y óxido de calcio (0,200 g) en THF (20 ml) en un recipiente de reactor Parr durante 10 horas a 120°C (temperatura de baño de aceite), luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separaron los sólidos por filtración. Se evaporó el disolvente orgánico y se llevó el residuo así obtenido a DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el aceite residual en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak (eluyente: DCM/(MeOH/NH₃)). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo el compuesto final 3.

Ejemplo B3

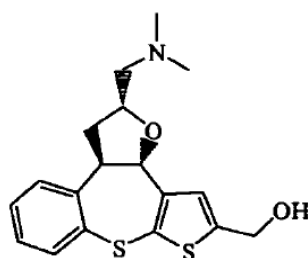
35

Preparación del compuesto final 4

Reacción bajo atmósfera de N₂: se enfrió una disolución del compuesto final 3 (0,00104 moles) en THF seco (15 ml) hasta -78°C y luego se añadió gota a gota BuLi 1,6 M en hexano (0,0011 moles). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 35 min. y se añadió carbonato de dimetilo (0,003 moles). Se permitió que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente en 1 hora, se añadió agua y se evaporó la fase orgánica. Se llevó el residuo así obtenido a DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo resultante en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se purificó adicionalmente el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo el compuesto final 4.

Ejemplo B4

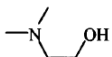
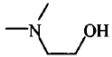
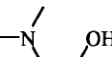
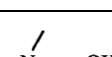
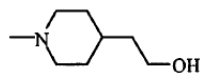
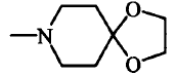
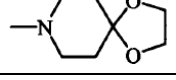
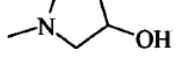
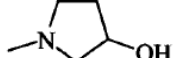
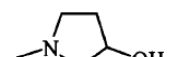
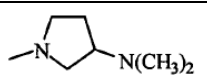
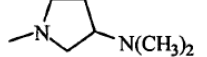
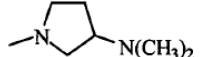
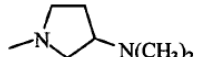
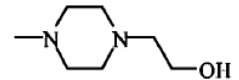
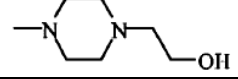
Preparación del compuesto final 5



Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del compuesto final 4 (0,0004 moles) en THF (c.s.) bajo N₂ y se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,00044 moles), luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, produciendo 0,153 g del compuesto final 5.

Tabla 1

N.º de co.	N.º de ej.	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	Datos físicos
6	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	mezcla de cuatro diastereoisómeros no asignados; oxalato (1:1)
7	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	mezcla (83:6:6:5) de cuatro diastereoisómeros (83) [2RS-(2α,3αβ,11bα)] otros diastereoisómeros no asignados; oxalato (1:1)
8	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	mezcla (62:25:10:3) de cuatro diastereoisómeros (62) [2RS-(2β,3αβ,11bα)]; (25) [2RS-(2α,3αα,11bα)]; (10) [2RS-(2α,3αβ,11bα)]; (3) [2RS-(2β,3αα,11bα)]; oxalato (1:1)
33	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ -	mezcla (95,5:4,5) de dos diastereoisómeros condensados en trans (95,5) [2RS-(2α,3αβ,11bα)]; (4,5) [2RS-(2β,3αβ,11bα)]; oxalato (1:1); p.f. = 228,4°C
20	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2α,3αα,11bα)]; oxalato (1:1)
21	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2β,3αα,11bβ)] oxalato (1:1)
22	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2β,3αα,11bβ)]
31	B1	-NHCH ₃	-H	-S	[2S*-(2β,3αβ,11bα)] oxalato (1:1)

