

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0039187 0000002

Folios: 45

Fecha (RCD): 2000-10-31 16:01:07

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

443

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00 039.187.

Solicitud de Patente de Invención titulada : "TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA QUE COMPRENDE LA ADMINISTRACIÓN DE UN RECEPTOR 5HT₁, CAFEINA Y UN INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2".

Solicitante : PFIZER PRODUCTS INC.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 113

DE FECHA 3 DE AGOSTO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 1067

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 18 de Septiembre de 2000:

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

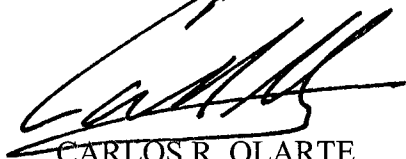
- 2 -

1. En atención a la primera observación del Examinador Técnico, dirigida al título de la solicitud, manifiesto que éste ha sido modificado de tal forma que incorpora el objeto de la presente invención y ahora lee así: "TERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA QUE COMPRENDE LA ADMINISTRACIÓN DE UN RECEPTOR 5HT₁, CAFEINA Y UN INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2". Para tal efecto, adjunto nuevas Tarjetas para el Archivo Temático y de Propietarios y nuevo Extracto para la Publicación conteniendo el nuevo título.

2. En atención a la segunda observación del Examinador Técnico, dirigida a la Reivindicación 3, me permito **MODIFICAR** la Reivindicación 1 de tal manera que se especifican los inhibidores de ciclooxigenasa-2 y, por lo tanto, la Reivindicación 3 sería consecuente con la Reivindicación 1 modificada. Adicionalmente, me permito **MODIFICAR** la Reivindicación 3 de manera que se incluye la estructura del compuesto denominado Vioxx (Rofecoxib), delimitando inequívocamente dicho compuesto. Para tal efecto adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. En atención a la tercera observación del Examinador Técnico, dirigida a la Reivindicación 4, me permito aclarar que la modificación a la Reivindicación 1 ilustrada en el punto anterior corrige el problema de concordancia entre las Reivindicaciones 4 y 1.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

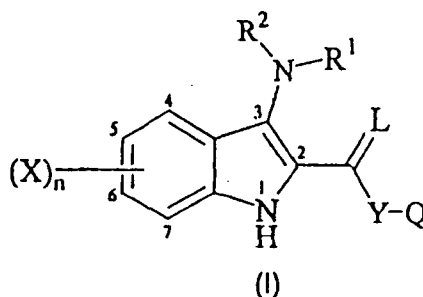
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 Nuevo Extracto para la Publicación.
 Nuevas Tarjetas para el Archivo Temático y de Propietarios.

REIVINDICACIONES

1. [MODIFICADA] Una composición farmacéutica para el tratamieneto de
5 migraña que comprenden un antagonista del receptor 5HT₁ o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, y cafeína con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 seleccionado entre:

(a) un compuesto de la fórmula:



15

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R² es C(=L')R³ o SO₂R⁴; Y es un enlace
directo o alquileno C₁₋₄; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

20

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C₁₋₆,

(Q-b) alquilo C₁₋₄ sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄
25 sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, hidroxí y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente
sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente
entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, nitro,
alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, S(O)_mR⁵, SO₂NH₂, SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, amino,
30 alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, NR¹C(O)R⁵, CN, alquil C₁₋₄-OH y alquil
C₁₋₄-OR⁵,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un
heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o
tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo

aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-OH y alquil C₁₋₄-OR⁵, y

- 5 (Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-OH y alquil C₁₋₄-OR⁵;

R³ es -OR⁶, -NR⁷R⁸, N(OR¹)R⁷ o un grupo de fórmula:



Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR⁵;

- R⁴ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-OH, -NR⁷R⁸, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo;

R⁵ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

- 25 R⁶ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y nitro;

- 30 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino y di-(alquil C₁₋₄)-amino,

447 ~~447~~
4

(c) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

(d) alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi

5 C₁₋₄, y

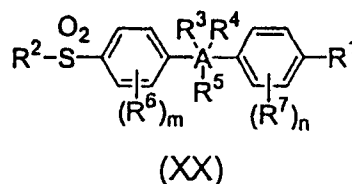
(f) alquil C₁₋₄-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, nitro, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y CN;

