



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-78990

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

AMIDAS DE ACIDO BENZOFURAN-2-CARBOXILICO SUSTITUIDAS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 405/12, A61K 31/495

71 SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

Darmstadt, República Federal de Alemania.

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

22 BOGOTÁ, D C.

Código No. 1092



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 078990 00

PETITORIO

Radicación : 03078990 00000000
Fecha (MM) 2003-09-09 17:03 00 Folios 114 cación
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre **MERCK PATENT GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania

Dirección **Frankfurter Strasse 250**
D-64283 Darmstadt
República Federal de Alemania
Domicilio **Darmstadt**
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C C



NIT



C E



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre **EMILIO FERRERO**

Dirección **Carrera 4ª No 72-35**
Teléfono **347 36 11**
Fax **217 92 11**
E-mail **clientes@camvp.com**
Domicilio **Bogotá Colombia**

IDENTIFICACIÓN

C C



NIT



C E



Otro



Cual

Número **438 019 T P. 31 929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

- 1- **Dieter DORSCH**
Königsberger Strasse 17A,
D-64372 Ober-Ramstadt,
República Federal de Alemania
3- **Christoph VAN AMSTERDAM**
Scheppallee 47,
D-64295 Darmstadt,
República Federal de Alemania
5- **Gerd BARTOSZYK**
Kreuzstrasse 57,
D-64331 Weiterstadt,
República Federal de Alemania

- 2- **Henning BÖTTCHER**
Stiftstrasse 12
D-64287 Darmstadt,
República Federal de Alemania
4- **Wilfried RAUTENBERG**
Magdeburger Strasse 13,
D-64354 Reinheim,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/EP02/02093**Publicación Internacional No **WO 02/083866 A1**Fecha **27 de febrero de 2002**Fecha **24 de octubre de 2002**

6

Título(54) **AMIDAS DE ÁCIDO BENZOFURAN-2-CARBOXÍLICO SUSTITUIDAS**

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 405/12, A61K 31/495

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

14 de marzo de 2001

(31) Número de Solicitud

101 12 151 2

9

Comprobante de pago No 03-62.148 Fecha 1 de septiembre de 2003

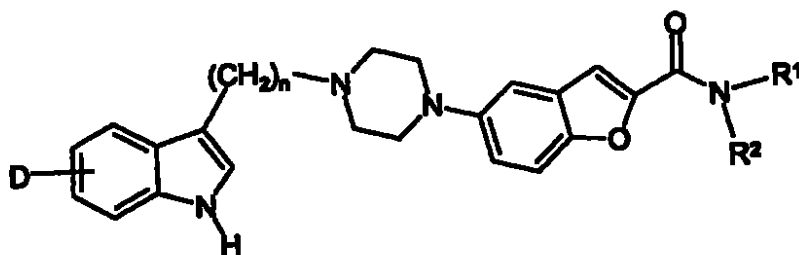
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400 000
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA 

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

MR



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

09266
00105
4

0047

La suscrita Cónsul General de Colombia en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Wellenreuther ejercía las funciones de representante del Presidente del Tribunal Regional en Darmstadt en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en este Consulado

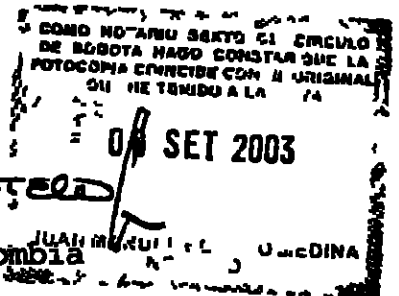
Que la empresa Merck Patent GmbH es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas

Que los Señores Jens Jurgén HEUMANN y Dr Reinhard SCHÜTTLER quienes en su carácter de apoderados y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Dr Ebner son sus representantes legales en este país

Frankfurt am Main, Junio 14, 1995



Stella Luz Sotelo
STELLA LUZ SOTELO
Cónsul General de Colombia



PAGADOS

Impuesto Timbre
Nacional US\$ 6,=
Derechos Cons./
Fdo. Rotat. US\$ 100,=

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
179024
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
11/19/95

LUZ A
1044945-6
Sotelo

RESPONSABILIDAD
195 JUL 14 A.I.
OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª NO 72-35
BOGOTÁ 8 COLOMBIA

(Para patentes, modelos, dibujos, marcas de
fábrica y de servicio, nombres comerciales y
enseñas)

PODER

4418957

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) MERCK PATENT GMBH

domiciliado(s) en Darmstadt, Alemania,

(hacemos) poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4ª No 72-35, Bogotá, Colombia, para

por el presente confiero

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos a) Obtención de patentes, modelos y dibujos, registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio, depósito de nombres comerciales y enseñas, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias, y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan, y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar aceptar notificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos

Dado y firmado hoy

en

Firma del poderdante

MERCK PATENT GMBH

ppa

Dr Schüttler

ppa

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo

Ciudad

Notario Publico

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo

Ciudad

Notario Publico

NOTA Para los poderes otorgados en ~~Argentina~~, México, Venezuela y los Estados Unidos, el notario
debe otorgar el anterior certificado y el señor Cónsul de Colombia autentificará solamente la firma
del notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que fir-
ma(n) este documento en representación de la
Sociedad/Compañía denominada

Certifico

1 Que he visto los siguientes documentos *

MERCK PATENT GMBH

2 Que dichos documentos prueban, lo si-
guiente

2 1 Que
es una Sociedad/Compañía legalmente consti-
tuida y existente de acuerdo con las leyes de

Alemania
2 2 Que el domicilio de dicha Sociedad/Com-
pañía es Darmstadt, Alemania

2 3 Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada So-
ciedad/Compañía.

2 4 Que el Sr (los Sres)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente
Poder

Ciudad

Estado

Dr Schüttler

Herr Heumann

Notario Publico

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.



Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el
Cónsul colombiano debe certificar como sigue *

Fecha

Nº

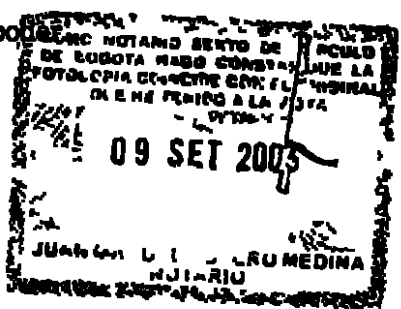
✓ El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus
actos oficiales

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía
existe legalmente,
que actualmente ejerce su objeto social y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder



Cónsul de Colombia

* Son parte del Protocolo Colombia El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos En los demás
países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

7

Nr 299 der Urkundenrolle für 1995 (E)

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt

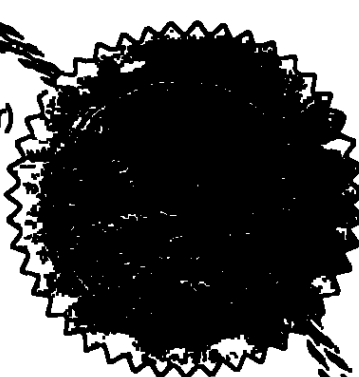
- 1 Jens Jurgen Heumann, Prokurist,
 - 2 Dr Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift 64293 Darmstadt, Frankfurter Str 250,

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt

Darmstadt, den 23. Mai 1995

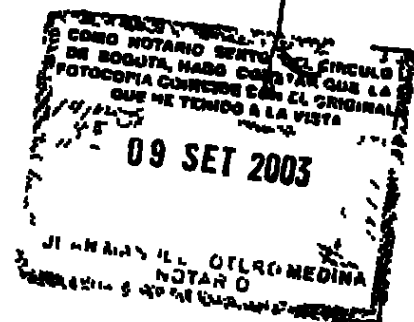

(Dr Ebner, Notar)



Kostenberechnung

Geschäftswert	DM 5 000,-	(festgesetzt gem § 30,2 KostO)
Gebühr gem §§ 32, 141, 45		KostO DM 20,-
Gebühr gem § 150		KostO DM 20,-
Gebühr gem §§ 137, 152		KostO DM 5,-
15 % Mehrwertsteuer		<u>DM 6,75</u>
Gesamt		DM 51,75


(Dr Ebner, Notar)



910 E 2/2 -

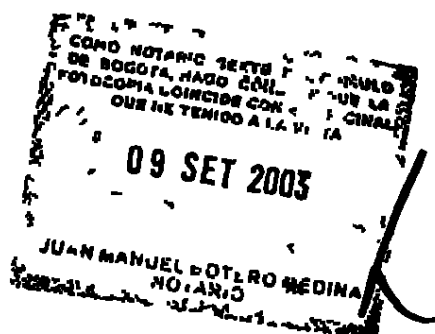
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr Wolfgang Ebner
in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst
siegels/stempels werden hiermit bestätigt
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war

Geb Verz.Nr 1a) aa) bb) JVKostO- DM 20,-

Darmstadt, den 06 06 95

Der Präsident des Landgerichts
im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter



8

TRADUCCION OFICIAL No 4915

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

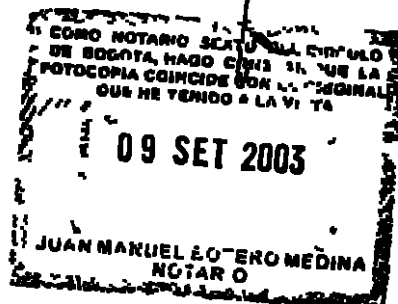
Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E)

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puestas hoy ante mí, por los señores

- 1 Jens Jurgen Heumann, apoderado
2. Dr Reinhard Schuttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt,
Frankfurter Str 250

Igualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jurgen Heumann y Dr Reinhard Schuttler, como apoderados generales, están facultados para



representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995
Fdo firma ilegible
(Dr Ebner, Notario)
(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

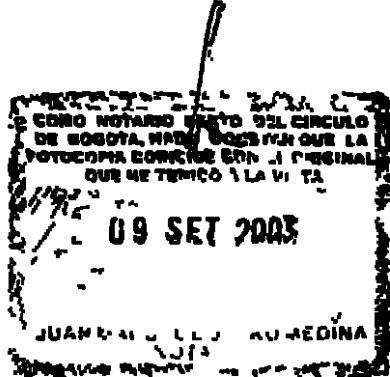
Valor del negocio. 5 000.-- DM (fijados seg. Art 30.2 KostO)

Derechos seg Art 32, 141, 45	KostO DM 20,--
Derechos seg Art 150	KostO DM 20,--
Derechos seg Art. 137, 152	KostO DM 5,--
15% IVA	<u>DM 6,75</u>
Total	DM 51,75

Fdo. firma ilegible
(Dr Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Reglamento de costas No 1a) bb) JVKost0 DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Wellenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL. La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No 047 del 14 de
junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de
Colombia bajo el No 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F R US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación

Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

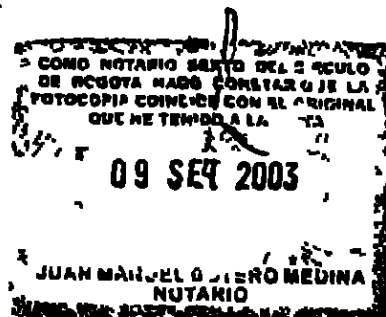
COMO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE Leidy
Leidy

C. O. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA. 26 JUL 1995

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



EL
TRADUCCION
FIEL Y COMPLETA
Resol. 179024 del 14 de julio de 1995



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1995 JUL 25 11 46

204546

[Signature]
CUA FIRMA A RECEPTION
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

~~DEFERENCIA A LAS FUNCIONES
DELEGADAS POR BOGOTA D.C.~~

NOTARIO SEPTIMO P. C. CECILIO
BOGOTA, MAGO CONSTE QUE LA
SOLICITUD CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA

09 SET 2003

JUAN MARCOS RUMEDINA
NOTARIO

[Faint circular stamp]

[Faint text]

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX 871112358850
CARLES CAVELEYES
TELEX 45478

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el 23-05-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

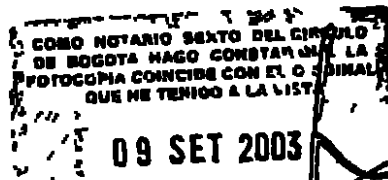
Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogotá

Acepto



JUAN

JINA

EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. E., .. 25 JUL 1995
Ante MI, OLGA DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,

compareció(eron) personalmente

.....

.....

.....

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

..... 438 019

.....

y la(s) Libreta(s) Militar(es) ...

..... 287794

.....

domiciliado(s) en Bogotá y denunció(aron) que la(s) firma(s) que ap-
recen(n) en el presente documento es(son) la(s) cuya(s) y que el
contenido del mismo es cierto

En constancia se firma esta Diligencia

Olga Duque de Ospina

ARIA SEXTA
BOGOTA

Emilio Fierro

COMO NOTARIO SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
09 SET 2003
JUAN MI



101 A 160

15+40P

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

9165-P

12

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083666 A1(51) International Patent Classification⁷ C07D 405/12
405/14, A61K 31/495(74) Common Representative MERCK PATENT GMBH
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE)

(21) International Application Number PCT/EP02/02093

(22) International Filing Date 27 February 2002 (27.02.2002)

(25) Filing Language English

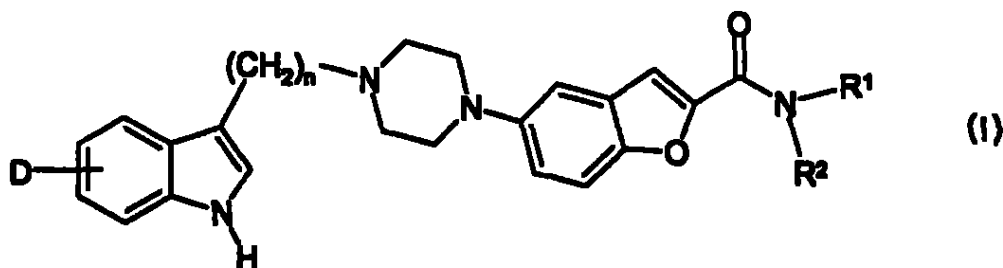
(26) Publication Language English

(30) Priority Data
101 12 151.2 14 March 2001 (14.03.2001) DE(71) Applicant (for all designated States except US) MERCK
PATENT GMBH [DE/DE] Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt (DE)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) DORSCH, Dieter
[DE/DE] Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober Ram-
stadt (DE). BÖTTCHER, Henning [DE/DE] Stiftstrasse
12, 64287 Darmstadt (DE). VAN AMSTERDAM,
Christoph [DE/DE], Schoppallee 47 64295 Darmstadt
(DE). RAUTENBERG, Wilfried [DE/DE], Magdeburger
Strasse 13 64354 Reinheim (DE). BARTOSZYK, Gerd
[DE/DE] Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE).(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT AU
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CR~~, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Published
— with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title SUBSTITUTED BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDES DERIVATIVES

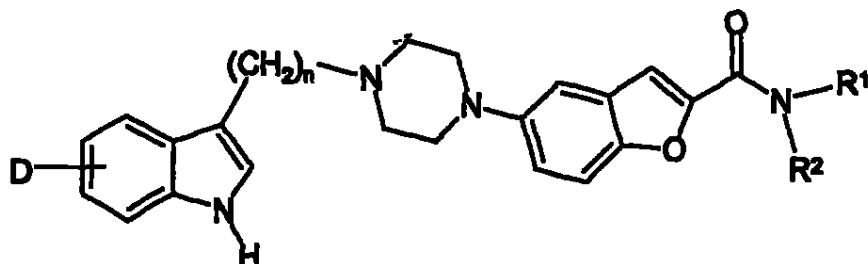
(57) Abstract: Compounds of the formula (I), in which D, R¹, R² and n are defined in Claim 1, are potent 5-HT_{1A} agonists and 5-HT reuptake inhibitors and are suitable for the treatment of depression, anxiety states, panic attacks, obsessive-compulsive disorders, psychiatric illnesses, cerebral infarction, cerebral ischaemia, tension states, side-effects in the treatment of high blood pressure, for the prophylaxis and therapy of cerebral illnesses, acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhoea, premenstrual syndrome, undesired puerperal lactation, pain, sleep disorders, narcolepsy, bipolar illnesses, mania, dementia, addiction illnesses, sexual dysfunction, eating disorders, obesity or fibromyalgia.

