

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 230**

21 Número de solicitud: 202330969

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.11.2023

30 Prioridad:

01.12.2022 PL P443018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.04.2024

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (10.0%)
Avda das Ciencias, 6 - 4 D
15782 Santiago de Compostela (A Coruña) ES y
UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE (90.0%)**

72 Inventor/es:

**KACZOR, Agnieszka A.;
WROBEL, Tomasz M.;
GRUDZINSKA, Agnieszka;
ZIEBA, Agata;
STEPNICKI, Piotr;
MATOSIUK, Dariusz y
CASTRO PEREZ, Maria de los Angeles**

74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **DERIVADOS N-((9-CLORO-3,4-DIHI-DRO-2H-BENZO[B][1,4]DIOXEPIN-7-IL)METIL)-2-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-IL)ETANO-1-AMINA, SU MODO DE OBTENCIÓN Y SU UTILIZACIÓN**

57 Resumen:

El objeto de la invención son los derivados N-((9-cloro-3,4-dihidro -2H- benzo [b][1,4]dioxepin-7-il) metil)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, donde R1 es un sustituyente cloro o hidrógeno y R2 es un sustituyente flúor o hidrógeno.

ES 2 964 230 A1

DESCRIPCIÓN

Derivados *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina, su modo de obtención y su utilización

Sector de la técnica

- 5 El objeto de la invención son los derivados *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, donde R1 es un sustituyente cloro o hidrógeno y R2 es un sustituyente flúor o hidrógeno, un método de su preparación y su uso.

Antecedentes

- 10 En el estado de la técnica conocido sólo se describe la *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina, designada como fórmula 2, que es un ligando para los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (Kaczor et al. ChemMedChem 2016). Actualmente, no hay informes publicados sobre la síntesis de sustancias que lo contengan.
- 15 En el estado de la técnica conocido, no existen datos sobre los derivados según la invención, sus propiedades farmacológicas y las posibles aplicaciones terapéuticas de las sustancias basadas en este sistema.

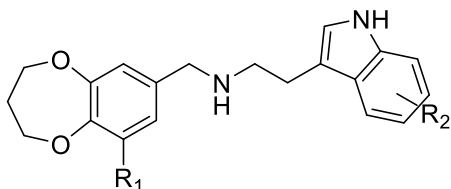
Breve descripción

- 20 El objeto de la invención son los derivados *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, donde R1 es un sustituyente cloro o hidrógeno y R2 es un sustituyente flúor o hidrógeno.

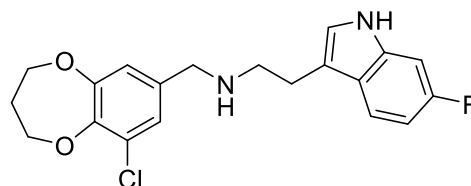
- Los compuestos de la invención se obtienen haciendo reaccionar 4-, 5- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-carbaldehído; 4-, 5-, 6- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepino-7-carbaldehído en
- 25 condiciones anhidras en ausencia de aire, llevando a cabo la reacción en metanol que contenga sulfato sódico durante 4 horas y continuando durante 12 horas tras la adición de borohidruro sódico, y el producto obtenido tras la extracción con diclorometano se convierte en clorhidrato, que se purifica por cristalización a partir de etanol o de una mezcla de etanol y éter.

- 30 Los compuestos de la invención son ligandos multiobjetivo de monoaminas, en particular de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, capaces, debido a su perfil de receptor, de

presentar efectos ansiolíticos, pro-cognitivos y antidepresivos beneficiosos en el tratamiento de enfermedades mentales, en particular la depresión.