32	B1	-NHCH ₃	-H	-S	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
9	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	mezcla de tres diastereoisómeros racémicos: 63% [2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$, 12b α)]; 28% [2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$, 2b β)]; 9% no asignado; oxalato (1:1)
14	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	[2RS-(2 α ,3 α ,11b α)]oxalato (1:1)
19	B2	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
1	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	[2RS-(2 β ,3 α ,11b β)]
2	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	[2RS-(2 β ,3 α ,11b β)];oxalato (1:1); p.f. = 215,4°C
3	B2	-N(CH ₃) ₂	-H	-S	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]
10	B1		-H	-S	[2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)]oxalato (1:1); p.f. = 84,8°C
18	B1		-H	-S	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
25	B1		-H	-S-	mezcla (75:25) de dos diastereoisómeros condensados en trans (75) [2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)];(25) [2RS (2 β ,3 $\alpha\beta$,11b α)]
26	B1		-H	-S-	mezcla (75:25) de dos diastereoisómeros condensados en trans (75) [2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)]; (25) [2RS (2 β ,3 $\alpha\beta$,11b α)]
11	B1		-H	-S-	mezcla de dos diastereoisómeros; componente mayoritario: [2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)];.oxalato (1:1); p.f. = 131,2°C
13	B1		-H	-S-	[2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)]; oxalato (1:1); p.f. = 131,7°C
17	B1		-H	-S-	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
16	B1		-H	-S-	{2RS-[2 α (3'RS),3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
23	B1		-H	-S-	{2RS- [2 β (3'RS),3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
24	B1		-H	-S-	{2RS-[2 β (3'RS),3 α ,11b β]}
27	B1		-H	-S-	{2RS-[2 α (3'RS),3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
28	B1		-H	-S-	{2RS-[2 α (3'RS),3 α ,11b β]}
29	B1		-H	-S-	{2RS-[2 β (3'RS),3 α ,11b β)]oxalato (1:1)
30	B1		-H	-S-	{2RS-[2 β (3'RS),3 α ,11b β]}
12	B1		-H	-S-	[2RS-(2 α ,3 $\alpha\beta$,11b α)]; oxalato (1:1); p.f. = 224,6°C
15	B1		-H	-S-	[2RS-(2 α ,3 α ,11b β)]oxalato (1:1)

34	B1	-N(CH ₃) ₂	-COOCH ₂ CH ₃	-S-	[2RS-(2β,3α,11bα)]; oxalato (1:1); p.f. = 188,9°C
4	B1	-N(CH ₃) ₂	-COOCH ₃	-S-	[2RS-(2α,3α,11bβ)]
5	B4	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-S-	[2RS-(2α,3α,11bβ)]

Tabla 2

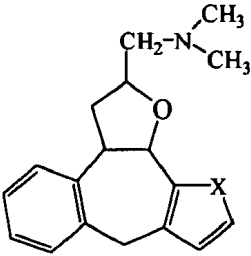
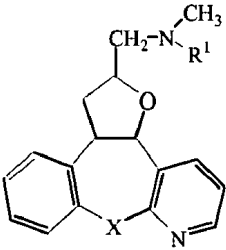
				
N.º de co.	N.º de ej.	X	Datos físicos	
35	B1	-S-	mezcla (80:15:5) de tres diastereoisómeros: (80) [2RS-(2α,3αβ,11bα)]; otros diastereoisómeros no asignados; oxalato (1:1);	

Tabla 3

				
N.º de co.	N.º de ej.	R ¹	X	Datos físicos
36*	B1	-H	>N(bencil)-	mezcla (60:28:6:6) de cuatro diastereoisómeros: (60:28) [2RS-(3αβ,11bα)], estequiometría en la posición dos no asignada; (6:6) [2RS-3α,11bα)], estequiometría en la posición dos no asignada
37*	B1	-H	>N(bencil)-	mezcla de dos diastereoisómeros condensados en trans, estequiometría en la posición 2 no asignada

5 *= Compuesto de referencia

Los datos de CL-EM mostrados en la tabla 4 se han obtenido mediante el siguiente método:

10 Se suministró el gradiente de HPLC mediante un instrumento HP 1100 de Agilent con un conjunto calentador de columna a 40°C. Se hizo pasar el flujo de la columna a través de un detector de red de fotodiodos (PDA) y luego se dividió en un detector de dispersión de luz (ELSD) y en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (ToF, *time of flight*) de Waters-Micromass con una fuente de ionización por electropulverización operada simultáneamente en modo de ionización positivo y negativo.