WO 02/083666 A1

SUBSTITUTED BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDES DERIVATIVES

The invention relates to substituted benzofuran-2-carboxamides of the formula I

5



I

10

In which

D is H, OH, OA, CN, Hal, COR³ or CH₂R³,

R¹ is amino, hydroxyl, cyano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het,

15

unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, or unbranched or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, with the proviso that at least one CH₂ group in the alkyl group has been replaced by an O or S atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A or SO₂NR⁴,

20

R² is H, A or R¹, with the proviso that, if R¹ is amino, hydroxyl or cyano, R² is H, or

25

NR¹R² together is a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring, in which, in addition, 1 or 2 N and/or 1 or 2 S and/or 1 or 2 O atoms and/or one S(O)_m group, which may be substituted by A, Hal, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, OR⁴, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴ and/or carbonyl oxygen, may be present,

30

R³ is OH, OA or N(R⁴)₂,

R⁴ is H or A,

- A** is unbranched or branched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, in which at least one CH₂ group may be replaced by an O or S atom or by a CH=CH group, or at least one H atom may be replaced by F,
- 5 Ar** is phenyl, naphthyl, or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ or S(O)_mA,
- 10 Het** is a saturated, unsaturated or aromatic monocyclic or bicyclic heterocyclic radical having from 5 to 10 ring members, in which from 1 to 4 N and/or from 1 to 4 S and/or from 1 to 4 O atoms may be present, and the heterocyclic radical may be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, -[C(R⁴)₂]_o-Ar, -[C(R⁴)₂]_o-cycloalkyl, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ or S(O)_mA and/or carbonyl oxygen,
- 15 Hal** is F, Cl, Br or I,
- n** is 2, 3, 4 or 5,
- m** is 1 or 2,
- 20 o** is 0, 1, 2, 3 or 4,
- and their physiologically acceptable salts and solvates

Similar compounds are disclosed in US 5,532,241

- 25** The invention had the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the preparation of medicaments

- 30** It has been found that the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates are well tolerated and have valuable pharmacological properties since they have actions on the central nervous system. Surprisingly, the compounds simultaneously have

/4

selective affinity to 5-HT_{1A} receptors and a selective 5-HT reuptake inhibiting action. In particular, they are combined 5-HT_{1A} agonists and selective 5-HT reuptake inhibitors (SSRIs)

- 5 Compounds of the formula I inhibit the binding of tritiated serotonin ligands to hippocampal receptors (Cossery et al, European J Pharmacol 1987, 140, 143-155). In addition, changes in DOPA accumulation in the striatum and in 5-HTP accumulation in N raphe occur (Seyfried et al, European J Pharmacol 1989, 160, 31-41). The compounds of the formula I and their
- 10 physiologically acceptable salts and solvates are therefore suitable medicament active ingredients for antihypertonic agents. They are likewise suitable for the prophylaxis and combating of the consequences of cerebral infarction (apoplexia cerebri), such as strokes and cerebral ischaemia.
- 15 In-vitro detection of 5-HT reuptake inhibition is obtained using synaptosomal uptake inhibition (Wong et al, Neuropsychopharmacology 1993, 8, 22-33). This property is investigated ex vivo in mouse brain tissue by the Waldmeier method (European J Pharmacol 1977, 46, 387-92). The 5-HT_{1A} agonistic action is detected in vitro by, for example, the 5-HT_{1A}
- 20 (serotonin) binding test as described by Matzen et al, J Med Chem 2000, 43, 1148-57, in particular on page 1156 with reference to Eur J Pharmacol, 1987, 140, 143-155.
- 25 The agonism of the substances at the 5-HT_{1A} receptor can likewise be tested by the GTPgammaS test as described by Newman-Tancredi et al (Eur J Pharmacol 1996, 307, 107-11). This test is carried out using membranes of cells which express 5-HT_{1A} receptors on their membrane. The binding of a 5-HT_{1A} receptor agonist to the G-protein-coupled receptor in these cell membranes results in replacement of GDP by GTP on the
- 30 alpha-subunit of the G-protein. This is followed by dissociation of the G-protein into the alpha-, beta- and gamma-subunits. Whereas GTP is hydrolysed, the non-hydrolysable, radioactively labelled GTP derivative

[³⁵S]GTPgammaS leads to a virtually irreversible complex with the alpha-subunit. The amount of [³⁵S]GTPgammaS bound to the cell membranes can thus be used as an indicator of receptor activation. After incubation, the membrane preparation comprising the receptors is separated from the incubation medium by rapid filtration, and the bound radioactivity is counted

5-HT reuptake inhibition can also be detected in vivo using microdialysis, which has been described by Di Chiara (Trends in Pharmacol Sci, 1990, 11, 116-121). A physiological solution is passed through a probe implanted in rat brains. The solution takes up neurotransmitters from the brain during passage and is subsequently analysed. Thus, for example, the content of 5-HT in the solution after perfusion is proportional to that in the brain tissue and is increased after administration of a substance having 5-HT reuptake inhibiting properties (Gardier et al, Fundam Clin Pharmacol, 1996, 10, 16-27)

Owing to their particular efficacy as combined 5-HT_{1A} agonists and selective 5-HT reuptake inhibitors, compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can be used as medicament active ingredients for anxiolytic, antidepressive, antipsychotic and/or neuroleptic agents

In particular, they can be employed for the treatment of depression, including the sub-types severe depression and cyclothymic depression, of anxiety states, including the sub-types panic attacks with or without agoraphobia, obsessive-compulsive disorders (OCD)/obsessive-compulsive spectrum disorders (OCSD), specific anxiety disorders, social anxiety disorders, acute stress disorders, post-traumatic stress disorders or generalised anxiety disorders, of psychiatric illnesses, such as psychosis, schizophrenia, schizoaffective psychosis or cyclothymia, Alzheimer's disease, learning disorders, age-dependent memory disorders, of cerebral

Infarction, such as strokes or cerebral ischaemia, of tension states, of side-effects in the treatment of high blood pressure, for the prophylaxis and therapy of cerebral illnesses, such as migraine, of acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhoea, premenstrual syndrome or undesired puerperal lactation, of pain, sleep disorders, narcolepsy, bipolar illnesses, mania, dementia, addiction disorders, sexual dysfunction, anorexia, eating disorders, obesity or fibromyalgia

The term "pain" is taken to mean all types of pain, in particular chronic pain states, such as diabetic neuropathy, nervous pain, central nervous and body pain, enteralgia and cancerous pain, inflammatory pain, postoperative pain, chronic back pain, sciatica, throat and neck pain, tension headaches, cluster headaches, chronic daily headaches, herpes neuralgia, neuralgia after herpes, facial and oral neuralgia, pain syndromes of the muscles and fascia, phantom pain, amputation stump pain, paraplegia, dental pain, opiate-resistant pain, postoperative pain, including after heart operations and mastectomies, labour and delivery pain, postnatal pain, post-stroke pain, angina pain, urogenital tract pain, including pelvic pain, cystitis and orchialgia, pain in connection with premenstrual syndrome, pain after burns, injuries by chemicals and after sunburn, and pain in connection with bone injuries

Compounds of the formula I and their salts and solvates are also suitable as intermediates for the preparation of other medicament active ingredients

The invention relates to the compounds of the formula I and to their physiologically acceptable acid-addition salts. The invention also relates to the solvates, for example hydrates or alcoholates, of these compounds

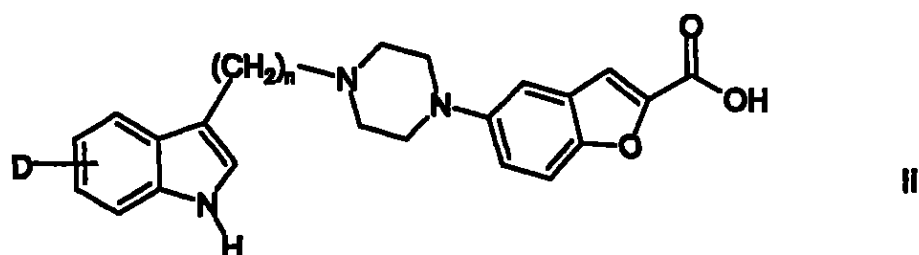
The term solvates of the compounds of the formula I is taken to mean adductions of inert solvent molecules onto the compounds of the formula I

which form owing to their mutual attractive force Solvates are, for example, monohydrates or dihydrates or addition compounds with alcohols, such as, for example, with methanol or ethanol

5 The invention relates to the compounds of the formula I and their salts and solvates according to Claim 1 and to a process for the preparation of compounds of the formula I and their salts and solvates, characterised in that

a) a compound of the formula II

10



15 In which D and n are as defined in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula III

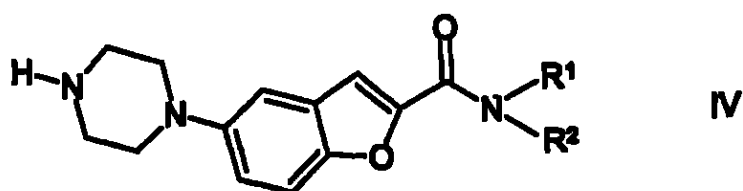


20 or a salt of a compound of the formula III, in which R¹ and R² are as defined in Claim 1,

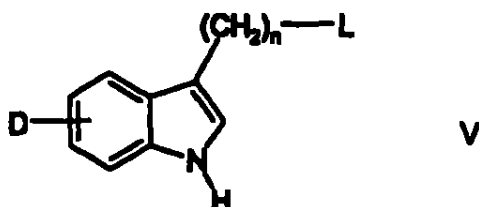
or

b) a compound of the formula IV

25



30 In which R¹ and R² are as defined in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula V



5

in which L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group, and D and n are as defined in Claim 1,

or

10

c) If desired one of the radicals D, R¹ and/or R² is converted into another radical D, R¹ and/or R² by, for example, cleaving an OA group to form an OH group and/or converting a CHO group into a CN group, and/or

a resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid

15

The invention also relates to the compounds of the formula I according to Claim 1 and to their physiologically acceptable salts and solvates as medicament active ingredients

20

The invention likewise relates to the compounds of the formula I according to Claim 1 and to their physiologically acceptable salts or solvates as agonists of the 5-HT_{1A} receptor and selective 5-HT reuptake inhibitors

For all radicals which occur more than once, such as, for example, A or Hal, their meanings are independent of one another

25

30

The radical A is unbranched or branched alkyl and has from 1 to 6, preferably 1, 2, 3 or 4, in particular 1 or 2, carbon atoms Alkyl is therefore in particular, for example, methyl, furthermore ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethyl-

butyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, in which it is possible for one CH₂ group to be replaced by an O or S atom or by a CH=CH group or for at least one H atom to be replaced by F

- 5 The radical A is therefore furthermore, for example, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, methoxymethyl, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, methylsulfanylmethyl, methylsulfanylethyl, methylsulfanylpropyl, ethylsulfanylmethyl, ethylsulfanylethyl, ethylsulfanylpropyl, allyl, propenyl, but-2-enyl, but-3-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl or hex-3-enyl

A is particularly preferably methyl or tert-butyl, very particularly preferably methyl

- 15 Ar is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ or S(O)_mA, where A has one of the meanings indicated above, and R⁴ and m have one of the meanings indicated below

- 20 Ar is preferably unsubstituted or substituted phenyl, naphthyl or biphenyl, specifically preferably phenyl, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-trifluoromethylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-(trifluoromethoxy)phenyl, o-, m- or p-cyano-
- 25 phenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-(difluoromethoxy)phenyl, o-, m- or p-(fluoromethoxy)phenyl, further preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-difluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2-chloro-3-methyl-, 2-chloro-4-methyl-, 2-chloro-5-methyl-, 2-chloro-
- 30 6-methyl-, 2-methyl-3-chloro-, 2-methyl-4-chloro-, 2-methyl-5-chloro-, 2-methyl-6-chloro-, 3-chloro-4-methyl-, 3-chloro-5-methyl- or 3-methyl-4-

17

chlorophenyl, 2-bromo-3-methyl-, 2-bromo-4-methyl-, 2-bromo-5-methyl-, 2-bromo-6-methyl-, 2-methyl-3-bromo-, 2-methyl-4-bromo-, 2-methyl-5-bromo-, 2-methyl-6-bromo-, 3-bromo-4-methyl-, 3-bromo-5-methyl- or 3-methyl-4-bromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4-dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-chlorophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- or 3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl, furthermore preferably 2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl, 3,5-di-(trifluoromethyl)phenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, 2-fluoro-5- or 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl, 4-chloro-2- or 4-chloro-3-(trifluoromethyl)-, 2-chloro-4- or 2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl, 4-bromo-2- or 4-bromo-3-(trifluoromethyl)phenyl, *p*-iodophenyl, 2-nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-methyl-5-nitrophenyl, 2,4-dimethyl-3-nitrophenyl, 4-fluoro-3-chlorophenyl, 4-fluoro-3,5-dimethylphenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 2,4-dichloro-5-methylphenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 2-methoxy-5-methylphenyl or 2,4,6-triisopropylphenyl

Ar is particularly preferably phenyl

Unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms is preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl. Cycloalkyl is likewise monocyclic or bicyclic terpenes, preferably *p*-menthane, menthol, pinane, bornane or camphor, including each known stereoisomeric form, or adamantyl. For camphor, this means both L-camphor and D-camphor. Cycloalkyl is particularly preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or 4-methylcyclohexyl

Hal is fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular chlorine or bromine. In compounds of the formula I, Hal is particularly preferably fluorine

Het is a saturated, unsaturated or aromatic monocyclic or bicyclic heterocyclic radical having from 5 to 10 ring members, in which from 1 to 4 N

and/or from 1 to 4 S and/or from 1 to 4 O atoms may be present, and the heterocyclic radical may be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-cycloalkyl}$, OR^4 , $\text{N}(\text{R}^4)_2$, NO_2 , CN , COOR^4 , $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 , SO_2NR^4 or $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ and/or carbonyl oxygen, where A and cycloalkyl have one of the meanings indicated above, and R^4 , m and o have one of the meanings indicated below

Het is preferably substituted or unsubstituted 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, further preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- or 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- or 4-4H-thiopyranyl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-1H-indolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 4- or 5-benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinoliny, 1-, 2-, 3-, 4- or 9-carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- or 9-acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl. The heterocyclic radicals may also be partially or fully hydrogenated. Het may thus also be 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -3-pyrrolyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- or -7-1H-indolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or

-6-pyridyl, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 1-, 2-, 3- or 4-azepanyl, 2-, 3- or 4-morphollinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridaziny, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-
 5 piperaziny, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-quinoliny, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-isoquinoliny

Het is particularly preferably unsubstituted furan-2-yl, tetrahydrofuran-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, thiophen-2-yl or imidazol-5-yl. Het is
 10 likewise preferably pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl or piperidin-4-yl

D is H, OH, OA, CN, Hal, COR³ or CH₂R³, where R³ has one of the meanings indicated below. D is preferably F or CN, particularly preferably
 15 CN

R¹ is amino, hydroxyl, cyano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, or unbranched or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, with the proviso that at
 20 least one CH₂ group in the alkyl group has been replaced by an O or S atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A or SO₂NR⁴,
 25 where A, Ar, Hal, Het and cycloalkyl have one of the meanings indicated above, and R⁴ has one of the meanings indicated below

R¹ is preferably Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms, or unbranched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, with the proviso that at least one CH₂ group in the alkyl group has been
 30 replaced by an O atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the

proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN or $CON(R^4)_2$, where A, Ar, Hal, Het and cycloalkyl have one of the meanings indicated above, and R^4 has one of the meanings indicated below

5

R^1 is particularly preferably allyl, benzyl, phenylethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, aminocarbonylmethyl, 2-aminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, 2-methylaminoethyl, cyanomethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, prop-2-ynyl, 2-(tert-butoxycarbonylmethylamino)ethyl, 2-tert-butoxycarbonylaminoethyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 4-methylcyclohexyl, cyclohexylmethyl, furan-2-ylmethyl, 2-morpholin-4-ylethyl, pyridin-3-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl, 2-imidazol-5-ylethyl, thiophen-2-ylmethyl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, piperidin-4-yl, tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl, tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl, pyridin-4-yl, pyridin-2-yl, amino, cyano or hydroxyl

10

15

20

R^1 is particularly preferably 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, piperidin-4-ylmethyl or piperidin-4-yl

R^2 is H, A or R^1 , where A and R^1 have one of the meanings indicated above R^2 is particularly preferably H or methyl

25

30

NR^1R^2 together is a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring, in which, in addition, 1 or 2 N and/or 1 or 2 S and/or 1 or 2 O atoms and/or one $S(O)_m$ group may be present and which may be substituted by A, Hal, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, OR^4 , $N(R^4)_2$, CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 and/or carbonyl oxygen, where A, Hal, cycloalkyl and R^4 have one of the meanings indicated above, and m has one of the meanings indicated below

NR¹R² is preferably 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 1-, 2-, 3- or 4-azepanyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl or 4-oxopiperazin-1-yl

NR¹R² is particularly preferably piperidin-1-yl or morpholin-1-yl

R³ is OH, OA or N(R⁴)₂, where A has one of the meanings indicated above, and R⁴ has one of the meanings indicated below

R⁴ is H or A, where A has one of the meanings indicated above

n is 2, 3, 4 or 5, particularly preferably 4
m is 1 or 2
o is 0, 1, 2, 3 or 4

Accordingly, the invention relates, in particular, to the compounds of the formula I in which at least one of the said radicals has one of the preferred meanings indicated above. Some preferred groups of compounds may be expressed by the following sub-formulae Ia to Ih, which conform to the formula I and in which the radicals not designated in greater detail have the meaning indicated for the formula I, but in which

In Ia D is CN,

In Ib n is 4,

In Ic D is CN and
n is 4,

- 5 In Id R^1 is amino, hydroxyl, cyano, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms, or unbranched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, with the proviso that at least one CH_2 group in the alkyl group has been replaced by an O atom, by a $CH=CH$ group or by a $C=C$ group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN or $CON(R^4)_2$.
- 10
- 15 In Ie D is CN,
n is 4,
 R^1 is Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms, or unbranched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, with the proviso that at least one CH_2 group in the alkyl group has been replaced by an O atom, by a $CH=CH$ group or by a $C=C$ group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN or $CON(R^4)_2$.
- 20
- 25 In If NR^1R^2 together form a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted by carbonyl oxygen, A or $COOR^4$, where 1 O atom may additionally be present;
- 30 In Ig D is CN,
n is 4, and
 NR^1R^2 together form a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted by

carbonyl oxygen, A or COOR⁴, where, in addition, 1 O atom may be present,

- in lh D is CN,
 5 n is 4,
 R² is H or A, and
 R¹ is unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms, or unbranched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, with the proviso that at least one CH₂ group in the alkyl group has been replaced by an O atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, N(R⁴)₂, NR⁴COOR⁴, CN or CON(R⁴)₂, or
 10 NR¹R² together form a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted by carbonyl oxygen, A or COOR⁴, where, in addition, 1 O atom may be present.
- 20 The invention relates, in particular, to the compounds
 a) N-(2-methoxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 b) N-carbamoylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 25 c) N-(2-hydroxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide,
 d) N-(pyridin-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 e) N-(pyridin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide or
 30

f) N-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, and their salts and solvates

Very particularly preferred compounds are

- 5 f) N-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 g) N-(2-aminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide,
 10 h) N-(2-aminoethylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 i) N-(2-methylaminoethylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,
 j) N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide or
 15 k) N-piperidin-4-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, and their salts and solvates

The compounds of the formula I and also the starting materials for their preparation are, in addition, prepared by methods known per se, as described in the literature (for example in standard works, such as Houben-
 20 Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), to be precise under reaction conditions which are known and suitable for the said reactions. Use can also be made here of variants
 25 which are known per se, but are not mentioned here in greater detail.