10 X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄ tio, nitro, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:

15



20

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

25

R¹ es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄ carbonilo, hidroxilo, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R¹ sea heteroarilo;

30

R² es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino o amino;

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo-alquilo

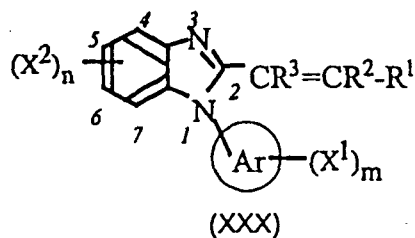
C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcanóilo C₁₋₄, ciano, nitro, ciano-alquilo C₁₋₄, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C₁₋₄-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C₁₋₄, morfolino-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-aminocarbonilo o alquil C₁₋₄-carbonilamino; o dos de R³, R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, hidroxil, amino-alquilo C₁₋₄ y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄; y

m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R³, R⁴ o R⁵ está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil, (alcoxi

C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₄)-N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-[(alquil C₁₋₄)-sulfonil]amino, N-[(alquil C₁₋₄ sustituido con halo)-sulfonil]-amino, 5 alcanoilo C₁₋₄, carboxi, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, carbamoilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C₁₋₄)-tio, (alquil C₁₋₄)-sulfinilo, (alquil C₁₋₄)-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo;

X² se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi 10 C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₄)-N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-[(alquil C₁₋₄)-sulfonil]-amino, N-[(alquil C₁₋₄ sustituido con halo)-sulfonil]-amino, 15 alcanoilo C₁₋₄, carboxi, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, carbamoilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C₁₋₄)-tio, (alquil C₁₋₄)-sulfinilo, (alquil C₁₋₄)-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo;

R¹ se selecciona entre

20 hidrógeno;

alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino;

cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en 25 que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino;

cicloalqueno C₄₋₈ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino;

30 fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, [N,N-di-(alquil

- C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₄)-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-[(alquil C₁₋₄)-sulfonil]-amino, N-[(alquil C₁₋₄ sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C₁₋₄, carboxi, (alcoxi C₁₋₄)carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C₁₋₄)-tio, (alquil C₁₋₄)-sulfinilo, (alquil C₁₋₄)-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N

- 10 además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres

- 15 sustituyentes seleccionados entre X¹;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C₁₋₄;

- 20 fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino;

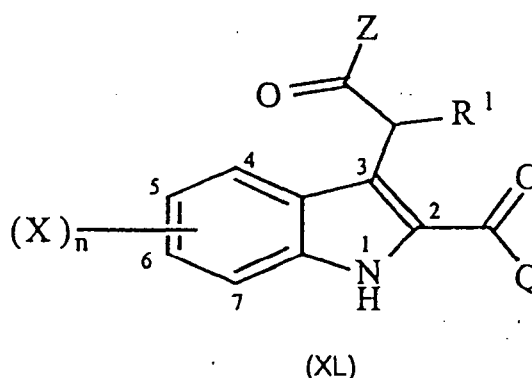
o R¹ y R² pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C₃₋₇;

- 25 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

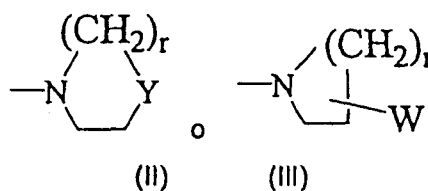
5



10 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C₁₋₆, -NR²R³ o un grupo de fórmula (II) o (III):

15



20 donde r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR₄, y W es OH o -NR²R³;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

25

(a-1) halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-tio, NO₂, NH₂, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino, CN, HO-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, aminosulfonilo, -NH₂S(O)₂NR²R³, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonil-amino y cicloalquilo C₃₋₇,

30

(a-2) arilo u -O-(CH₂)_n-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi

- 116 -

- C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-tio, NO₂, NH₂, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino y CN,
- 5 (a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-tio, NO₂, NH₂, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino y CN,
- 10 (a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-tio, NO₂, NH₂, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino y CN,
- 15 (b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,
- 20 (c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;
- 25 (d) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C₁₋₄, halo y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo; y
- 30 (e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