15 Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en un cartucho XDB-C18 (3,5 μm, 4,6 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: disolución 0,5 g/l de acetato de amonio, fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 80% de A, el 10% de B, el 10% de C hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,0 min., hasta el 100% de B en 6,5 min., se mantuvo hasta los 7,0 min. y se reequilibró con el 80% de A, el 10% de B y el 10% de C en 7,6 min. donde se
20 mantuvo hasta los 9,0 min. Se usó un volumen de inyección de 5 μl.

25 Se adquirieron espectros de masas de alta resolución mediante barrido desde 100 hasta 750 en 1 s usando un tiempo de permanencia de 1 s. La tensión de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La tensión de cono fue de 30 V para un modo de ionización tanto positivo como negativo. La leucina-encefalina fue la referencia usada para la pulverización de bloqueo. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass. Todas las masas de pico originales corresponden a la base libre + H⁺.

Tabla 4

N.º de co.	Tiempo de retención	Masa de pico original (ES+)	Mw calculado
14	4,17	318	317
15	4,53	403	402
16	4,20/4,25	360	359
17	5,7	416	415
18	4,48	348	347
19	4,32	318	317
20	3,52	304	303
2	4,46	318	317
21	3,74	304	303
34	4,91	390	389
23	4,22/4,41	360	359
27	4,65	387	386
29	4,64	387	386
31	3,64	304	303
32	3,63	304	303
36	3,40/3,63/3,93/4,01	372	371
5	3,63	348	347

C. Ejemplos farmacológicos

5

Ejemplo C.1: Afinidad de unión *in vitro* para los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}

Se evaluó la interacción de los compuestos de fórmula (I) con los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} en experimentos de unión a radioligandos *in vitro*. En general, se incubó una baja concentración de un radioligando con una alta afinidad de unión por el receptor, con una muestra de una preparación de tejido enriquecida en un receptor particular (de 1 a 5 mg de tejido) en un medio tamponado (de 0,2 a 5 ml). Durante la incubación, los radioligandos se unen al receptor. Cuando se alcanza el equilibrio de unión, se separa la radiactividad unida a receptor de la radiactividad no unida, y se cuenta la actividad unida a receptor. Se evalúa la interacción de los compuestos de prueba con los receptores en experimentos de unión de competencia. Se añaden diversas concentraciones del compuesto de prueba a la mezcla de incubación que contiene la preparación de tejido y el radioligando. La unión del radioligando se inhibirá por el compuesto de prueba en proporción a su afinidad de unión y su concentración. El radioligando usado para la afinidad de unión a 5-HT_{2A} es ³H-ketanserina y el tejido usado es la corteza frontal de la rata. El radioligando usado para la afinidad de unión a 5-HT_{2C} es ³H-mesulergina y el tejido usado es el plexo coroideo del cerdo.