The starting materials for the claimed process may, if desired, also be formed in situ by not isolating them from the reaction mixture, but instead immediately converting them further into the compounds of the formula I.
 30 On the other hand, it is possible to carry out the reaction stepwise

In the compounds of the formulae V and VI, the radical L is preferably Cl or Br; however, it may also be I, OH or also preferably a reactively functionally modified OH group, in particular alkylsulfonyloxy having 1-6 (for example methanesulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 carbon atoms (for
5 example benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy or 1- or 2-naphthalenesulfonyloxy), or alternatively trichloromethoxy, alkoxy, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy, furthermore also phenoxy

The compounds of the formula I can preferably be obtained by reacting
10 compounds of the formula II with compounds of the formula III

The starting materials of the formula II are generally known, the compounds of the formula II which are not known can easily be prepared analogously to the known compounds, in particular by the procedures of
15 Examples 1 to 10 of US 5,532,241 US 5,532,241 is incorporated herein by way of reference

Amines of the formula III are commercially available or can easily be prepared analogously to the known amines

20 The reaction of the compounds II and III is carried out by methods which are known from the literature for the acylation of amines [Houben-Weyl, 1 c., Volume 15/II, pages 1 to 806 (1974)] However, it is also possible to react the compounds in the presence of an inert solvent. Examples of suitable inert solvents are hydrocarbons, such as benzene, toluene or
25 xylene, ketones, such as acetone or butanone, alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol or n-butanol, ethers, such as tetrahydrofuran (THF) or dioxane, amides, such as dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidone, nitriles, such as acetonitrile, if desired also mixtures of these solvents with one another or mixtures with water The addition of an acid-binding
30 agent, for example an alkali or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate, or another salt of a weak acid of the alkali or alkaline earth metals, preferably of potassium, sodium or calcium, or the addition of an

organic base, such as triethylamine, dimethylaniline, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, quinoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), may be favourable. The reaction temperature is between about
5 -10° and 150°, normally between 0° and 130°, preferably between 0° and 30°, depending on the conditions used.

The reaction time is between a few minutes and a number of days, depending on the conditions used.

10 Instead of the carboxylic acid of the formula II, it is also possible to use derivatives of this acid, preferably the pre-activated carboxylic acid, or a corresponding carboxylic acid halide, a symmetrical or mixed anhydride or an active ester of the acid of the formula II. Radicals of this type for activation of the carboxyl group in typical acylation reactions are described in the
15 literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).
Activated esters are advantageously formed in situ, for example by addition of HOBt or N-hydroxysuccinimide.

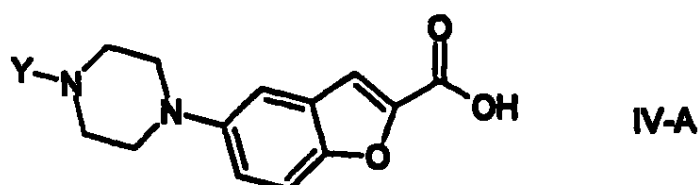
20 The coupling reaction, i.e. the acylation, preferably proceeds in the presence of a dehydrating agent, for example a carbodiimide, such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) or diisopropylcarbodiimide (DIC),
25 furthermore, for example, propanephosphonic anhydride (cf. Angew. Chem. 1980, 92, 129), diphenylphosphoryl azide or 2-ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline.

30 It is furthermore possible to prepare compounds of the formula I by reacting amines of the formula IV with a component of the formula V. The reaction conditions for acylations of amines, as described above, apply.

Compounds of the formula IV can be prepared, for example, by reaction of the free acid of the compound of the formula IV (compounds of the formula IV-A), which can be prepared, for example, in accordance with the teaching of EP 0 738 722 or of WO 01/04112, with an amine of the formula III under the above-mentioned reaction conditions EP 0 738 722 is hereby incorporated as reference WO 01/04112 is hereby incorporated as reference

Free acids of the formula IV (formula IV-A)

10



In which

15

Y is H, benzyl or another amino-protecting group, and/or salts thereof can be obtained by the following reaction

(1) 3-R-6-hydroxybenzaldehyde,

in which R is Cl, Br or I,

is reacted with a compound of the formula VI

20



In which L is Cl, Br, I or a free or functionally modified OH group,

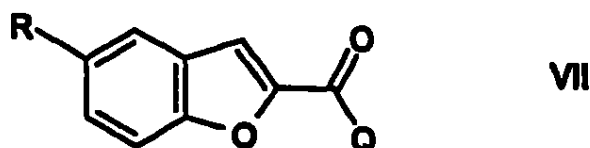
Q is ORⁿ, and

25

Rⁿ is alkyl having 1-6 carbon atoms,

to give a compound of the formula VII

30



In which

R is Cl, Br or I,

and Q is as defined under the formula VI,

(2) the compound of the formula VII is reacted, with transition-metal catalysis, with a compound of the formula VIII

5 4-Y-piperazine VIII

In which

Y is benzyl or another amino-protecting group,

and the ester is cleaved by basic saponification

10 The amino-protecting group can be cleaved off under reaction conditions which are known for the protecting group. The transition-metal-catalysed amination takes place under the reaction conditions known to the person skilled in the art, in particular under the conditions of Example 5 of WO 01/04112

15 The amino-protecting group on the piperazine ring of the compound of the formula IV-A is preferably cleaved off after the reaction with an amine of the formula III to give the compound of the formula IV

20 Free acids of the formula IV (formula IV-A) in which Y is as defined above can likewise be obtained in accordance with the teaching of Examples 1 to 3 of EP 0 738 722, combined with saponification of an ester. The conditions for the ester cleavage or saponification are known and familiar to the person skilled in the art.

25 Compounds of the formula V are commercially available or are known from EP 0 496 222. EP 0 496 222 is hereby incorporated as reference.

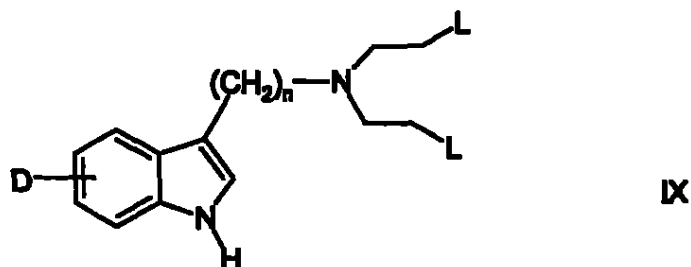
30 In accordance with the teaching of EP 0 496 222, Examples 1 to 3, the indole derivatives of the formula V in which L = OH can be obtained, for example, by reduction of the corresponding carboxylic acid or esters thereof. Treatment with thionyl chloride, hydrogen bromide, phosphorus tribromide or similar halogen compounds gives the corresponding halides of the formula V. The corresponding sulfonyloxy compounds are obtainable

from the primary alcohols of the formula V by reaction with the corresponding sulfonic acid chlorides

Compounds of the formula I can likewise be prepared by reaction of a

5

compound of the formula IX



10

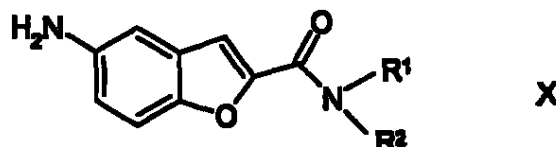
In which

D and n are as defined in Claim 1, and

L is Cl, Br, I or a free or functionally modified OH group,

with a compound of the formula X

15



20

in which R¹ and R² are as defined in Claim 1. The reaction conditions are known from EP 0 496 222, Example 10. It is likewise possible to protect the indole nitrogen by means of an amino-protecting group, as described above, before the reaction with a compound of the formula X, and, when the reaction is complete, to remove the protecting group again under the known reaction conditions for the selected protecting group

25

A resultant base of the formula I can be converted into the associated acid-addition salt using an acid. Suitable acids for this reaction are those which give physiologically acceptable salts. Thus, it is possible to use inorganic acids, for example sulfuric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as orthophosphoric acid, nitric acid or sulfamic acid, furthermore organic acids, specifically aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic monobasic or polybasic

30

- carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, such as formic acid, acetic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, benzoic acid, salicylic acid, 2-phenylpropionic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenemono- and -disulfonic acids and laurylsulfonic acid
- 5
- 10 If desired, the free bases of the formula I can be liberated from their salts by treatment with strong bases, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate, so long as no further acidic groups are present in the molecule. In the cases where the compounds of the formula I have free acid groups, salt formation can likewise
- 15 be achieved by treatment with bases. Suitable bases are alkali metal hydroxides, alkaline earth metal hydroxides or organic bases in the form of primary, secondary or tertiary amines.
- 20 The invention furthermore relates to the medicament active ingredients according to the invention having a 5-HT_{1A} receptor agonistic and 5-HT reuptake inhibiting action for the treatment of depression, anxiety states, panic attacks, obsessive-compulsive disorders, psychiatric illnesses, cerebral infarction, cerebral ischaemia, tension states, side-effects in the treatment of high blood pressure, for the prophylaxis and therapy of cerebral illnesses, acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhoea, premenstrual syndrome, undesired puerperal lactation, pain, sleep disorders,
- 25 narcolepsy, bipolar illnesses, mania, dementia, addiction illnesses, sexual dysfunction, eating disorders, obesity or fibromyalgia.
- 30 The invention furthermore relates to pharmaceutical preparations comprising at least one compound of the formula I and/or one of its physiologically acceptable salts or solvates. The compounds of the formula

It can be converted into a suitable dosage form here together with at least one solid, liquid and/or semi-liquid excipient or assistant and, if desired, in combination with one or more further active ingredients

5 These preparations can be used as medicaments in human or veterinary medicine. Suitable excipients are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (for example oral), parenteral or topical administration and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates, such as lactose or starch, magnesium stearate, talc or Vaseline. Particularly suitable for oral use are tablets, pills, 10 coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, juices or drops, suitable for rectal use are suppositories, suitable for parenteral use are solutions, preferably oil-based or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and suitable for topical use are ointments, 15 creams or powders. The novel compounds may also be lyophilised and the resultant lyophilisates used, for example, for the preparation of injection preparations. The preparations indicated may be sterilised and/or comprise assistants, such as lubricants, preservatives, stabilisers and/or wetting 20 agents, emulsifiers, salts for modifying the osmotic pressure, buffer substances, dyes, flavours and/or a plurality of further active ingredients, for example one or more vitamins.

25 The substances according to the invention are generally administered analogously to commercial preparations (for example citalopram), preferably in doses of between about 0.1 and 500 mg, in particular between 0.2 and 50 mg per dosage unit. The daily dose is preferably between about 0.001 and 10 mg/kg of body weight. The low doses (from about 0.2 to 1 mg per dosage unit; from about 0.001 to 0.005 mg/kg of 30 body weight) are suitable, in particular, for use as migraine agents, for the other indications, doses of between 10 and 50 mg per dosage unit are preferred. However, the specific dose for each particular patient depends

5

10

15

25

30

5 mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated, and the product is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation. The purified compounds are, if desired, freeze-dried.

Mass spectrometry (MS): ESI (electrospray ionisation) (M+H)⁺

Example 1.

10 0.1 ml (0.91 mmol) of 4-methylmorpholine is added to a solution of 200 mg (0.452 mmol) of 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxylic acid, 50.0 mg (0.452 mmol) of 2-aminoacetamide hydrochloride, 87.0 mg (0.452 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and 61.0 mg (0.452 mmol) of hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) in 2 ml of dimethylformamide (DMF), and the
15 mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is added to water, and the precipitate is filtered off, giving N-carbamoylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 499.

20 Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-carbamoylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride.

Example 2.

25 Analogously to Example 1, reaction of 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxylic acid with

morpholine gives

3-{4-[4-[2-(morpholine-4-carbonyl)benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl]butyl}-1H-indole-5-carbonitrile, m.p. 261-263°.

30

piperidine hydrochloride gives

3-(4-{4-[2-(piperidine-1-carbonyl)benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl}butyl)-1H-indole-5-carbonitrile, m p 157-159°,

benzylamine gives

5 N-benzyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 532,

2-methoxyethylamine gives

10 N-(2-methoxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 500, reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(2-methoxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride,

3-methoxypropylamine gives

15 N-(3-methoxypropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide; ESI 514,

allylamine gives

20 N-allyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 482,

cyclohexylamine gives

25 N-cyclohexyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 524,

N¹,N¹-dimethylethane-1,2-diamine gives

N-(2-dimethylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 513,

C-furan-2-ylmethylamine gives

30 N-(furan-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 522,

- cyclopropylamine gives
N-cyclopropyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
furan-2-carboxamide, ESI 482,
- 5
- cyclopentylamine gives
N-cyclopentyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
furan-2-carboxamide, ESI 510,
- 10
- aminoacetonitrile gives
N-cyanomethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
furan-2-carboxamide, ESI 481,
- 15
- 2,2,2-trifluoroethylamine gives
N-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carboxamide, ESI 524,
- 20
- prop-2-ynylamine gives
N-prop-2-ynyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
furan-2-carboxamide, ESI 480,
- 25
- cyclobutylamine gives
N-cyclobutyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-
2-carboxamide, ESI 496, reaction of the free base with 1N HCl solution in
isopropanol gives N-cyclobutyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)-
butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride,
- 30
- phenethylamine gives
N-phenethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-
2-carboxamide, ESI 548,
- 2-morpholin-4-ylethylamine gives

N-(2-morpholin-4-ylethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 555,

2-aminoethanol gives

- 5 N-(2-hydroxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 486, reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(2-hydroxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride,

- 10 3-aminopropanol gives

N-(3-hydroxypropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 500,

N¹,N¹-diethylethane-1,2-diamine gives

- 15 N-(2-diethylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 541,

N¹,N¹-dimethylpropane-1,3-diamine gives

- 20 N-(3-dimethylaminopropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 527,

C-pyridin-3-ylmethanamine gives

- 25 N-(pyridin-3-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 533,

C-pyridin-2-ylmethanamine gives

- 30 N-(pyridin-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 533, reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(pyridin-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride,

C-pyridin-4-ylmethanamine gives

N-(pyridin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, ESI 533, reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(pyridin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride.

5

2-(1H-imidazol-4-yl)ethylamine hydrochloride gives
N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 536.

10

C-thiophen-2-ylmethylamine gives
N-(thiophen-2-ylmethyl)-5-[4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl]-
benzofuran-2-carboxamide, ESI 538.

15

C-(tetrahydrofuran-2-yl)methylamine gives
N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-Indol-3-yl)butyl]-
piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 526.

20

N¹,N¹-dimethylbutane-1,4-diamine gives
N-(4-dimethylaminobutyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, ESI 541.

25

cycloheptylamine gives
N-cycloheptyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
furan-2-carboxamide, ESI 538.

30

3-ethoxypropylamine gives
N-(3-ethoxypropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carboxamide, ESI 528,

N¹-methylethane-1,2-diamine gives
N-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
benzofuran-2-carboxamide, ESI 499, reaction of the free base with 1N HCl

solution in isopropanol gives N-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide trihydrochloride, m p >233°.

- 5 cyclohexylmethylamine gives
 N-cyclohexylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carboxamide, ESI 538 or
- 10 4-methylcyclohexylamine gives
 N-(4-methylcyclohexyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carboxamide, ESI 538

Example 3.

- 15 Analogously to Example 1, reaction of 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]-
 piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxylic acid with

- tert-butyl (2-aminoethyl)carbamate gives
 tert-butyl (2-[[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
 furan-2-yl)methanoyl]amino]ethyl)carbamate, m p 209-210° Removal of
 20 the protecting group gives
 N-(2-aminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
 furan-2-carboxamide
 Salt formation by reaction of the free base with 1N HCl solution in iso-
 propanol gives N-(2-aminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]-
 25 piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide trihydrochloride, m p >144°.

- tert-butyl (2-methylaminoethyl)carbamate gives
 tert-butyl {2-[(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-2-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzo-
 furan-2-carbonyl)methylamino]ethyl}carbamate, and removal of the
 30 protecting group gives
 N-(2-aminoethyl)methyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-
 yl}benzofuran-2-carboxamide

Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(2-aminoethyl)methyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide trihydrochloride, m p 212-213°.

- 5 N¹,N¹-dimethylethane-1,2-diamine gives
N-(2-dimethylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide

Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-(2-dimethylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
10 benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 224-225°.

- N¹,N²-dimethylethane-1,2-diamine gives
N-methyl-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide
Reaction of the free base with
15 1N HCl solution in isopropanol gives
N-methyl-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 230-233°.

- N,N,N'-trimethylethane-1,2-diamine gives
20 N-(2-dimethylaminoethyl)methyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide
Reaction of the free base with
1N HCl solution in isopropanol gives N-(2-dimethylaminoethyl)methyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide,
trihydrochloride, m p 241-242°.

- 25 tert-butyl methyl-(2-methylaminoethyl)carbamate gives
dimethylethyl (2-[[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-yl)methanoyl]amino)ethyl)methylcarbamate,

- 30 N¹,N¹-dimethylpropane-1,3-diamine gives
N-(3-dimethylaminopropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-benzofuran-2-carboxamide
Reaction of the free base with 1N HCl

solution in isopropanol gives N-(3-dimethylaminopropyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 270-275°,

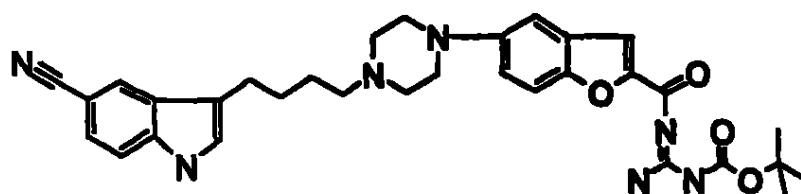
- 5 tert-butyl 4-aminomethylpiperidine-1-carboxylate gives
 tert-butyl 4-([1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]amino)methyl)piperidine-1-carboxylate Reaction with
 1N HCl solution gives
 tert-butyl 4-([1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]amino)methyl)piperidine-1-carboxylate dihydro-
 10 chloride, m p 205°
 Removal of the protecting group gives
 N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}-
 benzofuran-2-carboxamide Reaction of the free base with 1N HCl solution
 15 In isopropanol gives N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p
 224-228°,
- tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate gives
- 20 tert-butyl 4-[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]amino)piperidine-1-carboxylate Reaction with 1N HCl
 solution gives
 tert-butyl 4-[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]amino)piperidine-1-carboxylate, dihydrochloride,
 25 m p 203-205°
 Removal of the protecting group gives
 N-piperidin-4-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide Reaction of the free base with 1N HCl solution in
 isopropanol gives N-piperidin-4-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]-
 30 piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 195°,
- pyridin-4-ylamine gives

- N-pyridin-4-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-pyridin-4-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 220°.
- 5
- pyridin-2-ylamine gives
- N-pyridin-2-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-pyridin-2-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, dihydrochloride, m p 163-170°
- 10 or N-pyridin-2-yl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, trihydrochloride, m p 240-245°.
- pipendin-4-one gives
- 15 3-[4-(4-{2-[1-(4-oxopiperidin-1-yl)methanoyl]benzofuran-5-yl}piperazin-1-yl)butyl]-1H-indole-5-carbonitrile Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives 3-[4-(4-{2-[1-(4-oxopiperidin-1-yl)methanoyl]benzofuran-5-yl}piperazin-1-yl)butyl]-1H-indole-5-carbonitrile, dihydrochloride, m p > 229°;
- 20
- tert-butyl piperazin-1-carboxylate gives
- tert-butyl 4-[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]piperazine-1-carboxylate Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives tert-butyl 4-[1-(5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-yl)methanoyl]piperazine-1-carboxylate, dihydrochloride, m p 190-200° Removal of the protecting group gives
- 25 3-(4-[4-[2-(1-piperazin-1-yl)methanoyl]benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl)butyl)-1H-indole-5-carbonitrile Reaction with HCl solution, as described above,
- 30 gives 3-(4-[4-[2-(1-piperazin-1-yl)methanoyl]benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl)butyl)-1H-indole-5-carbonitrile, trihydrochloride, m.p 215°.