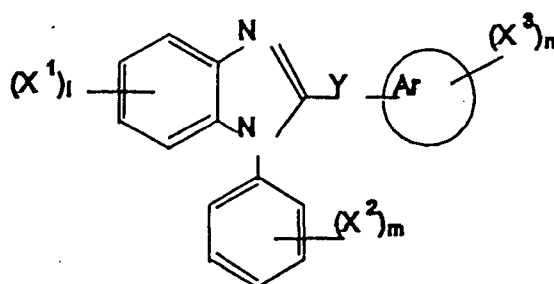
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

R² y R³ son independientemente H, OH, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂ o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} -tio, NO_2 , NH_2 , di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4} -amino, CN, HO-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7} ; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino, amino-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di-alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , alcanoil C_{1-4} -amino, di-alcanoil C_{1-4} -amino, alquil C_{1-4} -alcanoil C_{1-4} -amino, alquil C_{1-4} -sulfonilamino, alcanoilo C_{1-4} , carboxilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4} -alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4} -tio, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4} -aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4} -aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} sustituido

con halo, hidroxí, alcoxi C_{1-4} , mercapto, alquil C_{1-4} -tio, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alcanóilo C_{1-4} , carboxilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4} -aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-alquil C_{1-4} -amino o alquil C_{1-4} -sulfonilamino;

5 Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde R^1 y R^2 son independientemente H, metilo, etilo o halo;

I es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

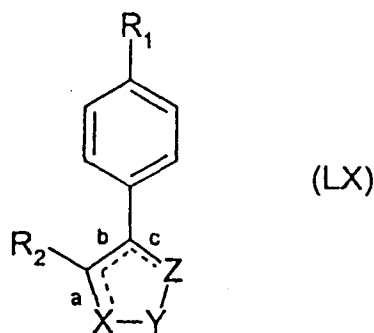
m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando Ar es fenilo; y I, m y n son 0, Y no sea

10 $-CH=CH-$; y cuando Ar es fenilo; I y m son cero; n es 1; e Y es $-CH=CH-$, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4} -amino o di-alquil C_{1-4} -amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula

15



20

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$ cuando el lado

25 b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona del grupo formado por

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona del grupo formado por

30

(i) alquilo C_{1-6} ,

(j) cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 ,

(k) heteroarilo

(l) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del

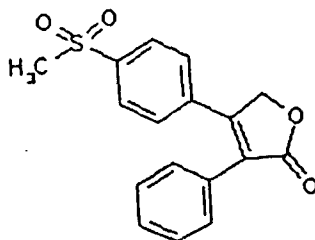
grupo formado por

- (27) hidrógeno,
 (28) halo,
 (29) alcoxi C₁₋₆,
 5 (30) alquil C₁₋₆-tio,
 (31) CN,
 (32) CF₃,
 (33) alquilo C₁₋₆,
 (34) N₃,
 10 (35) -CO₂H,
 (36) -CO₂-alquilo C₁₋₄,
 (37) -C(R⁵)(R⁶)-OH,
 (38) -C(R⁵)(R⁶)-O-alquilo C₁₋₄, y
 (39) -alquil C₁₋₆-CO₂R⁵;
 15 R⁵, R⁵ y R⁶ se seleccionan en cada caso independientemente del grupo
 formado por

- (e) hidrógeno,
 (f) alquilo C₁₋₆,
 o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de
 20 carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;
 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor 5HT₁ se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y naratriptano.

