

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: GRUNENTHAL GmbH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania.
Dirección: Zieglestrasse 8 D-52078 Aachen, Republica Federal de Alemania.
Teléfono: 326 42 70 Fax: 212 64 26
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com
Domicilio: Aachen, Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección: Calle 72 # 5-83 Piso 5, Bogotá
Teléfono: 3 26 42 70 Fax: 212 64 26
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 17.159.881 TP 10.784

④

Número de expediente:

00-097.385

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada Nuevo texto de la solicitud.

⑥

Comprobante de pago No. 11,656

Fecha 28-02-01

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA _____

C.C. 17.159.881

T.P. 10.784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



2448

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación: 02457235 00000062 Folio: 28
NIT: 000176089- Fecha (AMD): 2001-02-15 15:40:53
Trámite: 022 PATENTES E 1 REGISTRO DE MARCAS
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 11,656
FECHA : FEBRERO 26 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-	2694160	26/02/2001	5,996,824.00

***** C D N C P D *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	73,440.00
	TOTAL :	73,440.00

SON: SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a bases de Mannich indólicas, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y su uso para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a bases indólicas de Mannich, procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos así como al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

El dolor es uno de los síntomas básicos en clínica. Existe una demanda universal de eficaces terapias analgésicas. La urgente necesidad de un tratamiento focalizado adaptado a cada paciente para estados algésicos crónicos y no crónicos, entre los cuales debe entenderse un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

Los opioides clásicos, como por ejemplo la morfina son eficaces en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo adolecen de efectos secundarios tales como depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, desarrollo de tolerancia y otros.

El clorhidrato de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, goza de una situación particular entre los analgésicos de efecto central porque esta sustancia activa produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides (J.Pharmacol. Exptl. Ther. 267,33 (1993)). Se sigue

investigando en escala universal para encontrar otros productos analgésicos.

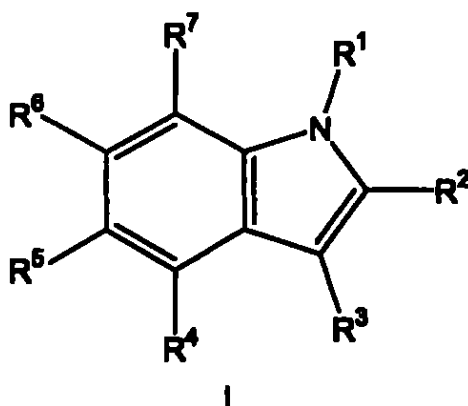
Por lo tanto la finalidad de la presente invención era la de proponer novedosos compuestos particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos.

Estas sustancias activas deben ser adecuadas particularmente para la terapia analgésica y para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, abuso de drogas y/o alcohol, diarrea, gastritis, úlcera, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, depresiones, estados de shock, migrañas, narcolepsia, sobrepeso, asma, glaucoma, síndromes hipercinéticos, falta de conación, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

Esta finalidad se cumple conforme a la presente invención proponiendo las bases indólicas de Mannich de la fórmula general I, que tienen un pronunciado efecto analgésico, particularmente en el caso de inflamaciones crónicas, y que además son adecuadas para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, abuso de drogas y/o alcohol, diarrea, gastritis, úlcera, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, depresiones, estados de shock, migrañas, narcolepsia, sobrepeso, asma, glaucoma, síndromes hipercinéticos, falta de conación,

bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

Por lo tanto el objeto de la invención son bases indólicas de Mannich de la fórmula general I



en la cual

R^1 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileo, preferiblemente H, un radical C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileo, y con particular preferencia H o C_{1-2} -alquilo,

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileo, preferiblemente H, Cl, F, NO_2 , OR^{10} , $CO(OR^{11})$, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y con particular preferencia H, C_{1-2} -alquilo o fenilo no sustituido,

R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, Cl, F, NO_2 , OR^{10} , $CO(OR^{11})$, arilo, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y con particular preferencia H, NO_2 , C_{1-2} -alquilo o fenilo no sustituido,

R^8 representa H, COR^{16} , C_{1-10} -alquilo o arilo y preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^9 representa H, C_{1-10} -alquilo o arilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo o fenilo,

R^{10} representa H, COR^{17} , C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno,

R^{11} representa H, C_{1-10} alquilo o arilo, preferiblemente H o C_{1-6} -alquilo,

R^{12} representa H, C_{1-10} alquilo o arilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{13} representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, halógeno, CF_3 , CN, O-fenilo u OH, preferiblemente fenilo no sustituido o al menos monosustituido con metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF_3 , y con particular preferencia fenilo no

sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-bromo-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo, con particular preferencia fenilo no sustituido,

R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente C_{1-6} -alquilo saturado no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{14} y R^{15} en conjunto forman el radical $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 ,

R^{16} representa C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{17} representa C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{18} representa C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{19} representa H, $NHNH_2$, NHR^{20} , C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos,

R^{20} representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquilenos preferiblemente C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos,