1-methylpiperazine gives

3-(4-(4-[2-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl)-butyl)-1H-indole-5-carbonitrile. Reaction with HCl solution, as described above, gives 3-(4-(4-[2-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)benzofuran-5-yl]piperazin-1-yl)butyl)-1H-indole-5-carbonitrile, dihydrochloride, m p 202-204°

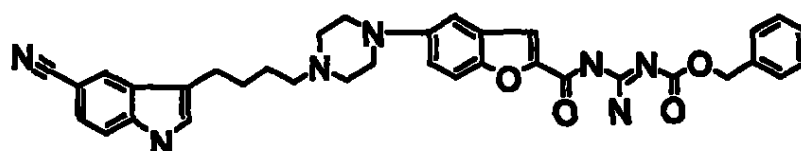
Tert-butoxycarbonylguanidine gives the compound



, which has a

solidification point of 167-168°. Removal of the protecting group gives N-[1-(5-(4-(4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl)benzofuran-2-yl)-methanoyl]guanidine. Reaction with 1N HCl solution in isopropanol gives N-[1-(5-(4-(4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl)benzofuran-2-yl)-methanoyl]guanidine, dihydrochloride

The compound N-[1-(5-(4-(4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl)benzofuran-2-yl)methanoyl]guanidine can also be prepared by removal of the benzyloxycarbonyl group from the compound



, m p >231°

Example 4.

1 A solution of 2.2 g of 5-(4-(4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl)benzofuran-2-carboxylic acid, 1.4 g of 2-chloro-1-ethylpyridinium iodide, 2.5 ml of N-ethyl-diisopropylamine and 0.28 g of cyanamide in 25 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is subjected to conventional work-up, giving N-cyano-5-(4-

[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl]benzofuran-2-carboxamide,
m p 190°C

5 Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives N-carbamoylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide hydrochloride

2 1 7 g of 2-chloro-1-methylpyridinium chloride are added to a suspension of 2 8 g of 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxylic acid in 58 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and the mixture is
10 heated at 50° for 2 hours 1 15 g of O-(tert-butyldimethylsilyl)hydroxylamine are then added, and 4 ml of Hünig base are added dropwise The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and subjected to conventional work-up, giving N-hydroxy-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide, m p 198-199°

15 3 A solution of 1 0 g of 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxylic acid and 1 ml of hydrazinium hydroxide in 10 ml of ethanol is stirred at the boiling point for 18 hours The reaction mixture is subjected to conventional work-up, giving 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carbohydrazide
20

Reaction of the free base with 1N HCl solution in isopropanol gives 5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carbohydrazide, dihydrochloride, m p >215°

25 The examples below relate to pharmaceutical preparations

Example A: Injection vials

A solution of 100 g of an active ingredient of the formula I and 5 g of disodium hydrogenphosphate in 3 l of bidistilled water is adjusted to pH 6.5
30 using 2N hydrochloric acid, sterile filtered, transferred into injection vials,

lyophilised and sealed under sterile conditions. Each injection vial contains 5 mg of active ingredient.

Example B: Suppositories

5 A mixture of 20 g of an active ingredient of the formula I is melted with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active ingredient.

Example C: Solution

10 A solution is prepared from 1 g of an active ingredient of the formula I, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of bidistilled water. The pH is adjusted to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilised by irradiation. This solution can be used in the form of eye drops.

15

Example D: Ointment

500 mg of an active ingredient of the formula I are mixed with 99.5 g of Vaseline under aseptic conditions.

20

Example E: Tablets

A mixture of 1 kg of active ingredient of the formula I, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is pressed to give tablets in a conventional manner in such a way that each tablet contains 10 mg of active ingredient.

25

Example F: Coated tablets

Tablets are pressed analogously to Example E and subsequently coated in a conventional manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and dye.

30

Example G. Capsules

2 kg of active ingredient of the formula I are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

5

Example H. Ampoules

A solution of 1 kg of active ingredient of the formula I in 60 l of bidistilled water is transferred into ampoules, lyophilised under aseptic conditions and sealed under sterile conditions. Each ampoule contains 10 mg of active ingredient.

10

15

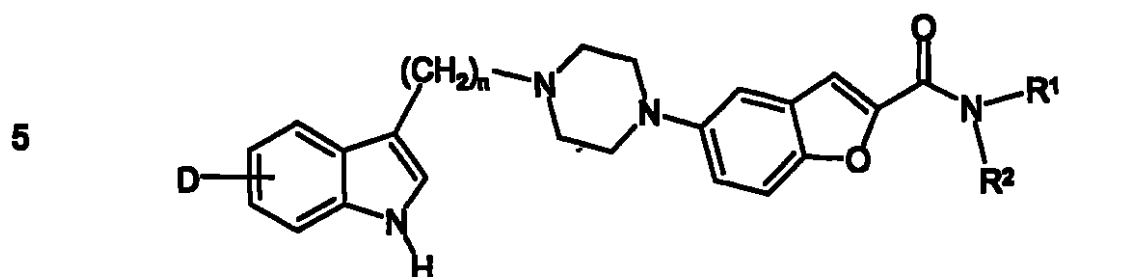
20

25

30

Patent Claims

1 Compounds of the formula I



In which

- 10
- D is H, OH, OA, CN, Hal, COR³ or CH₂R³,
- R¹ is amino, hydroxyl, cyano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, or unbranched or branched alkyl having from 1 to 10 carbon atoms, with the proviso that at least one CH₂ group in the alkyl group has been replaced by an O or S atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A or SO₂NR⁴,
- 15
- R² is H, A or R¹, with the proviso that, if R¹ is amino, hydroxyl or cyano, R² is H, or
- 20
- NR¹R² together is a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring, in which, in addition, 1 or 2 N and/or 1 or 2 S and/or 1 or 2 O atoms and/or one S(O)_m group, which may be substituted by A, Hal, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, OR⁴, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴ and/or carbonyl oxygen, may be present,
- 25
- 30
- R³ is OH, OA or N(R⁴)₂,
- R⁴ is H or A,

- A** is unbranched or branched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, in which at least one CH₂ group may be replaced by an O or S atom or by a CH=CH group, or at least one H atom may be replaced by F,
- 5 Ar** is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ or S(O)_mA,
- 10 Het** is a saturated, unsaturated or aromatic monocyclic or bicyclic heterocyclic radical having from 5 to 10 ring members, in which from 1 to 4 N and/or from 1 to 4 S and/or from 1 to 4 O atoms may be present, and the heterocyclic radical may be monosubstituted,
- 15** disubstituted or trisubstituted by Hal, A, -[C(R⁴)₂]_o-Ar, -[C(R⁴)₂]_o-cycloalkyl, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ or S(O)_mA and/or carbonyl oxygen,
- Hal** is F, Cl, Br or I,
- 20 n** is 2, 3, 4 or 5,
- m** is 1 or 2,
- o** is 0, 1, 2, 3 or 4,
- and their physiologically acceptable salts and solvates
- 25 2** Compounds of the formula I according to Claim 1, in which D is CN
- 3** Compounds of the formula I according to Claim 1 or 2, in which n is 4
- 30 4** Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 4, in which R¹ is Het, unsubstituted or A-substituted cycloalkyl having from 3 to 7 carbon atoms, or unbranched alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, with the proviso that at least one CH₂ group in the alkyl

group has been replaced by an O atom, by a CH=CH group or by a C=C group, or with the proviso that at least one hydrogen atom in the alkyl group has been replaced by Hal, OH, Ar, Het, cycloalkyl having from 3 to 10 carbon atoms, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN or $CON(R^4)_2$

5

- 5 Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 3, in which NR^1R^2 together form a three- to 7-membered saturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted by carbonyl oxygen, A or $COOR^4$, where 1 O atom may additionally be present.

10

- 6 Compounds of the formula I according to Claim 1

a) N-(2-methoxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

b) N-carbamoylmethyl-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

15

c) N-(2-hydroxyethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

d) N-(pyridin-2-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

20

e) N-(pyridin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

f) N-(2-methylaminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

g) N-(2-aminoethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

25

h) N-(2-aminoethylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

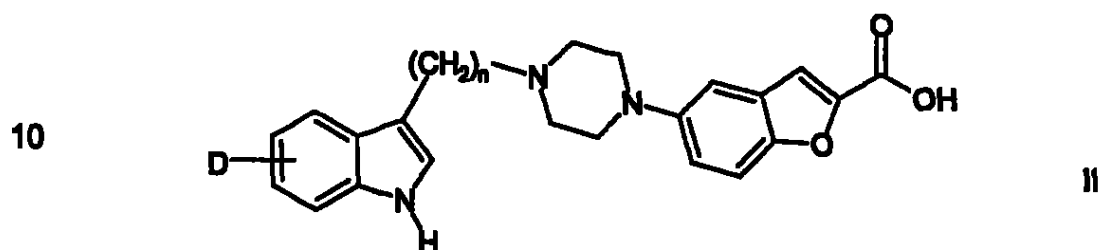
i) N-(2-methylaminoethylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide,

30

j) N-(piperidin-4-ylmethyl)-5-{4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl}benzofuran-2-carboxamide or

k) N-pipendin-4-yl-5-[4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]piperazin-1-yl]-benzofuran-2-carboxamide,
and their physiologically acceptable salts and solvates

- 5 7 Process for the preparation of compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5, characterised in that
- a) a compound of the formula II



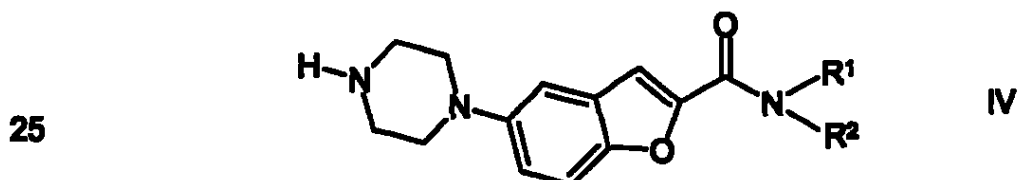
In which D and n are as defined in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula III



or a salt of a compound of the formula III, in which R¹ and R² are as defined in Claim 1,

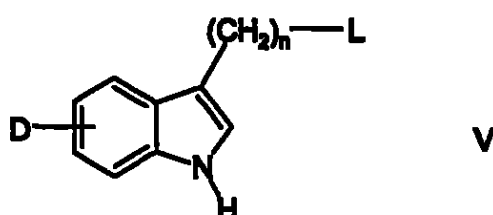
20 or

b) a compound of the formula IV



In which R¹ and R² are as defined in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula V

30



5 in which L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group, and D and n are as defined in Claim 1,
or
c) if desired one of the radicals D, R¹ and/or R² is converted into
10 another radical D, R¹ and/or R² by, for example, cleaving an OA group to form an OH group and/or converting a CHO group into a CN group, and/or
a resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid

15 8 Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 6 and their physiologically acceptable salts and solvates as medicament active ingredients

20 9 Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 6 and their physiologically acceptable salts or solvates as agonists of the 5-HT_{1A} receptor and selective 5-HT reuptake inhibitors

25 10 Medicament active ingredient according to Claim 8 for the treatment of depression, anxiety states, panic attacks, obsessive-compulsive disorders, psychiatric illnesses, cerebral infarction, cerebral ischaemia, tension states, side-effects in the treatment of high blood pressure, for the prophylaxis and therapy of cerebral illnesses, acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhoea, premenstrual syndrome, undesired puerperal lactation, pain, sleep disorders,
30 narcolepsy, bipolar illnesses, mania, dementia, addiction illnesses, sexual dysfunction, eating disorders, obesity or fibromyalgia

- 11 **Pharmaceutical preparation, characterised by a content of at least one compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 6 or one of its physiologically acceptable salts or solvates**
- 5
- 12 **Use of compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 6 and/or their physiologically acceptable salts or solvates for the preparation of a medicament**
- 10 13 **Use of compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 6 and/or of their physiologically acceptable salts and solvates for the preparation of a medicament having a 5-HT_{1A} receptor antagonistic and 5-HT reuptake inhibiting action**
- 15 14 **Use according to Claim 12 or 13 for the preparation of a medicament for the treatment of depression, anxiety states, panic attacks, obsessive-compulsive disorders, psychiatric illnesses, cerebral infarction, cerebral ischaemia, tension states, side-effects in the treatment of high blood pressure, for the prophylaxis and therapy of cerebral illnesses, acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhoea, premenstrual syndrome, undesired puerperal lactation, pain, sleep disorders, narcolepsy, bipolar illnesses, mania, dementia, addiction illnesses, sexual dysfunction, eating disorders, obesity or fibromyalgia**
- 20
- 25

35

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 0 2 0 9 3
International Application No.
27 FEB 2002 (27.02.02)
International Filing Date
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 101A160-ksgs

Box No. I TITLE OF INVENTION Substituted benzofuran-2-carboxamides	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telephone No. 0 61 51/72-21 04 Facsimile No. 0 61 51/72 71 91 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DORSCH, Dieter Königsberger Strasse 17A 64372 Ober-Ramstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☐ agent ☒ common representative	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telephone No. 0 61 51/72-21 04 Facsimile No. 0 61 51/72 71 91 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

BÖTTCHER, Henning
Striftstrasse 12
64287 Darmstadt
DE

This person is.

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DE

State (that is, country) of residence

DE

This person is applicant for the purposes of

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

VAN AMSTERDAM, Christoph
Scheppallee 47
64295 Darmstadt
DE

This person is.

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DE

State (that is, country) of residence

DE

This person is applicant for the purposes of

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

RAUTENBERG, Wilfried
Magdeburger Strasse 13
64354 Reinheim
DE

This person is.

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

BARTOSZYK, Gerd
Kreuzstrasse 57
64331 Welterstadt
DE

This person is.

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality

DE

State (that is, country) of residence

DE

This person is applicant for the purposes of

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a).

Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent GH Ghana, GM Gambia KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi MZ Mozambique SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ **EA** Eurasian Patent AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP** European Patent AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA** OAPI Patent BF Burkina Faso BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MG Madagascar | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | |
| ☒ EE Estonia | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☐
☐
☐
☐
☐
☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request*

1 *If in any of the Boxes the space is insufficient to furnish all the information in such case, write "Continuation of Box No. [indicate the number of the Box]" and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular*

- (i) *If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available, in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is country) of residence if no State of residence is indicated below*
- (ii) *If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be) indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant*
- (iii) *If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be) indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor*
- (iv) *If in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV there are further agents in such case write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV*
- (v) *If in Box No. V the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition, or "certificate of addition, or if in Box No. V the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation in-part" in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI) the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application*
- (vi) *If in Box No. VI there are more than three earlier applications whose priority is claimed in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI*
- (vii) *If in Box No. VI the earlier application is an ARIPO application, in such case, write "Continuation of Box No. VI" specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.*

2 *If with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded*

3 *If the applicant claims in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below*

Box No IX Signature of Applicant or Agent

Dieter Dorsch
Dieter Dorsch

Henning Böttcher
Henning Böttcher

Christoph van Amsterdam
Christoph van Amsterdam

Wilfried Rautenberg
Wilfried Rautenberg

Gerd Bartoszyk
Gerd Bartoszyk

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed.

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is.		
		national application, country	regional application,* regional Office	international application receiving Office
item (1) 14 March 2001 (14 03 2001)	101 12 151 2	DE		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii))

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used)

ISA /

Request to use results of earlier search, reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority).

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)

Number of
declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

Thus international application contains.	Thus international application is accompanied by the following items (a) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form	1 ☒ fee calculation sheet	
request (including declaration sheets) 6	2 ☐ original separate power of attorney	
description (excluding sequence listing part) 37	3 ☐ original general power of attorney	
claims 6	4 ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any	
abstract 1	5 ☐ statement explaining lack of signatures	
drawings	6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s).	
Sub-total number of sheets 50	7 ☐ translation of international application into (language)	
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (b) below)	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
Total number of sheets 50	9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column)	10 ☒ other (specify) Form 1031	
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Merck Patent GmbH
 IV IV

Eleman *Benz*

Dr Elemann Dr Benz

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received. ☐ not received.
1 Date of actual receipt of the purported international application.	27 FEB 2002 (27.02.02)	
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application.		
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)		
5 International Searching Authority (if two or more are competent). ISA /	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 101A160-ks ga	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 02093	International filing date (day/month/year) 27/02/2002	Priority date (day/month/year) 14/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D405/12		
Applicant MERCK PATENT GMBH et al		

1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.	
3 This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 26/09/2002	Date of completion of this report 03/01/2003
Name and mailing address of the IPRA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0 Tx. 523656 epmu d Fax. (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 02/02093

I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 101A160-ksgs	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable item 6 below	
International application No PCT/EP 02/ 02093	International filing date (day/month/year) 27/02/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/03/2001
Applicant MERCK PATENT GMBH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing

☐ contained in the international application in written form

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority in written form

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2 ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3 ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4 With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDES DERIVATIVES

5 With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report submit comments to this Authority.

6 The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure

☐ because this figure better characterizes the invention

☒ None of the figures.