Fórmula 1



Fórmula 2

5 Los derivados según la invención muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (Tabla 3), que se consideran entre las dianas moleculares más importantes consideradas para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso, en particular la depresión, los trastornos de ansiedad y las enfermedades neurodegenerativas (Celada et al. J. Psychiatry Neurosci 2004; Xiang et al. Am. J. Transl. Res. 2019). Cabe destacar que una característica beneficiosa de los compuestos presentados es su relativa inactividad frente a los receptores de dopamina D2. Los datos de la bibliografía destacan la importancia de esta última característica, ya que permite compensar la gravedad de los efectos secundarios experimentados por los pacientes, que constituyen una importante limitación de aplicación para algunos grupos de fármacos, por ejemplo, los antipsicóticos clásicos. Los valores determinados de los coeficientes de lipofili-
10 dad (LogP) y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (logBBB) sugieren que los derivados presentados en la solicitud de patente pueden penetrar las barreras biológicas y exhibir efectos farmacológicos en el sistema nervioso central. Además, el perfil receptor in vitro de los compuestos, determinado por estudios in vitro, sugiere que pueden ejercer efectos ansiolíticos, pro-cognitivos y antidepresivos, lo que crea un amplio potencial terapéutico para
15 los derivados presentados.

La invención resuelve el problema de obtener derivados de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, que son ligandos multiobjetivo de receptores aminérgicos acoplados a proteína G, en particular serotonina 5-HT_{1A} y receptores 5-HT_{2A}, y sus aplicaciones en el tratamiento de
25 enfermedades del sistema nervioso, en particular depresión, trastornos de ansiedad y enfermedades neurodegenerativas.

La esencia de la invención se refiere a derivados de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1,

donde R1 es un sustituyente cloro o hidrógeno y R2 es un sustituyente flúor o hidrógeno mostrado en la figura de la fórmula general 1.

Derivados de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, donde R1 es un sustituyente cloro o hidrógeno, mientras que R2 es un sustituyente fluoro o hidrógeno se obtiene según la invención por reacción de 4-, 5- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehído; 4-, 5-, 6- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepino-7-carbaldehído. Las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras. La triptamina o la fluorotriptamina correspondiente se disuelve en metanol que contenga no menos de 1 g de sulfato sódico y se añade a la mezcla 9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepino-7-carbaldehído o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepino-7-carbaldehído. La mezcla se deja reposar durante 4 horas. A continuación, se añade borohidruro sódico y la reacción se lleva a cabo durante 12 horas, agitando a temperatura ambiente. A continuación, se añade agua destilada a la mezcla de reacción y se extrae con diclorometano. Tras la evaporación, se obtiene el producto bruto, que se convierte en clorhidrato. La sal resultante se purifica por cristalización a partir de etanol o de una mezcla de etanol y éter.

Los compuestos obtenidos según la invención pueden tener aplicaciones en medicina, para la preparación de fármacos debido a su perfil favorable de acción sobre los receptores, que indica propiedades ansiolíticas, pro-cognitivas y antidepresivas, lo que es beneficioso en las enfermedades mentales, en particular en la depresión.

Los compuestos obtenidos según la invención, en relación con los compuestos conocidos, muestran una mejor eficacia y su afinidad por el receptor 5-HT_{1A} es varias veces superior a la de compuestos similares conocidos, lo que ofrece amplias posibilidades para su uso en enfermedades mentales.

Ejemplo 1. En condiciones anhidras, se disolvió triptamina (320 mg, 2 mmol) en metanol (20 mL) que contenía 1 g de sulfato sódico. A continuación se añadió 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehído (532 mg, 2,5 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 4 horas. Posteriormente, se añadió NaBH₄ (113 mg, 3 mmol) y se continuó la reacción durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. El producto oleoso obtenido tras la evaporación se convirtió en clorhidrato, que se purificó por cristalización a partir de etanol. Se obtuvieron 381 mg de *N*-((3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(1*H*-indol-3-il)etano-1-amina (48% de rendimiento).

^1H RMN (600 MHz, D_2O) δ 7,49 (dd, $J = 9,7; 8,5$ Hz, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,00 – 6,91 (m, 3H); 4,15 (dt, $J = 15,7; 5,4$ Hz, 4H); 4,05 (s, 2H); 3,27 (t; $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,15 (p, $J = 5,5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (151 MHz, D_2O) δ 151,5; 150,7; 136,4; 126,3; 126,1; 125,7; 124,2; 123,2; 122,4; 122,2; 119,4; 118,1; 112,0; 108,6; 71,4; 71,4; 49,7; 46,2; 31,2; 21,5.