- 25 3. [MODIFICADA] Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 es Vioxx (Rofecoxib) de fórmula:



4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;
 30 ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético
 ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;
 ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

456

456

F

- 120 -

- ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 5 ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 10 ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
- 20 ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;
- ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;
- ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;
- 25 ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético
- [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 30 ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

#6

457

7

- ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;
- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;
- 5 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;
- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;
- 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;
- 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;
- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;
- 10 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;
- 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;
- ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 20 ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 25 [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 30 ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
- [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

- [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 5 [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
metilo;
ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
- 10 [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
metilo;
ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 20 [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
metilo;
- 25 ácido [6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
metilo;
ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
- 30 [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

- [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 5 [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 10 [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 20 [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 25 [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 30 ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

460 ~~464~~

f

- [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
5 [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
10 [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
15 ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
(2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;
20 [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
25 ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
30 [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

461 ~~468~~
7

- 125 -

- ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
5 ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
10 [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
15 ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
20 [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
25 ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
30 ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

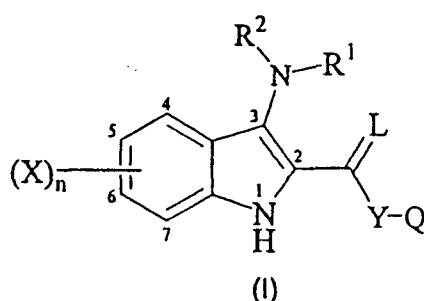
462 ~~466~~
Z

- 126 -

- [6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
5 ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
10 [6-cloro-2-[3-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;
ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;
15 [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
20 ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
25 [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
30 ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
5 ácido [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
10 [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
15 ácido [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
20 [5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;
25 [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;
[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
30 [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida;
[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida;
[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;
2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;

- [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)-acetamida;
2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-
1-etanona;
- ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
- 5 [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
metilo;
- ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
- 10 ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 20 [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de
sus sales.
- 25 5. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que
comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad eficaz contra la migraña
de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.
6. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que
comprende administrar a dicho animal mamífero un agonista del receptor 5HT₁ o una
30 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína, con
- (a) un compuesto de la fórmula:



5

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que ,
 10 R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4 ; Y es un enlace directo o alquileno C_{1-4} ; L y L' son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

- (Q-a) alquilo C_{1-6} ,
 (Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,
 15 (Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4} , hidroxilo y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente
 20 entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2 , $SO_2N-(alquilo\ C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4} -OH y alquil C_{1-4} -OR⁵,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un
 25 heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4} -OH y alquil C_{1-4} -OR⁵, y
 30

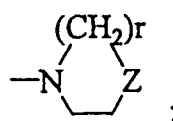
(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

466 7

halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-OH y alquil C₁₋₄-OR⁵;

R³ es -OR⁶, -NR⁷R⁸, N(OR¹)R⁷ o un grupo de fórmula:

5



10

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR⁵;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-OH, -NR⁷R⁸, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo;

15

R⁵ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

R⁶ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y nitro;

20

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente

25

seleccionado independientemente entre halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino y di-(alquil C₁₋₄)-amino,

(c) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxí, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

(d) alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con un

30

sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxí, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, y

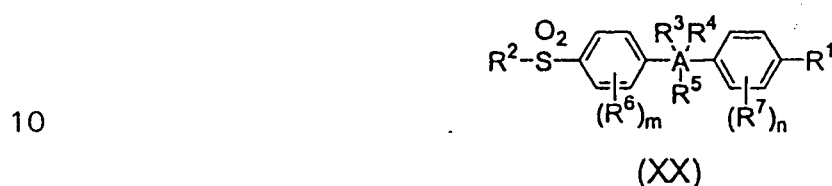
(f) alquil C₁₋₄-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio,

nitro, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄ tio, nitro, amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino y CN;

5 m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3; y r es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

15 A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

20 R¹ es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄ carbonilo, hidroxil, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando A es pirazol, R¹ sea heteroarilo;

R² es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino o amino;

25 R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, alcoxi C₁₋₄, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, ciano, nitro, ciano-alquilo C₁₋₄, carboxil, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C₁₋₄-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxil, ariloxi-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroariloxil, heteroariloxi-alquilo C₁₋₄, morfolino-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-aminocarbonilo o alquil C₁₋₄-carbonilamino; o dos de R³, R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄

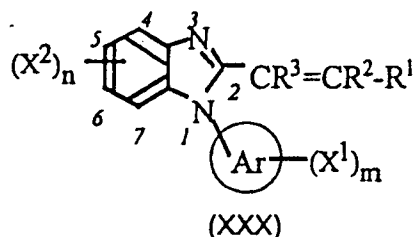
sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, hidroxil, amino-alquilo C₁₋₄ y N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄; y