Ejemplo C.2: Determinación *in vitro* de la inhibición de la recaptación de NET

Se recogió corteza de cerebro de rata y se homogeneizó usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y uno Dual en tampón de homogenización enfriado con hielo que contenía Tris, NaCl y KCl (50 mM, 120 mM y 5 mM, respectivamente, pH 7,4) antes de la dilución con una concentración de proteína apropiada optimizada para la unión específica y no específica. Se realizó la unión con el radioligando [³H]-nixosetina (NEN, NET-1084, actividad específica ~70 Ci/mmol) diluida en tampón de ensayo enfriado con hielo que contenía Tris, NaCl y KCl (50 mM, 300 mM y 5 mM, respectivamente, pH 7,4), a una concentración de 20 nmol/l. Luego se incubó el radioligando preparado (50 µl) (60 min., 25°C) con preparaciones de membrana diluidas previamente hasta una concentración de proteína apropiada (400 µl), y con 50 µl de o bien el control de DMSO al 10%, mazindol (concentración final de 10⁻⁶ mol/l) o bien el compuesto de interés. Se detectó la actividad unida a membrana mediante filtración a través de un recolector Packard Filtermate sobre placas Unifilterplates de GF/B, se lavó con tampón Tris-HCl con enfriado con hielo, que contenía NaCl y KCl (50 mM, 120 mM y 4 mM; pH 7,4; 6 x 0,5 ml). Se permitió que los filtros se secan durante 24 h antes de añadir el fluido de centelleo. Se permitió que el fluido de centelleo saturase los filtros durante 24 h antes de contar en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon las curvas de unión de competencia y unión específica en porcentaje usando el software S-Plus (Insightful).

Ejemplo C.3: Afinidad de unión *in vitro* por el receptor de D_{2L} humano

Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor de dopamina D_{2L} humano, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1 y 5 mM respectivamente, ajustados a pH 7,7 con HCl) hasta una concentración de proteína apropiada optimizada para la unión específica y no específica. Se diluyó el radioligando [³H]-espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) en tampón de ensayo a una concentración de 2 nmol/l. Luego se incubó el radioligando preparado (50 µl), junto con 50 µl de o bien el control de DMSO al 10%, butaclamol (concentración final de 10⁻⁶ mol/l) o bien el compuesto de interés (30 min., 37°C) con 400 µl de la disolución de membrana preparada. Se filtró la actividad unida a membrana a través de un recolector Packard Filtermate sobre placas Unifilterplates de GF/B y se lavó con tampón Tris-HCl enfriado con hielo (50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Se permitió que los filtros se secan antes de añadir el fluido de centelleo y contar en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon las curvas de unión de competencia y de unión específica en porcentaje usando el software S-Plus (Insightful).

Resultados

Los resultados de los ensayos anteriores se muestran en la siguiente tabla como valores (pCl₅₀): "n.d." significa "no determinado".

Tabla 5

N.º de co.	5-HT _{2A}	5-HT _{2c}	D ₂	Inhibición de NET
11	8,5	7,4	8,2	5,1
13	8,3	7,0	7,7	<5
12	7,9	6,6	7,5	<5
16	7,7	7,8	6,8	5,5
17	7,4	7,0	6,8	<5
5	n.d.	7,7	6,7	6,4
25	8,0	8,0	6,7	6,9
10	7,9	7,7	6,7	6,7
2	>8	8,1	6,7	7,2
15	6,7	6,6	6,6	5,6
23	>8	8,4	6,6	5,5
27	n.d.	7,3	6,4	<5
9	7,8	7,6	6,4	6,5
21	>8	8,4	6,3	6,9
29	n.d.	6,6	6,1	<5
35	8,2	7,8	6,1	6,3
33	7,0	7,3	6,1	6,0
18	7,4	7,4	6,0	7,5
20	7,1	7,3	5,9	7,2
19	7,0	7,6	5,9	7,5
31	n.d.	7,56	5,9	6,0
37	n.d.	7,0	5,8	5,9
32	n.d.	7,3	5,7	7,4
6	7,4	7,4	5,6	5,7
7	6,6	7,7	5,5	5,6
8	<5	7,2	5,5	6,0
4	n.d.	6,8	5,4	6,2

34	6,8	6,5	5,4	5,6
36	n.d.	6,2	5,2	5,3
14	7,1	6,6	<6	6,3

D. Ejemplos de composición

- 5 “Principio activo” (P.A.) tal como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto según la fórmula (I), una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una forma de N-óxido del mismo.