Ejemplo 2. En condiciones anhidras, se disolvió triptamina (320 mg, 2 mmol) en metanol (20 mL) que contenía 1 g de sulfato sódico. A continuación se añadió 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehído (532 mg, 2,5 mmol) La reacción se llevó a cabo durante 4 horas. Se añadió NaBH_4 (113 mg, 3 mmol) y se continuó la reacción durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. El producto oleoso obtenido tras la evaporación se convirtió en clorhidrato, que se purificó por cristalización a partir de etanol. Se obtuvieron 381 mg de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(1H-indol-3-il)etano-1-amina (48% de rendimiento).

^1H RMN (600 MHz, D_2O) δ 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 2H); 7,04 – 6,98 (m, 1H); 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 4,14 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H); 4,07 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,10 (p, $J = 5,6$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (151 MHz, D_2O) δ 151,8; 147,9; 136,4; 126,4; 126,0; 126,0; 125,9; 124,3; 122,2; 121,9; 119,4; 118,0; 112,0; 108,4; 71,6; 71,5; 49,2; 46,0; 30,8; 21,7.

Ejemplo 3. En condiciones anhidras, se disolvió 7-fluorotriptamina (395 mg, 2,22 mmol) en metanol (20 mL) que contenía 1 g de sulfato sódico. A continuación se añadió 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehído (589 mg, 2,77 mmol) La reacción se llevó a cabo durante 4 horas. Se añadió NaBH_4 (126 mg, 3,32 mmol) y se continuó la reacción durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM. El producto oleoso obtenido tras la evaporación se convirtió en clorhidrato, que se purificó por cristalización a partir de etanol. Se obtuvieron 97 mg de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etano-1-amina (rendimiento del 11%).

^1H RMN (600 MHz, D_2O) δ 7,2 (s, 1H); 7,2 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,0 – 6,9 (m, 2H); 6,9 – 6,9 (m, 1H); 6,8 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 4,2 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H); 4,1 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,2 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 3,0 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,1 (p, $J = 5,5$ Hz, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz; MeOD) δ 154,19; 151,24 (d, $J = 243,5$ Hz); 150,12; 132,09 (d, $J = 5,7$ Hz); 128,00; 127,56; 126,70; 126,23 (d, $J = 13,4$ Hz); 125,34; 123,16; 120,42 (d, $J = 6,3$ Hz); 115,00

(d, $J = 3,1$ Hz); 111,18 (d, $J = 2,4$ Hz); 107,38 (d, $J = 16,6$ Hz); 72,30; 72,16; 51,03; 32,49; 23,21.

En las Tablas 1-3 se muestran los datos fisicoquímicos, espectrales y farmacológicos de los derivados de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina obtenidos por el método descrito en los ejemplos.

Tabla 1 Características y detalles del procedimiento de purificación de los derivados objeto de la invención.

Nº R1 R2 Suma fórmula Peso molecular Rendimiento [%] Método de purificación

Nr	R ₁	R ₂	Fórmula	Peso molecular	Rendimiento [%]	Método de purificación
1	H	H	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	322,408	54	Cristalización con EtOH
2	H	4-F	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂	340,398	31	Cristalización con EtOH
3	H	5-F	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂	340,398	10	Cristalización con EtOH
4	H	6-F	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂	340,398	24	Cristalización con EtOH
5	H	7-F	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂	340,398	23	Cristalización con EtOH
6	Cl	H	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	356,850	48	Cristalización con EtOH
7	Cl	4-F	C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂	374,840	27	Cristalización con EtOH
8	Cl	5-F	C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂	374,840	12	Cristalización con EtOH
9	Cl	7F	C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₂ O ₂	374,840	11	Cristalización con EtOH

Tabla 2: Datos espectrales de las sustancias objeto de la invención.