2/4

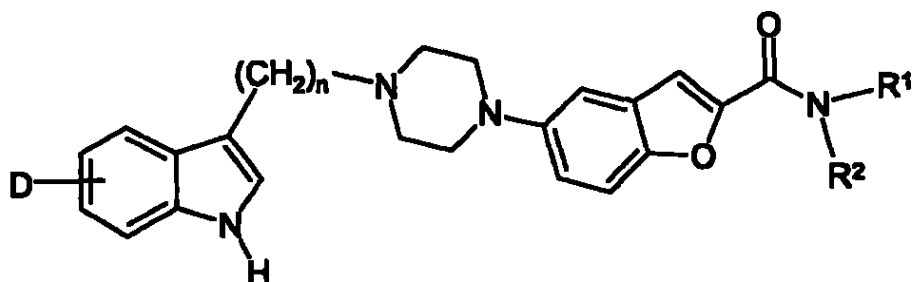
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/495		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 532 241 A (BOETTCHER HENNING ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) cited in the application claim 1, examples 7,9	1-14
X	WO 00 72832 A (AMSTERDAM CHRISTOPH VAN ,BOETTCHER HENNING (DE), MERCK PATENT GMBH) 7 December 2000 (2000-12-07) claim 1	1-14
A	WO 99 03855 A (BOETTCHER HENNING ,MERCK PATENT GMBH (DE), BARTOSZYK GERD (DE), GR) 28 January 1999 (1999-01-28) claim 1	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E⁺ earlier document but published on or after the international filing date L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P⁺ document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X⁺ document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y⁺ document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. A⁺ document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 June 2002		Date of mailing of the international search report 28/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

25

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5532241	A	02-07-1996	DE	4333254 A1	06-04-1995
			AT	153663 T	15-06-1997
			AU	679774 B2	10-07-1997
			AU	7424494 A	13-04-1995
			BR	1100891 A3	06-06-2000
			CA	2133152 A1	31-03-1995
			CN	1106811 A , B	16-08-1995
			CZ	9402370 A3	12-04-1995
			DE	59402902 D1	03-07-1997
			DK	648767 T3	22-12-1997
			EP	0648767 A1	19-04-1995
			ES	2105454 T3	16-10-1997
			GR	3024551 T3	31-12-1997
			HU	71833 A2	28-02-1996
			JP	7149762 A	13-06-1995
			NO	943616 A	31-03-1995
			PL	305216 A1	03-04-1995
			RU	2132848 C1	10-07-1999
			SK	118494 A3	10-05-1995
			ZA	9407622 A	16-05-1995
WO 0072832	A	07-12-2000	AU	5066300 A	18-12-2000
			BR	0010948 A	23-04-2002
			CZ	20014226 A3	13-03-2002
			WO	0072832 A2	07-12-2000
			EP	1185272 A2	13-03-2002
			NO	20015746 A	26-11-2001
			TR	200103361 T2	21-05-2002
WO 9903855	A	28-01-1999	DE	19730989 A1	21-01-1999
			AU	731332 B2	29-03-2001
			AU	8730298 A	10-02-1999
			BR	9810607 A	11-07-2000
			CN	1264379 T	23-08-2000
			WO	9903855 A1	28-01-1999
			EP	0998474 A1	10-05-2000
			HU	0002718 A2	28-10-2001
			JP	2001510193 T	31-07-2001
			NO	20000216 A	17-01-2000
			PL	338075 A1	25-09-2000
			SK	352000 A3	12-06-2000
			TW	425398 B	11-03-2001
			US	6251908 B1	26-06-2001
			ZA	9806390 A	24-05-1999

Amidas de ácido benzofuran-2-carboxílico sustituidas

La invención se refiere a amidas de ácido benzofuran-2-carboxílico sustituidas de la fórmula I



5

donde

D es H, OH, OA, CN, Hal, COR³ o CH₂R³,

R¹ es amino, hidroxil, ciano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het, cicloalquilo insustituido o sustituido por A con 3 a 10 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, con la condición, que al menos un grupo CH₂ del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O- o S-, por grupos CH=CH o por grupos C≡C o con la condición, que al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A o SO₂NR⁴,

15

R² es H, A o R¹, con la condición que cuando R¹ significa amino, hidroxil o ciano, R² es H o

20

NR¹R² juntos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a

7 miembros, donde adicionalmente pueden estar presentes
 1 o 2 átomos de N- y/o 1 o 2 átomos de S- y/o 1 o 2
 átomos de O- y/o un grupo $S(O)_n$, el que puede estar
 sustituido por A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos
 5 de carbono, OR^4 , $N(R^4)_2$, CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 y/o
 oxycarbonilo,

R^3 es OH, OA o $N(R^4)_2$,

R^4 es H o A

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de
 10 carbono, donde por lo menos un grupo CH_2 puede estar
 sustituido por un átomo de O o S, o por un grupo $CH=CH$,
 o al menos un átomo de H puede estar sustituido por F,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono- o
 polisustituido por Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$,
 15 $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4 o
 $S(O)_nA$

Het es un radical heterocíclico mono- o bicíclico con 5 a
 10 miembros, saturado, insaturado o aromático, donde
 pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N- y/o 1 a 4
 20 átomos de S- y/o 1 a 4 átomos de O- y el radical
 heterocíclico puede estar mono-, di- o trisustituido
 por Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n$ -cicloalquilo, OR^4 ,
 $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$,
 NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4 o $S(O)_nA$ y/o oxycarbonilo,

25 Hal es F, Cl, Br o I,

VB

n es 2, 3, 4 o 5,

m es 1 o 2,

o es 1, 2, 3 o 4,

y sus sales y solvatos aptas para uso fisiológico

5 A partir de la US 5,532,241 se conocen compuestos parecidos

El objeto de la invención es encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que puedan ser utilizados para la fabricación de
10 medicamentos

Se comprobó que los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos de uso fisiológico poseen, además de buena compatibilidad, propiedades farmacológicas muy valiosas, ya que poseen efecto sobre el sistema nervioso central

15 Los compuestos sorpresivamente presentan al mismo tiempo una afinidad selectiva con los receptores 5-HT_{1A} y una acción inhibidora selectiva de la reabsorción (reuptake) de 5-HT. Son, especialmente, una combinación de agonistas-5-HT_{1A} e inhibidores selectivos de la reabsorción de 5-HT
20 (SSRI)

Los compuestos de la fórmula I inhiben el enlace de ligandos de serotonina tritiados en receptores hipocampales (Cossery et al, European J Pharmacol 1987, 140, 143-155). Además aparecen modificaciones de la acumulación de DOPA en
25 el cuerpo estriado y de la acumulación de 5-HTP en N raphe

(Seyfried et al , European J Pharmacol 1989, 160, 31-41)

De allí que los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico sean sustancias activas apropiadas para medicamentos antihipertónicos

5 Igualmente son apropiados para la prevención y el tratamiento de consecuencias de infartos cerebrales (apoplexia cerebri), como apoplejía e isquemias cerebrales

Para la comprobación in-vitro de la inhibición de la reabsorción de 5-HT se usa la inhibición de la absorción sinaceptablesómica (Wong et al , Neuropsychopharmacology

10 1993, pag 22-33) Esta propiedad se analiza ex vivo en el tejido cerebral de ratones según un método de Waldmeier (European J Pharmacol 1977, 46, 387-92)

El efecto agonista de 5-HT_{1A} se comprueba in vitro por

15 ejemplo, por medio del ensayo de fijación de 5-HT_{1A}(serotonina) de Matzen et al , J Med Chem 2000, 43, 1149-57, especialmente en la página 1156, con referencia a Eur J Pharmacol , 1987, 140, 143-155

El agonismo de las sustancias en el receptor 5-HT_{1A}

20 también puede ser analizado con el ensayo de GTPgammaS de Newman-Tancredi et al (Eur J Pharmacol 1996, 307, 107-11) Este ensayo se lleva a cabo en membranas de células que expresan receptores 5-HT_{1A} en su membrana En estas membranas celulares, la fijación de un agonista de receptor

25 5-HT_{1A} en el receptor acoplado con G-proteína produce un

cambio de GDP por GTP en la subunidad alfa de la G-proteína. Después se produce una disociación de la G-proteína para dar las subunidades alfa, beta y gama. Mientras GTP es hidrolizado, el derivado de GTP, [³⁵S]GTPgammaS, que no es hidrolizable y está marcado radioactivamente, produce un complejo prácticamente irreversible con la subunidad alfa. Por lo tanto, la cantidad de [³⁵S]GTPgammaS fijado en la membrana celular puede usarse como indicador de la activación del receptor. Después de la incubación, la preparación que contiene los receptores se separa del medio de incubación por medio de una filtración rápida y se determina la radioactividad fijada.

Para la comprobación in-vivo de la inhibición de la reabsorción de 5-HT también puede usarse la microdiálisis descripta por DiChiara (Trends in Pharmacol Sci, 1990, 11, 116-121). A través de una sonda implantada en el cerebro de ratas se hace pasar solución fisiológica. Al pasar por el cerebro, la solución absorbe neurotransmisores del cerebro y a continuación se la analiza. El contenido de 5-HT de la solución, después de la perfusión, es así proporcional al del tejido cerebral y aumenta después de la administración de una sustancia con 5-HT que tiene propiedades inhibitorias de la reabsorción (Gardier et al, Fundam Clin Pharmacol, 1996, 10, 16-27).

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos

u

aceptables para uso fisiológico pueden ser usados como sustancias activas de medicamentos ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos y/o neurolépticos debido a su particular efectividad como agonistas del receptor 5-HT_{1A}
5 combinados con inhibidores selectivos de la reabsorción de 5-HT

Pueden usarse especialmente para el tratamiento de depresiones, incluyendo subtipos de depresiones severas y
ciclotímicas, de estados de angustia, incluyendo los
10 subtipos, ataques de pánico con o sin agorafobia, agorafobia, trastornos obsesivos o trastornos compulsivos de la personalidad (obsessive compulsive disorders [OCD]/obsessive compulsive spectrum disorders [OCSD]),
trastornos específicos de angustia, trastornos de angustia
15 social, trastornos agudos por esfuerzo, trastornos postraumáticos por esfuerzo o trastornos de angustia generalizados, de enfermedades psiquiátricas, psicosis, esquizofrenia, psicosis esquizoafectivas o ciclotimias, de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de aprendizaje,
20 trastornos de memoria causadas por la edad, de infartos cerebrales como apoplejía cerebral o isquemia cerebral, de estados de ansiedad, de efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión sanguínea, para la prevención y el tratamiento de enfermedades cerebrales como migraña, de la
25 acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome

,

premenstrual o lactancia puerperal no deseada, del dolor, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia, enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, anorexia, trastornos de la alimentación, obesidad
5 o fibromialgia

Se entiende por "dolor" todos los tipos de dolor, especialmente estados dolorosos crónicos, como neuropatía diabética, dolor condicionado por nervios, dolores nerviosos centrales y físicos, dolores viscerales y cancerosos, dolores
10 provocados por inflamaciones, dolores post-operativos, dolores de espalda crónicos, ciática, dolores de cuello y nuca, dolores de cabeza provocados por tensión, dolores de cabeza por cluster, dolores de cabeza diarios crónicos, neuralgias por herpes, neuralgia post-herpes, neuralgias
15 faciales y orales, síndromes dolorosos de músculos y facias, dolores erráticos, dolores en muñones de amputación, paraplegias, dolores dentales, dolores resistentes a los opioides, dolores posoperatorios, también aquellos posteriores a operaciones del corazón y mastectomías,
20 dolores de contracciones y parto, dolores posparto, dolores posapoplejía, dolores provocados por angina, dolores del tracto urogenital, también dolores en la pelvis, inflamaciones de la vejiga y orquialgia, dolores relacionados con el síndrome premenstrual, dolores de
25 quemaduras, lesiones provocadas por productos químicos y

quemaduras solares y dolores relacionados con lesiones óseas

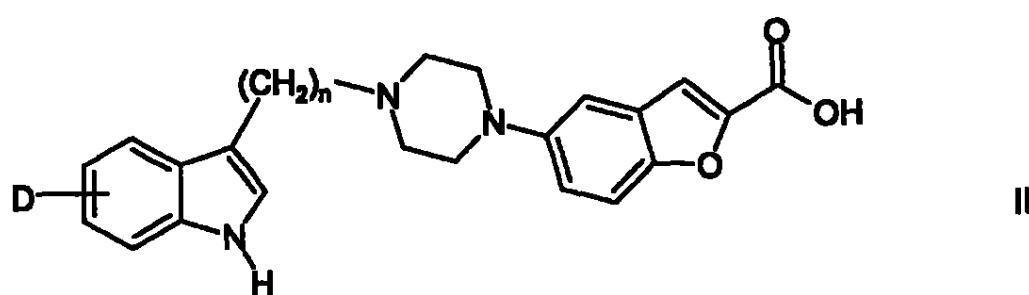
Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos también son apropiados como productos intermedios para la
5 obtención de otras sustancias activas para medicamentos

El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición ácida de uso fisiológico También son objeto de la invención los solvatos, p ej hidratos o alcoholatos de estos compuestos

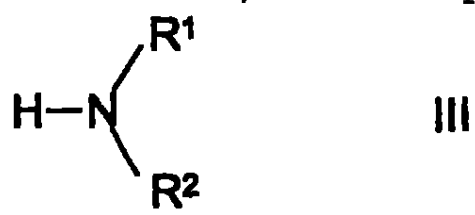
10 Se entienden por solvatos de los compuestos de la fórmula I, las acumulaciones de moléculas de solventes inertes en los compuestos de la fórmula I, que se f rman debido a su fuerza de atracción mutua Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos de los compuestos de adición con
15 alcoholes, como p ej metanol o etanol

El objeto de la invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos de acuerdo con la reivindicación 1 y un método para obtener compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, caracterizado porque se
20 hace reaccionar

- a) un compuesto de la fórmula II

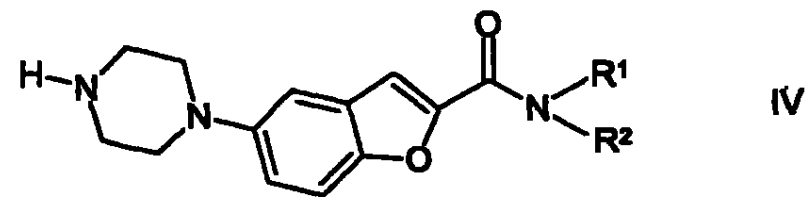


donde D y n tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III

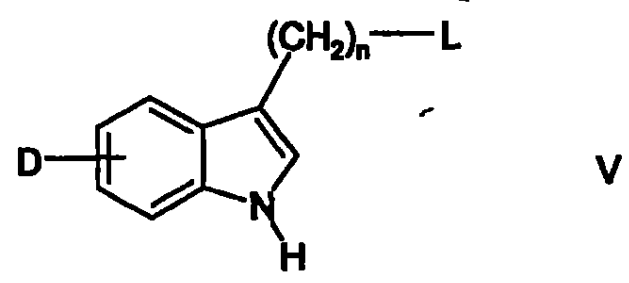


5 o una sal de un compuesto de la fórmula III, donde R¹ y R² tienen los significados mencionados en la reivindicación 1,
o

b) un compuesto de la fórmula IV



10 donde R¹ y R² tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V



donde L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo,

derivado funcionalmente, y D y n tienen los significados mencionados en la reivindicación 1,

o

c) se transforma opcionalmente uno de los radicales D, R¹ y/o R² en otro radical D, R¹ y/o R², desdoblando por ejemplo un grupo OA con formación de un grupo OH y/o transformando un grupo CHO en un grupo CN

y/o se convierte una base de la fórmula I obtenida tratándola con un ácido en una de sus sales

10 El objeto de la invención también son los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y sus sales y solvatos de uso fisiológico como sustancias activas para medicamentos

También son objeto de la invención los compuestos de la 15 fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales y solvatos de uso fisiológico como agonistas de receptores 5-HT_{1A} e inhibidores selectivos de la reabsorción de 5-HT

Para todos los radicales que aparecen varias veces, como p ej A o Hal, sus significados son independientes 20 entre sí

El radical A es alquilo lineal o ramificado y tiene 1 a 6, preferentemente 1, 2, 3 o 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono Por lo tanto, alquilo es especialmente p ej metilo, también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec- 25 butilo o ter-butilo, también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbuti-

lo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, donde
 5 es posible que un grupo CH_2 sea sustituido por un átomo de O- o S- o por un grupo $\text{CH}=\text{CH}$ o al menos un átomo de H pueda estar sustituido por F

Por lo tanto, el radical A es además, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo,
 10 metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, metilsulfanilpropilo, etilsulfanilmetilo, etilsulfaniletilo, etilsulfanilpropilo, alilo, propenilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-3-enilo,
 15 pent-4-enilo o hex-3-enilo

A es preferentemente metilo o ter-butilo, muy preferentemente metilo

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono- o polisustituido por Hal, A, OR^4 , $\text{N}(\text{R}^4)_2$, NO_2 , CN, COOR^4 ,
 20 $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, NR^4COR^4 , $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 , SO_2NR^4 o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, donde A tiene uno de los significados indicados más arriba y R^4 y m tiene uno de los significados que se mencionan más adelante

Ar es preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo, especialmente fenilo insustituido o sustituido, o-, m- o p-

tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-,
m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o
p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o
p-nitrofenilo, o-, m- o -p(trifluorometoxi)-fenilo, o-, m- o
5 p-cianfenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-
etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo,
o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(difluorometoxi)-fenilo,
o-, m- o p-(fluorometoxi)-fenilo, también se prefieren 2,3-,
2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-,
10 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-
, 3,4- o 3,5- dibromofenilo, 2-cloro-3-metilo-, 2-cloro-4-
metilo-, 2-cloro-5-metilo-, 2-cloro-6-metilo-, 2-metil-3-
cloro-, 2-metil-4-cloro-, 2-metil-5-cloro-, 2-metil-6-cloro-
, 3-cloro-4-metilo-, 3-cloro-5-metilo- o 3-metil-4-cloro-
15 fenilo, 2-bromo-3-metilo-, 2-bromo-4-metilo-, 2-bromo-5-
metilo-, 2-bromo-6-metilo-, 2-metil-3-bromo-, 2-metil-4-
bromo-, 2-metil-5-bromo-, 2-metil-6-bromo-, 3-bromo-4-
metilo-, 3-bromo-5-metilo- o 3-metil-4-bromofenilo, 2,4- o
2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-
20 cloro-fenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-
triclorofenilo, 2,4,6-tri-ter-butilfenilo, también se
prefieren 2-nitro-4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-di-
(trifluorometil)-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-hidroxí-3,5-
diclorofenilo, 2-fluoro-5- o 4-fluoro-3-(trifluorometil)-
25 fenilo, 4-cloro-2- o 4-cloro-3-(trifluorometil)-, 2-cloro-4-