5 m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando A contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R³, R⁴ o R⁵ está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:

10



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene
20 opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

25

X¹ se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, hidroxil, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, amino, N-(alquil C₁₋₄)-amino, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-alquilo C₁₋₄, N-(alcanoil C₁₋₄)-amino, N-(alquil C₁₋₄)-N-(alcanoil C₁₋₄)-amino,
30 N-[(alquil C₁₋₄)-sulfonil]-amino, N-[(alquil C₁₋₄ sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoilo C₁₋₄, carboxil, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilo, carbamoilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C₁₋₄)-tio, (alquil C₁₋₄)-sulfinilo, (alquil C₁₋₄)-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C₁₋₄)-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxí, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4} , [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4} , N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4} , carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

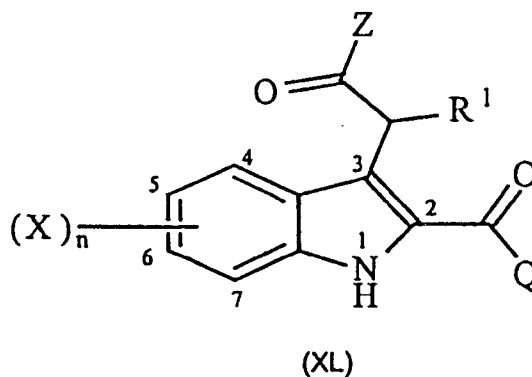
cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxí, alcoxi C_{1-4} , amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalqueno C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , hidroxí, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxí, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4} , [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4} , N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4} , carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

77A
11
72

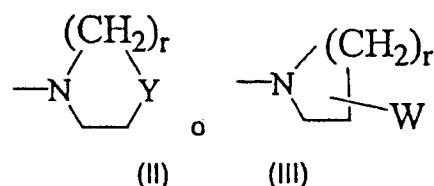
- heteroarilo seleccionado entre
- un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o
- 5 un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y
- estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1 ;
- 10 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:
- hidrógeno;
- halo;
- alquilo C_{1-4} ;
- fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos
- 15 sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;
- o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7} ;
- m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y
- 20 n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o
- (d) un compuesto de fórmula:



30

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6} , $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



5

donde r es 1, 2, 3 ó 4, Y es un enlace directo, O, S o NR_4 , y W es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

- (a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos p tres sustituyentes seleccionados independientemente entre
- (a-1) halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} -tio, NO_2 , NH_2 , di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4} -amino, CN, HO-alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, $-COOH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7} ,
- (a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$ -arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} -tio, NO_2 , NH_2 , di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4} -amino y CN,
- (a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} -tio, NO_2 , NH_2 , di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4} -amino y CN,
- (a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} -tio, NO_2 , NH_2 , di-(alquil

C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino y CN,

5 (b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

10 (c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

15 (d) cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C₁₋₄, halo y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halo;

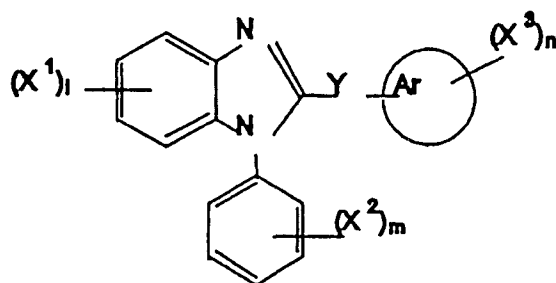
20 R² y R³ son independientemente H, OH, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, NH₂ o CN;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, alquil C₁₋₄-tio, NO₂, NH₂, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-amino, CN, HO-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, aminosulfonilo, -NH₂S(O)₂NR²R³, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonil-amino y cicloalquilo C₃₋₇; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

30 (e) un compuesto de la fórmula:



(L)

- 10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ o heteroarilo que está conectado a Y a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

- 15 X¹ es H, halo, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, amino-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, alcanoil C₁₋₄-amino, di-alcanoil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄-alcanoil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄-sulfonil-amino, alcanoilo C₁₋₄, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di-alquil C₁₋₄-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄-aminosulfonilo o di-alquil C₁₋₄-aminosulfonilo;