Nr	R ₁	R ₂	n	Datos espectrales
1	H	H	3	¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) δ 7,49 (dd, J = 9,7; 8,5 Hz, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,00 – 6,91 (m, 3H); 4,15 (dt, J = 15,7, 5,4 Hz, 4H); 4,05 (s, 2H); 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,15 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 151,5; 150,7; 136,4; 126,3; 126,1; 125,7; 124,2; 123,2; 122,4; 122,2; 119,4; 118,1; 112,0; 108,6; 71,4; 71,4; 49,7; 46,2; 31,2; 21,5.
2	H	4-F	3	¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) δ 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,04 (td, J = 8,0; 5,2 Hz, 1H); 6,88 – 6,86 (m, 2H); 6,83 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 6,67 (dd, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H); 4,07 (ddd, J = 15,3; 5,9; 4,9 Hz, 4H); 3,99 (s, 2H); 3,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,07 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,08 (p, J = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 156,4 (d, J = 243,1 Hz); 151,5; 150,7; 139,4 (d, J = 11,5 Hz); 126,3; 125,6; 124,7; 123,1; 122,7 (d, J = 7,9 Hz); 122,4; 114,7 (d, J = 20,0 Hz); 108,2; 107,1; 104,1 (d, J = 19,2 Hz); 71,4; 71,4; 49,7; 46,9; 31,2; 22,8.
3	H	5-F	3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H); 9,35 (s, 2H); 7,39 – 7,28 (m, 3H); 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 7,02 – 6,88 (m, 2H); 4,22 – 4,01 (m, 6H); 3,08 (s, 4H); 2,18 – 2,03 (m, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 151,9, 151,2, 133,4, 132,8, 127,6, 126,0, 125,6, 123,8, 122,1, 112,9, 110,1, 109,6, 103,6, 103,3, 70,9, 49,4, 47,1, 31,7, 22,0.
4	H	6-F	3	¹ H RMN (300 MHz, D ₂ O) δ 7,30 (dd, J = 8,8; 5,3 Hz, 1H); 7,13 – 7,04 (m, 2H); 6,90 – 6,73 (m, 4H); 4,05 (dt, J = 8,7; 5,4 Hz, 4H); 3,96 (s, 2H); 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,99 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,05 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, D ₂ O) δ 159,9 (d, J = 234,7 Hz); 151,7; 150,9; 136,6 (d, J = 12,9 Hz); 126,4; 125,8; 124,8 (dd, J = 7,4; 3,0 Hz); 123,3 (d, J = 7,0 Hz); 123,2; 122,6; 119,2 (d, J = 10,2 Hz); 109,1; 108,1 (d, J = 25,4 Hz); 98,1 (dd, J = 26,2; 7,7 Hz); 71,6; 71,5; 49,9; 46,2; 31,3; 21,8.
5	H	7-F	3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H); 9,64 (s, 2H); 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, J = 9,6; 2,3 Hz, 2H); 7,17 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 7,01 – 6,86 (m, 3H); 4,17 – 4,02 (m, 6H); 3,20 – 3,02 (m, 4H); 2,09 (p, J = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 151,8; 151,2; 149,7 (d, J = 243,0 Hz); 131,3 (d, J = 6,1 Hz); 127,6; 125,7; 125,0; 124,4 (d, J = 13,2 Hz); 123,9; 122,0; 119,3 (d, J = 6,5 Hz); 115,0 (d, J = 3,6 Hz); 111,2 (d, J = 2,2 Hz); 106,5 (d, J = 16,2 Hz); 70,88; 70,86; 49,4; 47,0; 31,8; 21,9.
6	Cl	H	3	¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) δ 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 2H); 7,04 – 6,98 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 4,14 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 4,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,10 (p, J = 5,6 Hz, 2H).

				¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 151,8; 147,9; 136,4; 126,4; 126,0; 126,0; 125,9; 124,3; 122,2; 121,9; 119,4; 118,0; 112,0; 108,4; 71,6; 71,5; 49,2; 46,0; 30,8; 21,7.
7	Cl	4-F	3	¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) δ 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,03 (td, J = 8,1; 5,3 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H); 4,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H); 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,10 (p, J = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 156,3 (d, J = 242,5 Hz); 151,7; 147,8; 139,4 (d, J = 11,3 Hz); 126,4; 126,0; 125,8; 124,8; 122,7 (d, J = 8,0 Hz); 122,0; 114,5 (d, J = 21,4 Hz); 108,2 (d, J = 2,1 Hz); 106,9; 104,1 (d, J = 19,6 Hz); 71,6; 71,5; 49,2; 46,6; 30,8; 22,9.
8	Cl	5-F	3	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,12 (s, 1H); 9,49 (s, 2H); 7,43 – 7,29 (m, 4H); 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,92 (td, J = 9,2; 2,5 Hz, 1H); 4,20 (dt, J = 13,1; 5,5 Hz, 4H); 4,11 – 4,02 (m, 2H); 3,08 (s, 4H); 2,15 (p, J = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 157,2 (d, J = 231,2 Hz); 152,4; 148,1; 133,4; 127,9; 127,4 (d, J = 9,9 Hz); 126,0 (d, J = 5,0 Hz); 125,6; 122,9; 113,0 (d, J = 8,9 Hz); 110,1; 110,1; 109,9; 103,5 (d, J = 23,5 Hz); 71,4; 71,1; 48,9; 47,1; 31,3; 22,0.
9	Cl	7-F	3	¹ H RMN (600 MHz, D ₂ O) δ 7,2 (s, 1H); 7,2 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,0 – 6,9 (m, 2H); 6,9 – 6,9 (m, 1H); 6,8 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 4,2 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,1 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,2 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,0 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,1 (p, J = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 154,2; 151,2 (d, J = 243,5 Hz); 150,1; 132,1 (d, J = 5,7 Hz); 128,0; 127,6; 126,7; 126,2 (d, J = 13,4 Hz); 125,3; 123,2; 120,4 (d, J = 6,3 Hz); 115,0 (d, J = 3,1 Hz); 111,2 (d, J = 2,4 Hz); 107,4 (d, J = 16,6 Hz); 72,3; 72,2; 51,0; 32,5; 23,2.

Tabla 3 Propiedades farmacológicas de los derivados. Afinidad de los derivados por los receptores humanos D2, 5-HT_{1A} 5-HT_{2A} y 5HT₇.

Sustancia	Ki [nM] o inhibición a 10 µM [%].				LogP	LogBBB
	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇	D ₂		
1	308±45	553±53	38%	27%	4,052	0,297
2	173±25	991±105	50%	31%	4,004	0,307
3	326±38	240±37	35%	58%	4,403	0,360
4	771±77	363±141	28%	32%	4,105	0,383
5	333±38	335±23	23%	34%	4,568	0,343
6	141±17	125±42	33%	19%	4,517	0,466
7	132±7	270 ± 39	1276±130	29%	4,517	0,554
8	151±3	143±20	53%	41%	4,517	0,554

9	191±18	86±60	48%	30%	4,813	0,630
----------	--------	-------	-----	-----	-------	-------

Los datos se expresan como % de inhibición a 10 μ M o Ki (nM). El parámetro logBBB indica la permeabilidad calculada del compuesto a través de la barrera hematoencefálica. El parámetro logP indica la lipofilia calculada.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-amina de fórmula general 1, donde R₁ es un sustituyente cloro o
5 hidrógeno y R₂ es un sustituyente flúor o hidrógeno.
2. Método de obtención de *N*-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etano-1-aminas de fórmula general 1 mostradas en la figura, donde R₁ es un sustituyente cloro o hidrógeno y R₂ es un sustituyente flúor o hidrógeno, caracterizado
10 porque se obtienen por una reacción de 4-, 5- o 7-fluorotriptamina o triptamina con 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldehído; 4-, 5-, 6- o 7-fluorotriptamina o triptamina con 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldehído de fórmula general 2, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras, en las que se disuelve triptamina o la fluorotriptamina en metanol que contiene sulfato de sodio en una cantidad no inferior a 1 g y se agrega 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldehído a la mezcla o 3,4-
15 dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldehído, luego se agrega borohidruro de sodio después de enfriar y se hace reaccionar durante al menos 8 preferiblemente hasta 12 horas, después de la cual la mezcla de reacción es agua destilada y se extrae con diclorometano, y tras la evaporación se obtiene el producto bruto, a partir del cual se forma el clorhidrato.
3. El método según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo
20 en una atmósfera de gas inerte, preferentemente argón.
4. El método según la reivindicación 2, caracterizado porque el producto de reacción se obtiene en forma de sales, preferentemente clorhidratos.
5. El método según la reivindicación 2, caracterizado porque el producto de reacción se purifica por cristalización a partir de un disolvente polar, preferentemente etanol o una mezcla
25 etanol/éter.
6. Derivados de fórmula general 1 como los descritos en la reivindicación 1, que sean ligandos multiobjetivo de receptores de monoaminas, en particular los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} para su uso en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, en particular la depresión.