--

o 2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo, 4-bromo-2- o 4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo, p-yodofenilo, 2-nitro-4-metoxifenilo, 2,5-dimetoxi-4-nitrofenilo, 2-metil-5-nitrofenilo, 2,4-dimetil-3-nitrofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3,5-dimetilfenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,4-dicloro-5-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo o 2,4,6-triisopropilfenilo Con particular preferencia Ar es fenilo

10 Cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono insustituido o sustituido por A es preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctil Cicloalquilo es igualmente terpeno, preferentemente p-mentano, mentol, pineno, bornano
15 o alcanfor mono- o bicclico, donde se considera incluida cualquier forma estereoisómera conocida o adamantilo El alcanfor es tanto alcanfor-L como también alcanfor-D Se prefiere particularmente cicloalquilo, ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexilo, cicloheptilo y 4-
20 metilciclohexilo

Hal es flúor, cloro, bromo o iodo, especialmente cloro o bromo

En los compuestos de la fórmula I, Hal es con particular preferencia flúor

25 Het es un radical heterocíclico, saturado, insaturado o

aromático mono-o bicíclico con 5 a 10 miembros en el anillo, donde pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N- y/o 1 a 4 átomos de S- y/o 1 a 4 átomos de O- y el radical heterocíclico puede estar mono-, di- o trisustituido por

5 Hal, A,

-[C(R⁴)₂]₀-Ar, -[C(R⁴)₂]₀-cicloalquilo, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴ o S(O)_mA y/o oxicarbonilo, donde A y cicloalquilo tiene uno de los significados mencionados anteriormente y R⁴, m y o uno

10 de los significados que se mencionan más adelante

Het es preferentemente 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolil, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-

15 piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo sustituido o insustituido, también son preferidos 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -4 o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo,

20 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopiranoilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopiranoilo, 3- o 4-piridazinoilo, pirazinoilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-1H-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-

25 o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-,

4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4- o 5-benzotiadiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o totalmente hidrogenados Por lo tanto, Het también puede

10 significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-,

15 -2- o -3-pirrolilo, tetrahidro-1-, -2- o 4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1-2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-pirídilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-oder -6-pirídilo,

20 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-pirídilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-azepanilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo,

25 1-, 2- o 3- piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -

--

4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -
2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolinilo

Con particular preferencia Het es furan-2-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo,
5 piridin-2-ilo, tiofen-2-ilo, imidazol-5-ilo insustituido

Het es también preferentemente piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, ter-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo o piperidin-4-ilo

D es H, OH, OA, CN, Hal, COR³ o CH₂R³, donde R³ tiene uno de los significados mencionados a continuación D, F o
10 CN es preferentemente CN

R¹ es amino, hidroxil, ciano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono insustituido o sustituido por A o alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, con la condición, que por lo menos un
15 grupo CH₂ del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O- o S, por grupos CH=CH o por grupos C=C o con la condición que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, N(R⁴)₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴,
20 NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A o SO₂NR⁴, donde A, Ar, Hal, Het y cicloalquilo tienen uno de los significados mencionados anteriormente y R⁴ tiene uno de los significados que se mencionan a continuación

R¹ es preferentemente Het, cicloalquilo con 3 a 7
25 átomos de carbono insustituido o sustituido por A o alquilo

lineal con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición, que por lo menos un grupo CH_2 del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O-, por un grupo $\text{CH}=\text{CH}$ o por un grupo $\text{C}\equiv\text{C}$ o con la condición que por lo menos un átomo de hidrógeno del

5 grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, $\text{N}(\text{R}^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN o $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, donde A, Ar, Hal, Het y cicloalquilo tienen uno de los significados mencionados más arriba y R^4 tiene uno de los significados que se mencionan más adelante

10 R^1 es con particular preferencia, alilo, bencilo, feniletilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, aminocarbonilmetilo, 2-aminometilo, 2-dimetilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilaminoetilo, cianmetilo, 2,2,2-

15 trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, prop-2-inilo, 2-(ter-butoxicarbonil-metilamin)-etilo, 2-ter-butoxicarbonilamin-etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentil, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metil-ciclohexilo, ciclohexil-metilo, furan-2-il-metilo, 2-morfoli-4-il-etilo,

20 piridin-3-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, 2-imidazol-5-iletilo, tiofen-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, piperidin-4-il-metilo, piperidin-4-ilo, ter-butoxicarbonil-piperidin-4-il-metilo, ter-butoxicarbonil-piperidin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, amino, ciano

25 o hidroxil

R^1 es con particular preferencia 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, piperidin-4-il-metilo o piperidin-4-ilo

R^2 es H, A o R^1 , donde A y R^1 tienen uno de los significados mencionados anteriormente Con particular
5 preferencia, R^2 es H o metilo

NR^1R^2 juntos significa un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, donde adicionalmente pueden estar presentes 1 o 2 átomos de N- y/o 1 o 2 átomos de S- y/o 1 o 2 átomos de O- y/o un grupo $S(O)_m$ que puede estar sustituido
10 por A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, OR^4 , $N(R^4)_2$, CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 y/o oxicarbonilo, donde A, Hal, cicloalquilo y R^4 tienen uno de los significados mencionados anteriormente y m tiene uno de los significados mencionados a continuación

15 NR^1R^2 es preferentemente 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahydro-1-, -2- o 4-imidazolilo, tetrahydro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-azepanilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo,
20 hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 4-ter-butoxicarbonil-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo o 4-oxopiperazin-1-ilo NR^1R^2 es con particular preferencia, piperidin-1-ilo y morfolin-1-ilo

R^3 es OH, OA o $N(R^4)_2$, donde A tiene uno de los
25 significados descriptos más arriba y R^4 tiene uno de los

significados mencionados a continuación

R^4 es H o A, donde A tiene uno de los significados indicados más arriba

n es 2, 3, 4 o 5, con particular preferencia 4,

5 m es 1 o 2

o es 0, 1, 2, 3 o 4

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales por lo menos uno de los mencionados radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse por medio de las siguientes fórmulas parciales Ia a Ih, que responden a la fórmula I y donde los radicales que no se describen con mayor detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde sin embargo

en Ia D es CN,

en Ib n es 4,

en Ic D es CN y

n es 4,

20 en Id R^1 es amino, hidroxil, ciano, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, Het, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono insustituído o sustituido por A o alquilo lineal con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición que por lo menos un grupo CH_2- del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de

25

O-, por un grupo CH=CH- o por un grupo C=C- o con la condición que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, N(R⁴)₂, NR⁴COOR⁴, CN o CON(R⁴)₂

5

En Ie D es CN y

n es 4,

R¹ es Het, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido por A o alquilo lineal con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición que por lo menos un grupo CH₂- del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O-, por un grupo CH=CH- o por un grupo C=C- o con la condición que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, N(R⁴)₂, NR⁴COOR⁴, CN o CON(R⁴)₂

10

15

20 En If NR¹R² juntos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, insustituido o sustituido por oxicarbonilo, A o COOR⁴, donde adicionalmente pueden estar presentes 1 o 2 átomos de O,

25 En Ig D es CN,

n es 4 y-

NR^1R^2 juntos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, insustituido o sustituido por oxicarbonilo, A o $COOR^4$, donde adicionalmente pueden estar presentes 1 o 2 átomos de O,

5

En Ih D es CN,

n es 4,

R^2 es H o A y

10

R^1 es cicloalquilo insustituido o sustituido por A con 3 a 7 átomos de carbono o alquilo lineal con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición que por lo menos un grupo CH_2 del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O-, por un grupo $CH=CH-$ o por un grupo $C\equiv C$ o con la condición que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN o $CON(R^4)_2$,

15

20

o

NR^1R^2 juntos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, insustituido o sustituido por oxicarbonilo, A o $COOR^4$, donde adicionalmente pueden estar presentes 1

25

o 2 átomos de O

El objeto de la invención son especialmente los siguientes compuestos

- 5 a) (2-metoxi-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- b) carbamoylmetil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofura-2-carboxílico
- 10 c) (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- d) (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- 15 e) (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, o
- f) (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, y sus sales y solvatos
- 20

Muy especialmente se prefieren los compuestos

- f) (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 25

- g) (2-amino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- h) (2-amino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- i) metil(2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 10 j) (piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico o
- k) piperidin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 15 y sus sales y solvatos

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se preparan por métodos conocidos por sí, tal como se describe en la literatura (p ej en los trabajos clásicos como por ejemplo Houben-

20 Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc, New York,)), es decir en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. También se pueden usar en este caso variantes que son

25 conocidas por sí, pero que no se mencionan en mayor detalle

en la presente

Si se desea, las sustancias iniciales también se pueden preparar *in situ*, de modo tal que no aisladas de la mezcla de reacción, sino que se hacen reaccionar inmediatamente
5 para dar los compuestos de la fórmula I. Por otra parte, es posible llevar a cabo la reacción en etapas

En los compuestos de la fórmula V y VI el radical L es preferentemente Cl o Br, sin embargo, también puede ser I, OH o también preferentemente un grupo OH reactivo derivado
10 funcionalmente, especialmente alquilsulfoniloxy con 1-6 átomos de carbono (p ej metansulfoniloxy) o arilsulfoniloxy con 6-10 átomos de carbono (p ej bencenosulfoniloxy, p-toluenosulfoniloxy, 1- o 2-naftalensulfoniloxy) o también triclorometoxy, alcoxy, como
15 p ej metoxy, etoxy, propoxy o butoxy, además, también fenoxi

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III

20 Las sustancias iniciales de la fórmula II son conocidas, en general, los compuestos de la fórmula II que no son conocidos, pueden ser obtenidos fácilmente en forma análoga a los compuestos conocidos, especialmente según lo descrito en los ejemplos 1 a 10 de la US 5,532,241. Por eso, la US
25 5,532,241 se incorpora a la presente a modo de referencia

Las aminas de la fórmula III se pueden obtener en el comercio o pueden prepararse fácilmente en forma análoga a las aminas conocidas

La reacción de los compuestos II y III se conduce por
5 métodos de acilación de aminas que son conocidos en la literatura [Houben-Weyl, 1 c , tomo 15/11, página 1 a 806 (1974)] Sin embargo, también es posible hacer reaccionar los compuestos en la presencia de un solvente indiferente. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen hidrocarburos,
10 tales como benceno, tolueno o xileno, cetonas, tales como acetona o butanona, alcoholes, tal como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, éteres, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas, tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona, nitrilos, tales como acetonitrilo, si se
15 desea también mezclas de estos solventes entre sí o mezclas con agua. La adición de un agente de unión a ácido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, carbonato o bicarbonato o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o metales alcalino-térreos,
20 preferentemente de potasio, sodio o calcio, o la adición de una base orgánica, tal como trietilamina, dimetilaniлина, piridina, 4-dimetilamino-piridina, quinolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) puede ser
25 beneficioso. La temperatura de reacción es de entre

aproximadamente -10° y 150° , normalmente entre 0° y 130° , preferentemente entre 0° y 30° , según las condiciones de reacción usadas

El tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y
5 varios días

En lugar del ácido carboxílico de la fórmula II también pueden usarse derivados de este ácido, preferentemente el ácido carboxílico pre-activado, o un correspondiente halogenuro de ácido carboxílico, un anhídrido simétrico o
10 mezclado o un éster activo del ácido de la fórmula II Tales radicales destinados a activar el grupo carboxi en las reacciones de acilación características se describen en la literatura (p ej en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag,
15 Stuttgart)

Los ésteres activados se forman convenientemente in situ, p ej agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida

La reacción de acople, es decir la acilación tiene éxito preferentemente en presencia de una sustancia de
20 deshidratación, p ej una carbodiimida como diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC) o diisopropilcarbodiimida (DIC), también p ej anhídrido de ácido propanfosfínico (véase Angew Chem 1980, 92, 129),
25 difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxycarbonil-1,2-

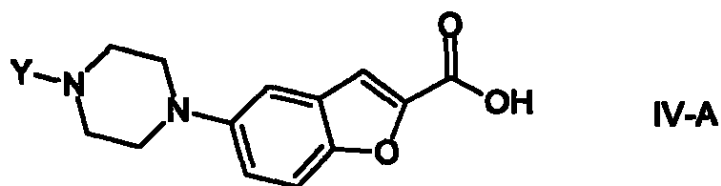
72

dihidroquinolina

Además se pueden preparar compuestos de la fórmula I, haciendo reaccionar amins de la fórmula IV con un componente de la fórmula V Rigen las condiciones de
5 reacción de la acilación de amins que se ha descripto anteriormente

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse, p ej , por reacción del ácido libre del compuesto de la fórmula IV (compuestos de la fórmula IV-A), que puede
10 obtenerse p ej , según la revelación de la EP 0 738 722 o de la WO 01/04112, con una amina de la fórmula III en las condiciones de reacción mencionadas más arriba Por ello la EP 0 738 722 se incorpora a la presente a modo de referencia

15 Los ácidos libres de la fórmula IV (fórmula IV-A)



donde

Y es H, bencilo u otro grupo protector amino,

y/o sus sales pueden obtenerse con la siguiente reacción

20 (1) 3-R-6-hidroxi-benzaldehído,

donde R es Cl, Br o I,

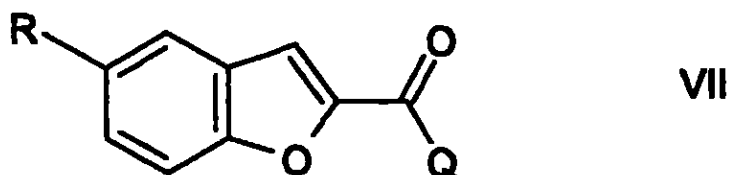
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VI



donde L es Cl, Br, I o un grupo libre o derivado funcionalmente OH,

Q es OR" y,

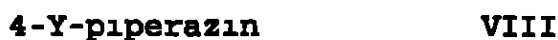
- 5 R'' es alquilo con 1-6 átomos de carbono para dar un compuesto de la fórmula VII



donde

R es Cl, Br o I, y

- 10 Q tiene los significados mencionados en la fórmula VI
(2) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula VII con catalizador de metal de transición con un compuesto de la fórmula VIII



- 15 donde

Y es bencilo u otro grupo protector amino y se separa el éster por saponificación básica

- El grupo protector amino puede ser separado en las condiciones de reacción conocidas para los grupos protectores La aminación catalizada con metales de transición se lleva a cabo en las condiciones de reacción
- 20

74

--

conocidas por el técnico, especialmente en las condiciones del ejemplo 5 de la WO 01/04112

Preferentemente el grupo protector amino del anillo piperazina del compuesto de la fórmula IV-A se separa 5 después de la reacción con una amina de la fórmula III para obtener el compuesto de la fórmula IV

Los ácidos libres de la fórmula IV (fórmula IV-A), donde Y tiene uno de los significados indicados más arriba, también pueden ser separados de acuerdo con la revelación de 10 los ejemplos 1 a 3 de la EP 0 738 722, en forma combinada con la saponificación de un éster. Las condiciones para la separación o saponificación del éster son conocidos y corrientes para el técnico

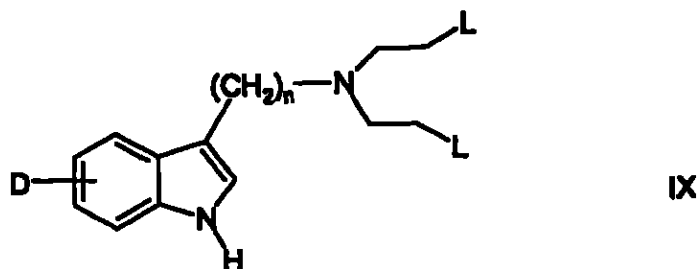
Los compuestos de la fórmula V se pueden obtener en el 15 comercio o se conocen de la EP 0 496 222. Por eso, la EP 0 496 222 se incorpora a la presente a modo de referencia

Según la revelación de la EP 0 496 222, ejemplos 1 a 3, los derivados de indol de la fórmula V, con L = OH pueden obtenerse p ej por reducción del correspondiente ácido 20 carboxílico o sus ésteres. Un tratamiento con cloruro de tionilo, ácido bromhídrico, tribromuro de fósforo o compuestos halogenados similares da los respectivos halogenuros de la fórmula V

Los respectivos compuestos sulfoniloxi pueden obtenerse 25 a partir de los alcoholes primarios de la fórmula V, por

reacción con los correspondientes cloruros de ácido sulfónico

Los compuestos de la fórmula I también pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula IX



5

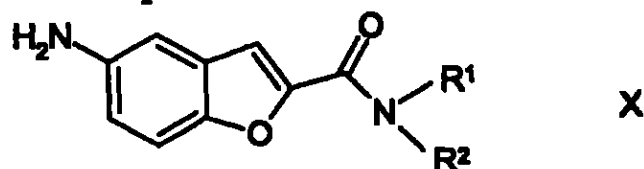
donde

D y n tienen uno de los significados mencionados en la reivindicación 1 y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o derivado funcionalmente,

10

con un compuesto de la fórmula X



donde R¹ y R² tienen uno de los significados mencionados en la reivindicación 1 Las condiciones de reacción se conocen a partir de la EP 0 496 222, ejemplo 10 También es posible proteger el nitrógeno-indol antes de la reacción con un compuesto de la fórmula X por medio de un grupo protector amino, como se ha descrito más arriba y volver a separar el grupo protector después de cumplida la reacción, en las condiciones de reacción conocidas para el grupo protector

15

20

elegido

Una base de la fórmula I obtenida se puede convertir en la sal de adición ácida asociada. Para esta reacción los ácidos particularmente útiles son aquellos que dan sales
5 aceptables para uso fisiológico. Por consiguiente se pueden utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácidos hidrohálicos como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como por ejemplo ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfámico, además ácidos
10 orgánicos, en particular alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono- o polibásicos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido
15 succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido
20 etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalen mono- y -disulfónico, y ácido laurilsulfúrico.