- 25 X² y X³ son independientemente alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, mercapto, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alcanoilo C₁₋₄, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino o alquil C₁₋₄-sulfonilamino;

- 30 Y es -CR¹=CR²- o -C≡C-, donde R¹ y R² son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

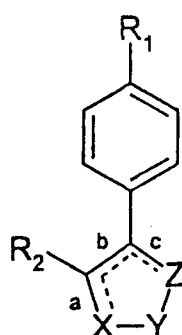
con la condición de que cuando Ar es fenilo; y l, m y n son 0, Y no sea

-CH=CH-; y cuando Ar es fenilo; l y m son cero; n es 1; e Y es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4} -amino o di-alquil C_{1-4} -amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula

5

10



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

15

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-CR⁵(R⁵)- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R¹ se selecciona del grupo formado por

(g) S(O)₂CH₃,

(h) S(O)₂NH₂,

20

R² se selecciona del grupo formado por

(m) alquilo C_{1-6} ,

(n) cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 ,

(o) heteroarilo

(p) benzoheteroarilo

25

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(40) hidrógeno,

(41) halo,

(42) alcoxi C_{1-6} ,

30

(43) alquil C_{1-6} -tio,

(44) CN,

(45) CF₃,

(46) alquilo C_{1-6} ,

(47) N₃,

- (48) $-\text{CO}_2\text{H}$,
(49) $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-4} ,
(50) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{OH}$,
(51) $-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , y
5 (52) $-\text{alquil } \text{C}_{1-6}-\text{CO}_2\text{R}^5$;
 R^5 , R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo
formado por

- (g) hidrógeno,
(h) alquilo C_{1-6} ,
10 o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de
carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;
en cantidades que hagan eficaz la combinación de dichos tres agentes
activos en tratamiento de migraña.

7. Un método según la reivindicación 5, en el que agonista del receptor
15 de 5HT_1 se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y
naratriptano.

8. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de
ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

9. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de
20 ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;
ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético
ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;
ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
25 ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
30 ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

476 ~~480~~

~~480~~

- ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;
 ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 5 ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 10 ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;
 ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
 ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
 ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;
 ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;
 15 ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;
 ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;
 ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético
 [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 20 ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 25 ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;
 30 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;
 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;
 (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;
 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;
 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

- (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;
2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
5 ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
10 ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
15 [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
20 ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
25 [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
30 ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 5 ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 10 ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 20 ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 25 [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 30 ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

- [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
5 [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
10 ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
15 [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
20 ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
25 [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
30 ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
5 ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
10 (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
15 [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;
20 [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
25 ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
30 [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
5 ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
10 [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
15 ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
20 [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
25 ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-(4-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
30 [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
- 5 dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;
 ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;
 [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 10 ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
- 15 [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 20 ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 25 ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;
 ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
- 30 [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

- ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 5 ácido [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 10 [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
 metilo;
 ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
 15 [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;
 [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 20 ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;
 [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida;
 [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)-
 acetamida;
 25 [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;
 2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona;
 [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)-acetamida;
 2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-
 1-etanona;
 30 ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
 ácido [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
 [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de
 metilo;

- ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
5 ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
10 [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;
15 ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de sus sales.

10. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran por separado de acuerdo con un régimen de dosificación que hace eficaz a la combinación de los agentes activos administrados por separado en el tratamiento de migraña.

11. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que hacen eficaz a la combinación de los agentes activos administrados en el tratamiento de migraña.

12. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor 5HT₁ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg al día, la cafeína se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg al día, y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg al día.

Nota:
Se retiran los folios 489 y 490 correspondientes
a la tarjeta de archivo temático y a la de
propietarios, para archivar.

202040

Se retira el folio 491 que corresponde al extracto
para publicación.

202040.

2002-03-19
375

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 492Radicación no 00-39187Concepto Técnico no 493Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/52

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

1. Atendiendo la primera observación del examinador técnico, se modifica el título de la solicitud (Folio 448).
2. Se anexa un capítulo reivindicatorio modificado (Folio 449 a 488), nueva extracto para publicación y nuevos tarjetas de archivo temático y de propietarios.

EXAMINADOR TÉCNICO

202040Bogotá D. C., Marzo 19, 2002