

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

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

23.11.2023

30 Prioridad:

01.12.2022 PL P443018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.04.2024

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

01.07.2024

Fecha de concesión:

25.10.2024

45 Fecha de publicación de la concesión:

04.11.2024

73 Titular/es:

**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, María de los Angeles**

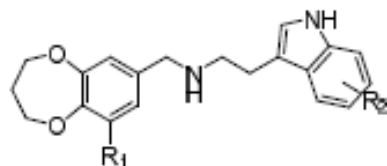
74 Agente/Representante:

TORRENTE VILASANCHEZ, Susana

54 Título: **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, su modo de obtencion y su utilizacion**

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.



Fórmula 1

ES 2 964 230 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

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, su modo de obtención y su utilización

Sector de la técnica

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

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.

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.

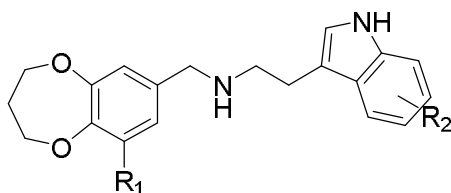
Breve descripción

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.

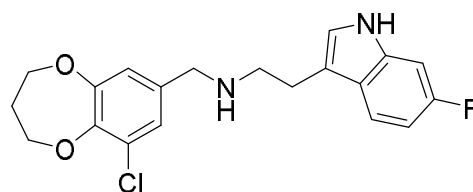
Los compuestos de la invención se obtienen haciendo reaccionar 4-, 5- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 9-cloro-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehído; 4-, 5-, 6- o 7- fluorotriptamina o triptamina con 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepino-7-carbaldehído en condiciones anhidras 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.

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 lipofilicidad (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 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 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, <i>J</i> = 9,7; 8,5 Hz, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 2H); 7,10 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,00 – 6,91 (m, 3H); 4,15 (dt, <i>J</i> = 15,7, 5,4 Hz, 4H); 4,05 (s, 2H); 3,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 3,11 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H); 2,15 (p, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,04 (td, <i>J</i> = 8,0; 5,2 Hz, 1H); 6,88 – 6,86 (m, 2H); 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,2; 2,2 Hz, 1H); 6,67 (dd, <i>J</i> = 11,6; 7,8 Hz, 1H); 4,07 (ddd, <i>J</i> = 15,3; 5,9; 4,9 Hz, 4H); 3,99 (s, 2H); 3,21 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 3,07 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 2,08 (p, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 156,4 (d, <i>J</i> = 243,1 Hz); 151,5; 150,7; 139,4 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz); 126,3; 125,6; 124,7; 123,1; 122,7 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz); 122,4; 114,7 (d, <i>J</i> = 20,0 Hz); 108,2; 107,1; 104,1 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H); 7,13 (dd, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,8; 5,3 Hz, 1H); 7,13 – 7,04 (m, 2H); 6,90 – 6,73 (m, 4H); 4,05 (dt, <i>J</i> = 8,7; 5,4 Hz, 4H); 3,96 (s, 2H); 3,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,99 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); 2,05 (p, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, D ₂ O) δ 159,9 (d, <i>J</i> = 234,7 Hz); 151,7; 150,9; 136,6 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz); 126,4; 125,8; 124,8 (dd, <i>J</i> = 7,4; 3,0 Hz); 123,3 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz); 123,2; 122,6; 119,2 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz); 109,1; 108,1 (d, <i>J</i> = 25,4 Hz); 98,1 (dd, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H); 7,28 (dd, <i>J</i> = 9,6; 2,3 Hz, 2H); 7,17 (dd, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 151,8; 151,2; 149,7 (d, <i>J</i> = 243,0 Hz); 131,3 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz); 127,6; 125,7; 125,0; 124,4 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz); 123,9; 122,0; 119,3 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz); 115,0 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz); 111,2 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz); 106,5 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H); 6,76 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H); 4,14 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H); 4,07 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,20 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 3,03 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 2,10 (p, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,03 (td, <i>J</i> = 8,1; 5,3 Hz, 1H); 6,93 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H); 6,77 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H); 6,65 (dd, <i>J</i> = 11,6; 7,9 Hz, 1H); 4,13 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H); 4,06 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,23 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H); 3,05 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 2,10 (p, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H). ¹³ C RMN (151 MHz, D ₂ O) δ 156,3 (d, <i>J</i> = 242,5 Hz); 151,7; 147,8; 139,4 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz); 126,4; 126,0; 125,8; 124,8; 122,7 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz); 122,0; 114,5 (d, <i>J</i> = 21,4 Hz); 108,2 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz); 106,9; 104,1 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H); 6,92 (td, <i>J</i> = 9,2; 2,5 Hz, 1H); 4,20 (dt, <i>J</i> = 13,1; 5,5 Hz, 4H); 4,11 – 4,02 (m, 2H); 3,08 (s, 4H); 2,15 (p, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 157,2 (d, <i>J</i> = 231,2 Hz); 152,4; 148,1; 133,4; 127,9; 127,4 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz); 126,0 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz); 125,6; 122,9; 113,0 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz); 110,1; 110,1; 109,9; 103,5 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H); 7,0 – 6,9 (m, 2H); 6,9 – 6,9 (m, 1H); 6,8 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H); 4,2 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H); 4,1 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H); 4,0 (s, 2H); 3,2 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 3,0 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H); 2,1 (p, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H). ¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 154,2; 151,2 (d, <i>J</i> = 243,5 Hz); 150,1; 132,1 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz); 128,0; 127,6; 126,7; 126,2 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz); 125,3; 123,2; 120,4 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz); 115,0 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz); 111,2 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz); 107,4 (d, <i>J</i> = 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.

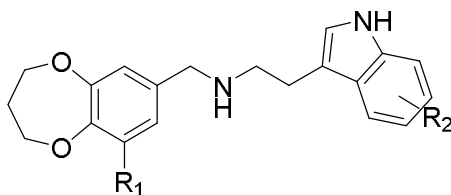
Sustancia	Ki [nM] o inhibición a 10 μM [%].				LogP	LogBBB
	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₇	D ₂		
1	308±45	553±53	38%	27%	4,052	0,297
2	173±25	991±105	50%	31%	4,004	0,307
3	326±38	240±37	35%	58%	4,403	0,360
4	771±77	363±141	28%	32%	4,105	0,383
5	333±38	335±23	23%	34%	4,568	0,343
6	141±17	125±42	33%	19%	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 Los compuestos de fórmula general 1



Fórmula 1

donde R1 es cloro y R2 es hidrógeno o flúor, que consisten en los siguientes:

- 5 - N-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(1H-indol- 3-il)etano-1-amina,
- N-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(4-fluoro-1H-indol- 3-il)etano-1-amina,
- 10 - N-((9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)-2-(5-fluoro-1H-indol- 3-il)etano-1-amina, y
- 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.

2. Método de obtención de los compuestos de la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen por una reacción de triptamina o 4-, 5- o 7-fluorotriptamina con 9-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldehído, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras, en las que se disuelve la 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, luego se añade borohidruro de sodio, a continuación se añade agua destilada a la mezcla de reacción 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 en condiciones anhidras en ausencia de aire.

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 etanol o una mezcla de etanol y éter.

6. Los compuestos descritos en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, en particular la depresión.