Las bases libres de la fórmula I, si se desea, se pueden liberar de sus sales por tratamiento con bases
25 fuertes, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,

carbonato de sodio o carbonato de potasio, siempre que la molécula no contenga otros grupos ácidos. En el caso de compuestos de la fórmula I que tienen grupos ácidos libres, la formación de sales se puede lograr en forma similar por
5 tratamiento con bases. Las bases adecuadas son hidróxidos de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino-térreo o bases orgánicas en la forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

También son objeto de la invención las sustancias
10 activas para medicamentos de la invención con efecto agonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor de la reabsorción de 5-HT para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos, enfermedades psiquiátricas, infartos cerebrales, isquemia
15 cerebral, estados de ansiedad, de efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión sanguínea, para la prevención y el tratamiento de enfermedades cerebrales, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual, lactancia puerperal no deseada, dolor, trastornos del sueño,
20 narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia, enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, trastornos de la alimentación, obesidad ó fibromialgia.

También son objeto de la invención preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los
25 compuestos de la fórmula I y/o una de sus sales o solvatos.

de uso fisiológico Para ello, los compuestos de la fórmula I se pueden convertir en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y si se desea, en combinación con uno o más
5 ingredientes activos adicionales

Estas preparaciones se pueden utilizar como medicamentos en medicina humana o veterinaria Los excipientes posibles son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para administración enteral (por ejemplo
10 oral) o parenteral o aplicación tópica y que no reaccionan con los compuestos novedosos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos como por ejemplo lactosa o almidón, estearato
15 de magnesio, talco o vaselina En particular, para administración oral se utilizan, tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas, se utilizan supositorios para administración rectal, se utilizan soluciones, preferentemente soluciones
20 oleosas o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes, para administración parenteral, y para administración tópica se utilizan ungüentos, cremas o polvos y también como rociadores nasales Los compuestos novedosos se pueden también liofilizar, y el liofilizado obtenido se
25 utiliza, por ejemplo, para la preparación de preparaciones

inyectables Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener excipientes como por ejemplo lubricantes, conservantes, agentes estabilizadores o humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, sustancias estabilizadoras del pH, colorantes, aromatizantes y/o uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas

En general, las sustancias de acuerdo con la invención son administradas en forma análoga a las preparaciones existentes (p ej Citalopram), preferentemente en dosis de entre aproximadamente 0,1 y 500 mg, en particular entre particularmente entre 0,02 y 50 mg por unidad de dosis La dosis diaria es preferentemente de entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal Las dosis pequeñas (aprox 0,2 a 1 mg por unidad de dosis) de aprox 0,001 a 0,005 mg/kg de peso corporal se usan especialmente para tratar la migraña Para las demás indicaciones se prefieren dosis de entre 10 y 50 mg por unidad de dosis La dosis específica para cada paciente depende, de muy diversos factores tales como, por ejemplo, de la eficacia del compuesto particular empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo y ruta de administración, y de la tasa de eliminación, la combinación de medicamentos y la severidad de la enfermedad particular con la que la terapia está relacionada Se prefiere la administración oral

La invención se relaciona además con el uso de los compuestos de acuerdo con la invención y/o de sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico, para la preparación de un medicamento, en particular un medicamento
5 que tiene una acción antagonista del receptor de 5-HT_{1A} e inhibidora de la reabsorción de 5-HT

El objeto de la invención es también el uso de los compuestos de la invención y/o sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico para la preparación de un
10 medicamento con efecto antagonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor de la reabsorción de 5-HT, para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos enfermedades psiquiátricas, infartos cerebrales, isquemia cerebral, estados de ansiedad, de
15 efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión sanguínea, para la prevención y el tratamiento de enfermedades cerebrales, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual, lactancia puerperal no deseada, dolor, trastornos del sueño,
20 narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia, enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, trastornos de la alimentación, obesidad o fibromialgia

Aún sin mayores explicaciones se parte de la base que un técnico en la materia podrá aprovechar en la mayor medida
25 la descripción que antecede De allí que las formas de

realización preferidas deben considerarse solamente como revelaciones descriptivas y de ninguna manera limitativas

En toda la memoria descriptiva, las temperaturas se dan en °C En los siguientes ejemplos, "elaboración 5 convencional" significa que se retira, si es necesario, el solvente, se agrega agua si fuera necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a entre 2 y 10, según la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se 10 seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización Los compuestos purificados pueden secarse por congelación

Espectrometría de masa (MS)

15 ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺

Ejemplo 1

Una solución de 200 mg (0,452 mmol) ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, 50,0 mg (0,452 mmol) hidrocloreto de 2-aminacetamida, 87,0 mg (0,452 mmol) hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y 61,0 mg (0,452 mmol) hidrato de hidróxibenzotriazol (HOBT) en 2 ml dimetiloformamida (DMF) se mezcla con 0,1 ml (0,91 mmol) 4-metilmorfolina y se agita 18 horas a temperatura ambiente 20 La mezcla de reacción se vierte sobre agua y el precipitado

se retira por filtración

Se obtiene carbamoylmetilamida ácido de 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 499

- 5 Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloreto de carbamoylmetilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

Ejemplo 2

- 10 En forma análoga al ejemplo 1 se obtiene a partir de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

con morfolina

- 3-(4-{4-[2-(morfolin-4-carbonil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo, P f 261-263°, 15

con hidrocloreto de piperidina

3-(4-{4-[2-(piperidin-1-carbonil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo, P f 157-159°, 20

con bencilamina

- bencilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 532, 25

con 2-metoxi-etilamina

(2-metoxi-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 500,

- por reacción de la base libre con solución HCl 1N en

- isopropanol se obtiene hidrocloruro de (2-metoxietil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- con 3-metoxi-propilamina
- 5 (3-metoxi-propil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 514,
- con alilamina
- alilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 482,
- 10 con ciclohexilamina
- ciclohexilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico ESI 524,
- con N',N'-dimetil-etan-1,2-diamina
- 15 (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 513,
- con C-furan-2-il-metilamina
- (furan-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 522,
- 20 con ciclopropilamina
- ciclopropilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 482,
- 25 con ciclopentilamina

- ciclopentilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico-, ESI 510,
con amin-acetonitrilo
- cianometilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-
5 butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 481,
con 2,2,2-trifluor-etilamina
(2,2,2-trifluor-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
ESI 524,
- 10 con prop-2-inilamina
prop-2-inilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 480,
con ciclobutilamina
ciclobutilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-
15 butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 496,
por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloruro de ciclobutilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 20 con fenetilamina
fenetilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 546,
con 2-morfolin-4-il-etilamina
(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
25

ESI 555,

con 2-aminetanol

(2-hidroxietil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 486,
5 por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloruro de (2-hidroxietil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,

con 3-aminopropanol

10 (3-hidroxipropil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 500,

con N¹,N¹-dietiletan-1,2-diamina

(2-dietilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
15 ESI 541,

con N¹,N¹-dimetil-propan-1,3-diamina

(3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
20 ESI 527,

con C-piridin-3-il-metilamina

(piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
ESI 533,

25 con C-piridin-2-il-metilamina

(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 533, por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloruro de (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,

con C-piridin-4-il-metilamina

(piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 533, por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloruro de (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,

con hidrocloruro de 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina

5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida, ESI 536,

con C-tiofen-2-il-metilamina

(tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 538,

con C-(tetrahydro-furan-2-il)-metilamina

(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 526,

con N¹,N¹-dimetil-butan-1,4-diamina

(4-dimetilamino-butil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 541,

5 con cicloheptilamina

cicloheptilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 538,

con 3-etoxi-propilamina

(3-etoxi-propil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 528,

con N¹-metil-etan-1,2-diamina

(2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 499, por reacción de la base libre con solución HCl 1N
15 en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílicod, P f >233°

con ciclohexilmetilamina

ciclohexilmetil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 538

o con 4-metil-ciclohexilamina

(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, ESI 538

25 Ejemplo 3

En forma análoga al ejemplo 1 se obtienen a partir de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,

con éster terbutílico de ácido (2-amino-etil)-carbámico,

5 ter-butiléster de ácido (2-{[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino}-etil)-carbámico, P f 209-210°

Después de la separación del grupo protector se obtiene

(2-amino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,

Después de la formación de la sal por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (2-amino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f >144°, 15

Con ter-butiléster de ácido (2-metilamino-etil)-carbámico,

ter-butiléster de ácido {2-[(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-2-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carbonil)-metil-amino]-etil}-carbámico y después de separar el grupo protector

20 se obtiene (2-amino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico. Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (2-amino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 212- 25

213°,

Con N¹,N¹-dimetil-etan-1,2-diamina

(2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

5 Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 224-225°,

Con N¹,N¹-dimetil-etan-1,2-diamina

10 metil-(2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de metil-(2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 230-233°,

Con N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina

(2-dimetilamino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico

20 Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (2-dimetilamino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 241-242°,

Con ter-butiléster de ácido metil-(2-metilamino-etil)-

25 carbámico,

dimetil-etiléster de ácido (2-{[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino}-etil)-metil-carbámico

Con N¹,N¹-dimetil-propan-1,3-diamina

5 (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
 Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (3-dimetilamino-propil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 270-275°,

Con ter-butyléster de ácido 4-aminometil-piperidín-1-carboxílico,

15 ter-butyléster de ácido 4-([1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino)-metil)-piperidín-1-carboxílico

Por reacción con solución HCl 1N obtiene

20 Dihidrocloruro de ter-butyléster del ácido 4-([1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino)-metil)-piperidín-1-carboxílico, P f 205°

Después de separar el grupo protector se obtiene

25 (piperidín-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en

isopropanol se obtiene trihidrocloruro de (piperidin-4-il-metil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 224-228°,

Con ter-butiléster de ácido 4-amino-piperidin-1-
5 carboxílico

ter-butiléster de ácido 4-{[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

Por reacción con solución HCl 1N se obtiene

10 Éster ter-butílico de ácido 4-{[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-amino}-piperidin-1-carboxílico, P f 203-205° Después de separar el grupo protector se obtiene piperidin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico Por reacción de la base libre
15 con solución de HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de piperidin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 195°,

20 Con piridin-4-ilamina

piridin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene trihidrocloruro de piridin-4-ilamida de ácido 5-{4-
25 [4-(5-cian -1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-

2-carboxílico, P f 220°,

Con piridin-2-ilamina

piridin-2-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-
butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico Por
5 reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol
se obtiene dihidrocloruro de piridin-2-ilamida de ácido 5-
{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzo-
furan-2-carboxílico, P f 163-170° o trihidrocloruro de
piridin-2-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-
10 butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 240-
245°,

Con piperidín-4-ona

3-[4-(4-{2-[1-(4-oxo-piperidín-1-il)-metanoil]-benzofuran-5-
il}-piperazin-1-il)-butil]-1H-indol-5-carbonitrilo Por
15 reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol
se obtiene dihidrocloruro de 3-[4-(4-{2-[1-(4-oxo-piperidín-
1-il)-metanoil]-benzofuran-5-il}-piperazin-1-il)-butil]-1H-
indol-5-carbonitrilo, P f > 229°,

Con éster ter-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico

20 Éster ter-butílico de ácido 4-[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-
3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-
piperazin-1-carboxílico Por reacción de la base libre con
solución HCl 1N en isopropanol se obtiene dihidrocloruro de
éster ter-butílico de ácido 4-[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-
25 3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-

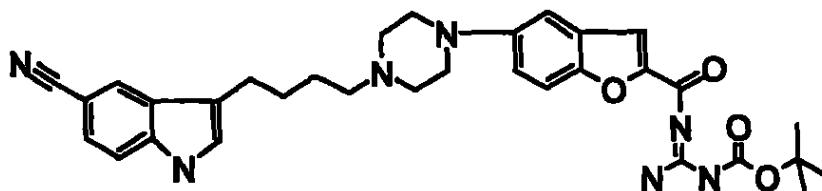
piperazine-1-carboxílico, P f 190-200°

Después de separar el grupo protector se obtiene 3-(4-{4-[2-(1-piperazin-1-il-metanoil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo. Por reacción con
5 solución de HCl, como se ha descripto más arriba, se obtiene tetrahidrocloruro de 3-(4-{4-[2-(1-piperazin-1-il-metanoil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo, P f 215°,

Con 1-metilpiperazina

10 3-(4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo. Por reacción con solución HCl, como se ha descripto más arriba, se obtiene dihidrocloruro de 3-(4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-benzofuran-5-il]-piperazin-1-il}-butil)-1H-indol-
15 5-carbonitrilo, P f 202-204°

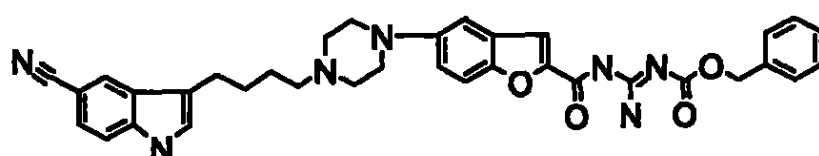
Con ter-butoxicarbonil-guanidina, el compuesto



que tiene un punto de fusión de 167-168°. Después de separar el grupo protector se obtiene N-[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-
20 guanidina. Por reacción con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene dihidrocloruro de N-[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-guanidina.

dol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-guanidina

El compuesto N-[1-(5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-il)-metanoil]-guanidina
5 también se puede obtener por separación del grupo benciloxicarbonil a partir del compuesto



P f >231°

Ejemplo 4

1 Una solución de 2,2 g ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
10 1,4 g ioduro de 2-cloro-1-etilpiridinio, 2,5 ml N-etildisopropilamina y 0,28 g cianamida en 25 ml 1-metil-2-pirrolidona se agita 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se elabora convencionalmente y se obtiene cianamida
15 de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 190°C

Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene hidrocloruro de carbamoil-metilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
20

2 A una suspensión de 2,8 g de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico en 58 ml 1-metil-2-pirrolidona se agregan 1,7 g

cloruro de 2-cloro-1-metilpiridinio y se calienta 2 horas a 50°. Luego se agregan 1,15 g O-(ter-butildimetilsilil)hidroxilamina y por gotas, 4 ml de base de Hünig. La mezcla de reacción se agita 18 horas a temperatura ambiente y se elabora convencionalmente. Se obtiene hidroxiamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f 198-199°.

3 Una solución de 1,0 g ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, 1 ml hidróxido de hidrazina en 10 ml etanol se agita 18 horas a temperatura de ebullición. La mezcla de reacción se somete a elaboración convencional y se obtiene hidrazida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico. Por reacción de la base libre con solución HCl 1N en isopropanol se obtiene dihidrocloruro de hidrazida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, P f >215°.

Los siguientes ejemplos corresponden a preparaciones farmacéuticas.

20 Ejemplo A: Frascos-ampolla para inyección

Una solución de 100 g de un compuesto activo de la fórmula I y 5 g de fosfato ácido disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada con ácido clorhídrico 2N, se filtra en forma estéril, se envasa en frascos-ampolla para inyecciones, se liofiliza en condiciones estériles y los

frascos se sellan en condiciones estériles Cada frasco-
ampolla contiene 5 mg de ingrediente activo

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de compuesto activo de la
5 fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca
de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar Cada
supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo
10 de la fórmula I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g cloruro de benzalconio en 940 ml de agua
bidestilada Se ajusta el pH a 6,8, se completa hasta 1 l y
se esteriliza por radiación Esta solución puede ser
aplicada en forma de gotas oftálmicas

15 **Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un compuesto activo de la fórmula
I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas

Ejemplo E: Tabletas

Para obtener tabletas se prensa de la manera
20 convencional una mezcla de 1 kg del ingrediente activo de la
fórmula I, 1,4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2
kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, de manera que
cada tableta contenga 10 mg de ingrediente activo

Ejemplo F: Grageas recubiertas

25 En forma análoga al ejemplo E se prensan tabletas que

luego se recubren con una capa de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante en la forma habitual

Ejemplo G: Cápsulas

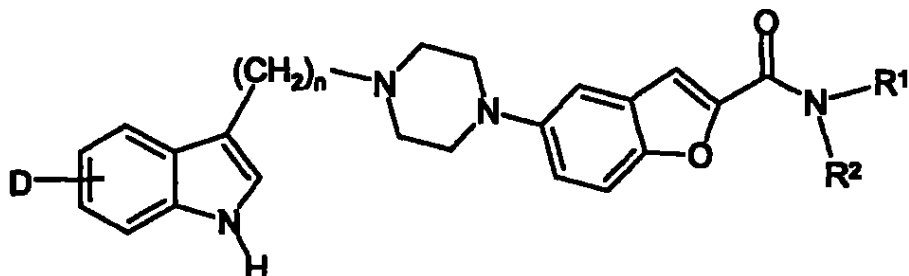
Se llenan cápsulas de gelatina dura con 2 kg de
5 compuesto activo de la Fórmula I de manera habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de compuesto activo

Ejemplo H. Ampollas

Una solución de 1 kg de compuesto activo de la fórmula
I en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones
10 estériles y se llenan las ampollas, se liofilizan en condiciones estériles y se cierran en condiciones estériles
Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de la fórmula I



donde

- 5 D es H, OH, OA, CN Hal, COR³ o CH₂R³,
R¹ es amino, hidroxil, ciano, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, Het,
 cicloalquilo insustituido o sustituido por A con 3 a 10
 átomos de carbono o alquilo lineal o ramificado con 1 a
 10 átomos de carbono, con la condición, que al menos un
 grupo CH₂ del grupo alquilo esté sustituido por un
 átomo de O- o S-, por grupos CH=CH o por grupos C=C o
 con la condición, que al menos un átomo de hidrógeno
 del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH, Ar, Het,
 cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, N(R⁴)₂, CN,
 15 COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴COOR⁴, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A
 SO₂NR⁴,
 R² es H, A o R¹, con la condición que cuando R¹ significa
 amino, hidroxil o ciano, R² es H o
NR¹R² juntos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a
 20 7 miembros, donde adicionalmente pueden estar presentes
 1 o 2 átomos de N- y/o 1 ó 2 átomos de S- y/o 1 ó 2

átomos de O- y/o un grupo $S(O)_n$, el que puede estar sustituido por A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, OR^4 , $N(R^4)_2$, CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 y/o oxicarbonilo,