Ejemplo D.1: DISOLUCIÓN ORAL

- 10 Se disolvieron 4-hidroxibenzoato de metilo (9 g) y 4-hidroxibenzoato de propilo (1 g) en agua purificada en ebullición (4 l). En 3 l de esta disolución se disolvieron en primer lugar ácido 2,3-dihidroxibutanodioico (10 g) y después el P.A. (20 g). Se combinó esta última disolución con la parte restante de la primera disolución y se añadieron a la misma 1,2,3-propanotriol (12 l) y disolución de sorbitol al 70% (3 l). Se disolvió sacarina sódica (40 g) en agua (500 ml) y se añadieron esencia de frambuesa (2 ml) y grosella (2 ml). Se combinó esta última disolución con la primera, se añadió agua c.s. hasta un volumen de 20 l proporcionando una disolución oral que comprendía 5 mg del principio activo por cucharadita (5 ml). Se llenó la disolución resultante en envases adecuados.

Ejemplo D.2: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Preparación del núcleo del comprimido

- 20 Se mezcló bien una mezcla de P.A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) y después se humidificó con una disolución de dodecilsulfato de sodio (5 g) y polivinilpirrolidona (10 g) en agua (200 ml). Se tamizó la mezcla de polvo húmeda, se secó y se tamizó de nuevo. Luego se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (15 g). Se mezcló bien el conjunto y se preparó como comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, que contenían cada uno 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

- 30 A una disolución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml), se le añadió una disolución de etilcelulosa (5 g) en diclorometano (150 ml). Luego se añadieron diclorometano (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se fundió y disolvió polietilenglicol (10 g) en diclorometano (75 ml). Se añadió esta última disolución a la primera y luego se añadieron octadecanoato de magnesio (2,5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y suspensión de color concentrada (30 ml) y se homogeneizó el conjunto. Se recubrieron los núcleos del comprimido con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo D.3: DISOLUCIÓN INYECTABLE

- 40 Se disolvieron 4-hidroxibenzoato de metilo (1,8 g) y 4-hidroxibenzoato de propilo (0,2 g) en agua en ebullición (500 ml) para inyección. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C, se añadieron mientras se agitaba ácido láctico (4 g), propilenglicol (0,05 g) y P.A. (4 g). Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección c.s. para 1000 ml, proporcionando una disolución que comprendía 4 mg/ml de P.A. Se esterilizó la disolución mediante filtración y se llenó en recipientes estériles.

-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-O- (b-5)

-O-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-O- (b-6)

-O-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵- (b-7)

-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-O- (b-8) y

-O-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-CR⁵R⁵-O- (b-9)

en los que R⁵ se selecciona del grupo de hidrógeno; halógeno; hidroxilo; alquilo xilo y alquilo;

5 R⁴ se selecciona del grupo de hidrógeno; alquilo; arilalquilo; alquilo xialquilo; alquilo carbonilo xialquilo; alquilo oxicarbonilalquilo; arilcarbonilalquilo; alquilo sulfonilo xialquilo; ariloxiarilo; alquilo oxicarbonilarilo; alquilo carbonilo; arilalquilo carbonilo; alquilo xi-carbonilalquilo carbonilo; arilcarbonilo; alquilo oxicarbonilo; ariloxicarbonilo; arilalquilo oxicarbonilo; mono o di(alquilo)aminocarbonilo; mono o di(aril)aminocarbonilo; mono o di(arilalquilo)aminocarbonilo; mono o di(alquilo oxicarbonilalquilo)aminocarbonilo; alquilo xialquilo aminocarbonilo; mono, di o tri(alquilo)amidino; mono, di o tri(aril)amidino; mono, di o tri(arilalquilo)amidino; alquilo sulfonilo; arilalquilo sulfonilo o arilalquilo sulfonilo;

10 cada R¹⁰ es independientemente entre sí, alquilo o ciano;