②① N.º solicitud: 202330969
②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.11.2023
③② Fecha de prioridad: **01-12-2022**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	KACZOR, A.A. et al. "Structure-Based Virtual Screening for Dopamine D2 Receptor Ligands as Potential Antipsychotics". ChemMedChem 2016, Volumen 11, Número 7, páginas 718-729. [Disponible en línea el 18.03.2016]. DOI: 10.1002/cmdc.201500599. ISSN: 1860-7179; 1860-7187 (en línea). [Recuperado el 12.03.2024]. Recuperado de: < https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201500599 >. Ver página 718, resumen; página 720, columna 2, párrafo 2; página 222, columna 1, párrafo 1; página 724, tabla 2; página 727, columna 2, párrafo 2.	1, 6
Y		2-5
Y	ES 2280824 T3 (MERCK PATENT GMBH) 16.09.2007, página 2, líneas 5-64; página 4, líneas 20-68; página 5, líneas 49-60; página 6, líneas 1-11.	2-5
A	CALIENDO, G. et al. "Derivatives as 5HT _{1A} Receptor Ligands-Past and Present". Current Medicinal Chemistry 2005, Volumen 12, Número 15, páginas 1721-1753. DOI: 10.2174/0929867054367220. ISSN: 0929-8673; 1875-533X (en línea). [Recuperado el 13.03.2024]. Recuperado de: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029144/ >. Ver página 1721, resumen; página 1730, figura 9, párrafo 2; página 1745, tabla 25, compuestos 148 y 149.	1-6
A	ES 2362871 T3 (MERCK PATENT GMBH) 14.07.2011, página 2, fórmula Ia; página 4, líneas 13-15; página 42, tabla 1, compuesto 30.	1-6
A	ORÚS, L. et al. "Synthesis and Molecular Modeling of New 1-Aryl-3-[4-arylpiperazin-1-yl]-1-propane Derivatives with High Affinity at the Serotonin Transporter and at 5-HT _{1A} Receptors". Journal of Medicinal Chemistry 2002, Volumen 45, Número 19, páginas 4128-4139. [Disponible en línea el 07.08.2002]. DOI: 10.1021/jm.0111200. ISSN: 4128-4139; 1860-7187 (en línea). [Recuperado el 12.03.2024]. Recuperado de: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12213056/ >. Ver página 4128, resumen; página 4129, cuadros 1 y 2.	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
21.03.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
1/3



- 21 N.º solicitud: 202330969
- 22 Fecha de presentación de la solicitud: 23.11.2023
- 32 Fecha de prioridad: 01-12-2022

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	PEGLION, J.L. et al. "Characterization of Potent and Selective Antagonists at Postsynaptic 5-HT _{1A} Receptors in a Series of N4-Substituted Arylpiperazines". Journal of Medicinal Chemistry 1995, Volumen 38, Número 20, páginas 4044-4055. [Publicado el 01.09.1995]. DOI: 10.1021/jm00020a020. ISSN: 4128-4139; 1860-7187 (en línea). [Recuperado el 12.03.2024]. Recuperado de: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7562940/ >. Ver página 4044, resumen y cuadro 1; página 4045, cuadros 2 y 3.	1-6
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 21.03.2024	Examinador G. Esteban García	Página 2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CL TXTE, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL, STN (CAPLUS, REGISTRY), GOOGLE SCHOLAR, NCBI (PUBMED)