5 R^3 es OH, OA o $N(R^4)_2$,

R^4 es H o A

A es alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, donde por lo menos un grupo CH_2 puede estar sustituido por un átomo de O o S, o por un grupo $CH=CH$,

10 o al menos un átomo de H puede estar sustituido por F,

Ar es fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono- o polisustituido por Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COR^4 , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4 o $S(O)_nA$

15 **Het** es un radical heterocíclico mono- o bicíclico con 5 a 10 miembros, saturado, insaturado o aromático, donde pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N- y/o 1 a 4 átomos de S- y/o 1 a 4 átomos de O- y el radical heterocíclico puede estar mono-, di- o trisustituido

20 por Hal, A, $-[C(R^4)_2]_o-Ar$, $-[C(R^4)_2]_o$ -cicloalquilo, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4 o $S(O)_nA$ y/o oxicarbonilo,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 2, 3, 4 o 5,

25 m es 1 o 2,

»»

o es 1, 2, 3 o 4,

y sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico

2 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde D es CN

5 3 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde n es 4

4 Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 es Het, cicloalquilo insustituído o sustituido por A con 3 a 7 átomos de carbono
10 o alquilo lineal con 1 a 6 átomos de carbono, con la condición que por lo menos un grupo CH_2 del grupo alquilo esté sustituido por un átomo de O-, por un grupo $CH=CH$ o por un grupo $C=C$ o con la condición, que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo esté sustituido por Hal, OH,
15 Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, $N(R^4)_2$, NR^4COOR^4 , CN o $CON(R^4)_2$

5 Compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, donde NR^1R^2 juntos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros,
20 insustituído o sustituido por oxicarbonilo, A o $COOR^4$, donde adicionalmente puede estar presente 1 átomo de O

6 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1

a) (2-metoxi-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxí-
25

- lico,
- b) carbamoylmetil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofura-2-carboxílico,
- 5 c) (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- d) (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico
- 10 e) (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, o
- 15 f) (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- g) (2-amino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 20 h) (2-amino-etil)-metil-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- i) (2-metilamino-etil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico,
- 25

f=1

(g-h)

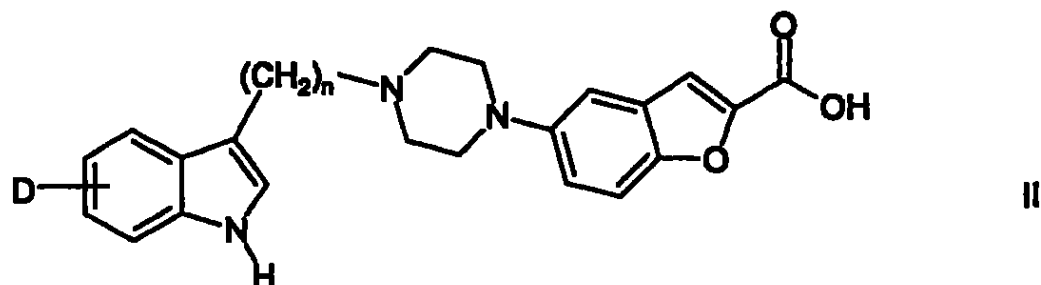
31

j) (piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico, o

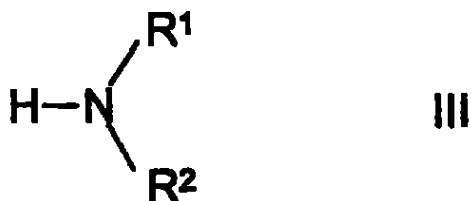
k) piperidin-4-ilamida de ácido 5-{4-[4-(5-ciano-1H-indol-3-il)-butil]-piperazin-1-il}-benzofuran-2-carboxílico o
5 y sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico

7 Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO PORQUE, se hace
10 reaccionar

a) un compuesto de la fórmula II



donde D y n tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III

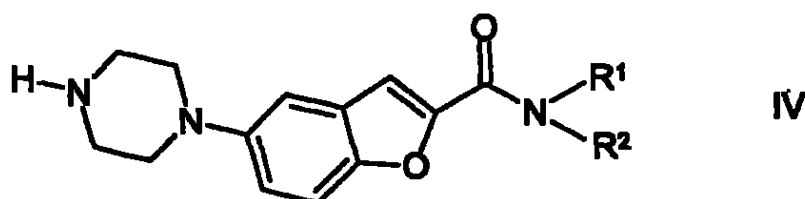


15

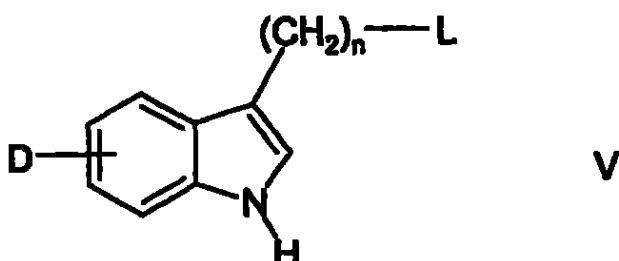
o una sal de un compuesto de la fórmula III, donde R¹ y R² tienen los significados mencionados en la reivindicación 1,
o

b) un compuesto de la fórmula IV

20



donde R^1 y R^2 tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V



5 donde L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o reactivo, derivado funcionalmente, y D y n tienen los significados mencionados en la reivindicación 1,

o

c) se transforma opcionalmente uno de los radicales D, R^1
 10 y/o R^2 en otro radical D, R^1 y/o R^2 , desdoblado por ejemplo un grupo OA con formación de un grupo OH y/o transformando un grupo CHO en un grupo CN

y/o se convierte una base de la fórmula I obtenida tratándola con un ácido en una de sus sales

15 8 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, así como sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico que se usan como sustancias activas de medicamentos

9 Compuestos de la fórmula I según una o varias de

las reivindicaciones 1 a 6 y sus sales y solvatos aceptables para uso fisiológico que se usan como agonistas del receptor 5-HT_{1A} e inhibidores selectivos de la reabsorción de 5-HT

10 10 Sustancias activas para medicamentos de acuerdo
5 con la reivindicación 8 para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos enfermedades psiquiátricas, infartos cerebrales, isquemia cerebral, estados de ansiedad, de efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión sanguínea, para la prevención
10 y el tratamiento de enfermedades cerebrales, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual, lactancia puerperal no deseada, dolor, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia, enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, trastornos de
15 la alimentación, obesidad o fibromialgia

11 Preparaciones farmacéuticas CARACTERIZADAS PORQUE contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 ó una de sus sales o solvatos aceptables para uso fisiológico

20 12 Uso de compuestos de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 y/o sus sales o solvatos aceptables para uso fisiológico para preparar un medicamento.

13 Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con
25 una o varias de las reivindicaciones 1 a 6 y/o de sus sales

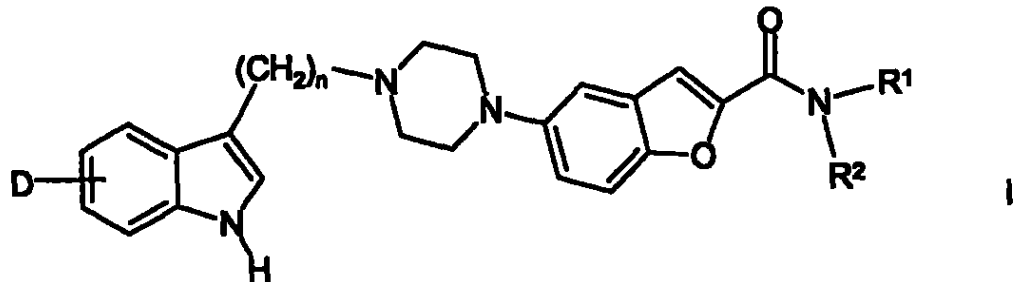
ou

y solvatos aceptables para uso fisiológico para preparar un medicamento con efecto antagónico del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor de la reabsorción de 5-HT

14 Uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 para
5 preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques de pánico, trastornos obsesivos enfermedades psiquiátricas, infartos cerebrales, isquemia cerebral, estados de ansiedad, de efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión sanguínea, para la prevención
10 y el tratamiento de enfermedades cerebrales, acromegalia, hipogonadismo, amenorrea secundaria, síndrome premenstrual, lactancia puerperal no deseada, dolor, trastornos del sueño, narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia, enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, trastornos de
15 la alimentación, obesidad o fibromialgia

R E S U M E N

Los compuestos de la fórmula I



donde D, R¹, R² y n tienen los significados mencionados en
5 la reivindicación 1, son potentes agonistas de 5-HT_{1A} e
inhibidores de la reabsorción de 5-HT y son apropiados para
el tratamiento de depresiones, estados de angustia, ataques
de pánico, trastornos obsesivos enfermedades psiquiátricas,
infartos cerebrales, isquemia cerebral, estados de ansiedad,
10 de efectos secundarios del tratamiento de la hipertensión
sanguínea, para la prevención y el tratamiento de
enfermedades cerebrales, acromegalia, hipogonadismo,
amenorrea secundaria, síndrome premenstrual, lactancia
puerperal no deseada, dolor, trastornos del sueño,
15 narcolepsia, enfermedades bipolares, manías, demencia,
enfermedades adictivas, disfunciones sexuales, trastornos de
la alimentación, obesidad o fibromialgia

CAVELIER

374

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (a)

Dieter Dorsch, Henning Böttcher, Christoph van
Amsterdam, Wilfried Rautenberg, Gerd
Bartoszyk

domiciliado(s) en Merck KGaA, Frankfurter Strasse
250, 64293 Darmstadt, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de
 invención

Derivados de Benzofuran-2-carboxamidas

Substituidos

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin
 limitación a favor de la sociedad Merck Patent

GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Darmstadt, Alemania

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
 compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
 invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Dieter Dorsch, Henning Böttcher, Christoph van Amsterdam, Wilfried
Rautenberg, Gerd Bartoszyk

of c/o Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt,
 Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

Substitued Benzofuran-2-carboxamides derivatives

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Merck Patent GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Darmstadt, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
 company hereby is enabled to apply in its name, for the corresponding
 patent invention in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

Dieter Dorsch

Dieter Dorsch

Henning Böttcher

Henning Böttcher

Christoph van Amsterdam

Christoph van Amsterdam

Wilfried Rautenberg

Wilfried Rautenberg

Gerd Bartoszyk

Gerd Bartoszyk

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

108

A los _____ días del mes de _____ de
200__ ante mí Notario Público de _____
compareció(eron) personalmente _____

On this _____ day of _____ 200__
before me a Notary Public of _____
personally appeared _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that
foregoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
- This public document
- 2 has been signed by
- 3 acting in the capacity of
- 4 bears the seal/stamp of

Certified

- | | | |
|---|------------|--------------|
| 5 | at | 6 the |
| 7 | by | |
| 8 | No | |
| 9 | Seal/stamp | 10 Signature |

Nr 435 der Urkundenrolle für 2003 (E)

Umstehende, heute eigenhändig vor mir vollzogene Unterschriften von

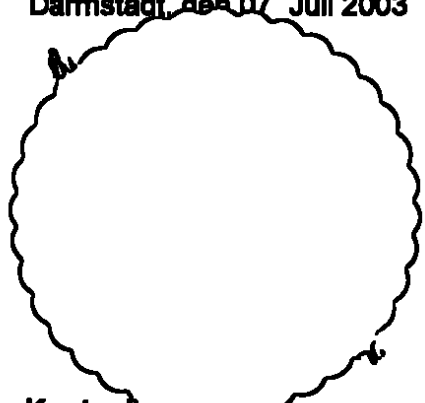
- 1** **Herrn Dr Dieter Dorsch, persönlich bekannt,**
- 2** **Herrn Dr Chnstoph v Amsterdam, persönlich bekannt,**
- 3** **Herrn Dr Henning Böttcher persönlich bekannt,**
- 4** **Herrn Gerd Bartoszyk, persönlich bekannt,**
- 5** **Herr Wilfried Rautenberg, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,**

sämtliche Geschäftsanschrift 64293 Darmstadt, Frankfurter Str 250,

beglaubige ich hiermit

**Der Notar fragte die Erschienenen nach einer Vorbefassung i S von § 3 Abs 1 Nr 7
BauRG Sie wurde von den Erschienenen verneint**

Darmstadt, den 07. Juli 2003




(Dr Ebner, Notar)

Kostenberechnung
Geschäftswert € 1 980,00
Gebühr gem §§ 32, 141, 45 KostO € 10,00
(Unterschriftsbeglaubigung)
Auslagen gem §§ 137, 152 KostO € 2,56
16 % MWSt € 2,01
Gesamt € 14,57


(Dr Ebner, Notar)

Murak Patent GmbH
COLO 9266-811-006-8

SIN pres

Dura 01/09/03

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Dr Wolfgang Ebner
- 3 in seiner Eigenschaft als Notar
- 4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars
Dr Wolfgang Ebner in Darmstadt

Bestätigt

- 5 in Darmstadt
- 6 am 09.07.03
- 7 durch den Präsidenten des Landgerichts
- 8 unter 910 E 2/1 - 1603/03
- 9 Siegel/Stempel
- 10 Unterschrift

Im Auftrag

Wolframreuther
Vorsitzender Richter



TRADUCCION OFICIAL No 9706

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 -

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español y alemán, por medio del cual los señores

Dieter Dorsch, Henning Böttcher, Christoph van Amsterdam, Wilfried Rautenberg, Gerd Bartoszyk, domiciliados en Merck KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania,

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de la invención "Derivados de benzofuran-2-carboxamidas sustituidos" y declaran que cede sin limitación a favor de la sociedad Merck Patent GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia Hay cinco firmas ilegibles Dado y firmado en Darmstadt

Número 435 del Protocolo notarial de 1 2003 (E)

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes éstas ante mí por los señores

1 Dr Dieter Dorsch, a quien conozco en persona,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 5 / Justicia

- 111
- 2 Dr Christoph van Amsterdam, a quien conozco en persona,
 - 3 Dr Henning Böttcher, a quien conozco en persona,
 - 4 Gerd Bartoszyk, a quien conozco en persona,
 - 5 Wilfried Rautenberg, quien se identificó con su cédula federal de ciudadanía

todos ellos con domicilio comercial en Darmstadt, Frankfurter Str 250

El notario preguntó a los comparecientes sobre una actuación previa en el sentido del Art 3 inciso 1 numeral 7 de la Ley de Legalizaciones, lo cual fue respondido negativamente por los comparecientes

Fdo firma ilegible
(Dr Ebner, notario)

Darmstadt, 07 de julio 2003
(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio € 1 980,00

Derechos según Arts 32, 141, 45 KostO	€ 10,00
(legalización de firma)	
Otros gastos	€ 2,56
16% IVA	<u>€ 2,01</u>
Total	€ 14,57

Fdo firma ilegible
(Dr Ebner, notario)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 899 Minjusticia

Expediente No		No de unidades	No de Follo
Item			
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	5	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		
Observaciones: Sobre SIN Arch Final			

112

1. País. República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Dr Wolfgang Ebner

3 Actuando en calidad de notario,

4 Lleva el scillo oficial del notario de Darmstadt, Dr
Wolfgang Ebner

Certificado

5 en Darmstadt

6 el 09 07.03

7 por el Presidente del Tribunal Regional

8 bajo el No 910 E 2/1 - 1603/03

9 Sello

10 Firma

Tribunal Regional

Fdo . ilegible

De Darmstadt

Wellenreuther

Juez Presidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 05 de agosto 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 598 Minjusticia

INSTITUCION DE RELACIONES
EXTERIORES

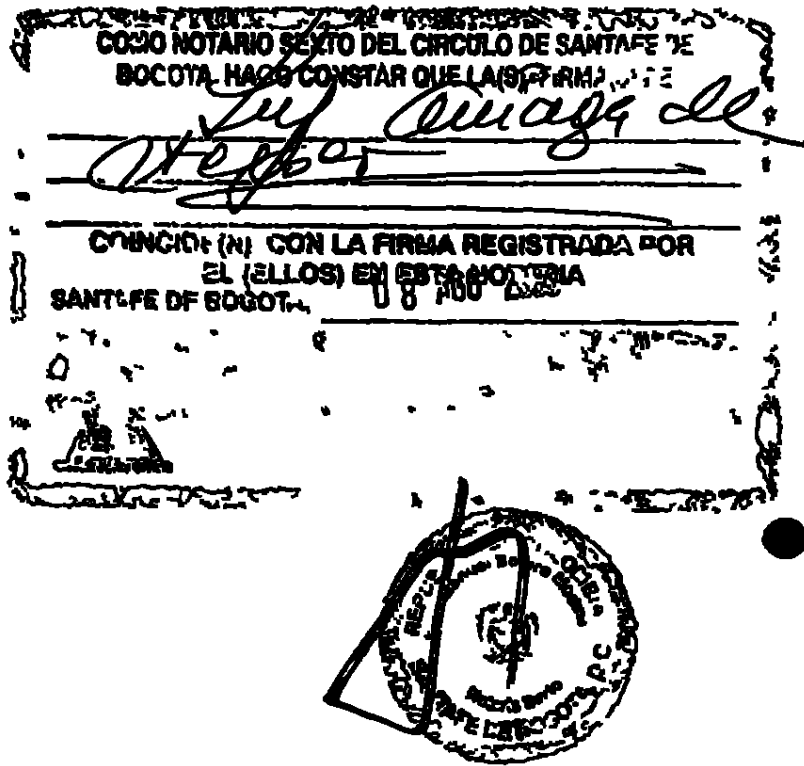
54433

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 AUG -8 P 12 41

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Expediente No			No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	3	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		

Observaciones Sobre SIN Arte Final

114

Radicación 03078990 00000000
Fecha (AMD) 2003-09-09 17:02.00
Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios. 114

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 62,146
FECHA SEPTIEMBRE 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534320	01/09/2003	56 115 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400 000 00
		TOTAL	\$ 400,000 00

SOM CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

010 09266 - 041 - 006 - B

Radicacion: 03078390 00000000
Fecha (MM): 2002-09-09 17:03:00
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Supendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 114

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION 	()	()
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente		()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()
Descripción de la invención		()
Dibujos de ser estos pertinentes		()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable 

Fecha



Folio 116

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
Merck Patent GmbH

REFERENCIA.	Radicación No	03 078990
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/02093
	Fecha inicio fase nacional	14/10/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	1304
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 04 NOV 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202055