15 A es un resto fenilo condensado con el anillo central y B es tienilo condensado con el anillo central, en la que S está en la posición 9 u 11;

20 cada R⁹ independientemente entre sí, se selecciona del grupo de halógeno; ciano; hidroxilo; carboxilo; nitro; amino; mono o di(alquilo)amino; alquilo carbonilamino; aminosulfonilo; mono o di(alquilo)aminosulfonilo; alquilo; alqueno xilo; alquilo xilo; alquilo carbonilo y alquilo oxicarbonilo;

25 Y representa O;

X representa CH₂; O; S; S(=O); S(=O)₂ o NR⁸; en el que

NR⁸ es N-bencilo;

arilo es fenilo o naftilo, cada uno sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno; nitro; ciano; hidroxilo; alquilo xilo o alquilo;

30 alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado que contiene un resto lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono y un resto cíclico que tiene desde 3 hasta 8 átomos de carbono; cada radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno; ciano; oxo; hidroxilo; formilo; carboxilo o amino;

35 alqueno xilo representa un radical hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado insaturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; teniendo dicho radical uno o más dobles enlaces y estando dicho radical sustituido opcionalmente con uno o más radicales halógeno; ciano; oxo; hidroxilo; formilo; carboxilo o amino; y

40 halógeno representa flúor; cloro; bromo y yodo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque X es S.

45 3. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

n es un número entero igual a 1;

i es un número entero igual a 0;

50 j es un número entero igual a 0;

r es un número entero igual a 0;

55 R¹ y R² son, cada uno independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o hidroxietilo;

A es fenilo;

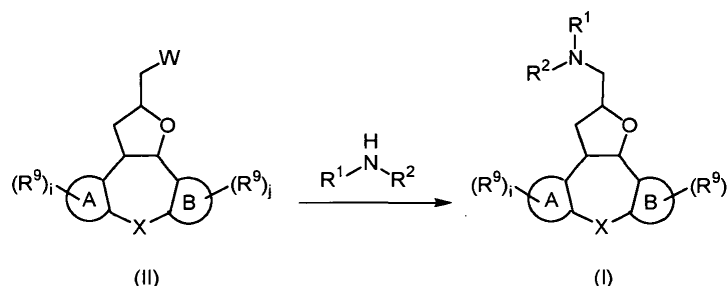
B es tienilo;

R¹⁰ es hidrógeno o hidroximetilo;

5 Y es O;

X es CH₂, S o N-bencilo.

- 10 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como medicina.
- 15 5. Composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 6. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema nervioso central como ansiedad; depresión y depresión leve; trastornos bipolares; trastornos sexuales y del sueño; psicosis; prepsicosis; esquizofrenia; migraña; trastornos de la personalidad; trastornos obsesivo-compulsivos; fobias sociales; ataques de pánico; trastornos de la atención; trastornos mentales orgánicos; trastornos mentales en niños; agresividad; trastornos de la memoria y trastornos de la actitud, especialmente en ancianos; adicción; obesidad, bulimia y trastornos similares.
- 25 7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de ansiedad, psicosis, depresión, trastornos bipolares incluyendo depresión bipolar, migraña y propiedades adictivas de las drogas de abuso.
- 30 8. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (I), caracterizado por N-alquilar un producto intermedio de fórmula (II), en la que R⁹, i, j, el anillo A, el anillo B y X tienen todos el significado tal como se define en la fórmula (I) y en la que W representa un grupo saliente adecuado, con una amina de fórmula HNR¹R², en la que R¹ y R² se definen como en la fórmula (I), en un disolvente inerte para la reacción y opcionalmente en presencia de una base adecuada;



- 35 y, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I), en una sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base no tóxica terapéuticamente activa mediante tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre mediante tratamiento con ácido; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas, N-óxidos de los mismos y sales de amonio cuaternario de los mismos.