R^{21} representa H, COR^{17} , C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquilenos preferiblemente H, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos

y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y/o las correspondientes bases y/o las correspondientes sales con ácidos fisiológicamente tolerables,

estando excluidos los racematos de los compuestos en los cuales R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$ y se presentan algunas de las siguientes alternativas:

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 a R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} , R^{15} representan sendos radicales CH_3 , y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, $R^{13} = 2\text{-cloro-fenilo}$, R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 o R^{14} y R^{15} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^2 = COOR^{11}$ y $R^{11} = C_2H_5$ y los correspondientes clorhidratos,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, $R^{13} = \text{fenilo}$, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 en forma de clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_4$, R^1 representa H, CH_3 , $CH_2-CH=CH_2$ o 4-clorobencilo y para $R^1=CH_3$ también el correspondiente clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} representa fenilo y R^{15} representa 4-etoxifenilo,

o

R^4 hasta R^7 representan H, R^{13} representa 2,4,6-trimetoxifenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^1 representa CH_3 y R^2 representa fenilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, 2-hidroxifenilo o 2-hidroxi-5-metilfenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^2 representa CH_3 y para R^{13} = fenilo también el correspondiente bisulfato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R^2 representa CH_3 y el correspondiente bisulfato del compuesto,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 como clorhidrato,

o

R^1 , R^4 , R^6 y R^7 representan H, R^2 representa $COOR^{11}$, R^{11} representa C_2H_5 , R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 , R^{13} representa 2-clorofenilo y R^5 representa 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-metilen-1H-indol-2-carboxilato de etilo o 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxato-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

Bajo la definición de radical arilo están comprendidos preferiblemente radicales hidrocarburo al menos monosustituídos con halógeno, OH, CN, CF_3 y con particular preferencia con F, Cl, Br u OH. Si éstos contienen más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí.

Los radicales alquilo pueden ser ramificados o no ramificados o cíclicos. Se prefieren particularmente metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, heptilo, nonilo o decanilo.

Bajo la definición de radical arilo se entienden radicales fenilo o naftilo, preferiblemente al menos monosustituídos con OH, halógeno, preferiblemente F, Br o Cl, CF₃, CN, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi o fenilo. Los radicales fenilo sustituidos o no sustituidos también pueden estar condensados con otros ciclos. Se prefieren particularmente como radicales arilo 2, 3, o 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter-butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2, 3, o 4-fluorofenil, 2-metoxifenilo, 2, 3, o 4-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 2, o 4-trifluorometilfenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

Bajo la definición de radical heteroarilo se entienden compuestos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno y/o azufre, con particular preferencia nitrógeno y/u oxígeno, y que

preferiblemente llevan sustituyentes halógeno, CN, CF₃ u OH. Se prefiere particularmente como radical heteroarilo un radical tiofeno, pirrolilo o furfurilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren particularmente las siguientes bases indólicas de Mannich sustituidas:

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetilmetil]-dimetilamina

[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxí-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[2(-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

dimetil-[(2-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

[(6-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

{[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina
{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-
dimetilamina
[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina
ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico
dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina
1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol
1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-
indol
1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-
indol
2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
3-[(2-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolil-metil)-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol
5-benciloxi-3-(fenil-piperidin-1-il-metil)-1H-indol
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina
7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol
5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-
indol

[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

{[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]-fenil-metil}-dimetilamina

3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

1-metil-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

5-benciloxi-3-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-
metil]-dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(3-bromo-fenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(3-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3il)-metil]-
dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

{(2-cloro-6-fluoro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-
metil}-dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(3-cloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

[(2,3-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(2,4-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina.

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetil-amina

2 [(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

7 [(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

: [(2,3-dimetoxifenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

acido 3-[(2,3-dimetoxifenil)-dimetilaminometil]-4,7-dihidro-
1H-indol-6-carboxilico

acido 3-[(2,3-dimetoxifenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxi-1H-
indol-2-carboxilico

[(3,4-dimetoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxi-
fenil)metil]-dimetil-amina

[(3,4-dimetoxifenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(3,4-dimetoxifenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(3,4-dimetoxifenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

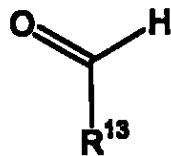
{(3,4-dimetoxifenil)-[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-
metil}-dimetilamina

[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxi-
fenil)metil]-dimetil-amina

- 14 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-fluorofenil)-metil]-dimetilamina
- 15 [(4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina
- 16 [(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina
- 17 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
- 18 [(7-etil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina
- 19 Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
- 20 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina
- 21 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-m-tolil-metil]-dimetilamina
- 22 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-amina
- 23 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-dimetilamina
- 24 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina
- 25 [(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-metil]-
dimetilamina
- 26 [(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-fenoxifenil)-metil]-dimetilamina
- 27 Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina
- 28 [[2-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-metil]-
dimetilamina
- 29 [[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-
metil]-dimetilamina
- 30 Dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina
- 31 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-
dimetilamina
- 32 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-
metil]-amina

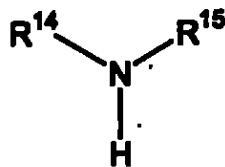
Otro objeto de la invención son procedimientos de

preparación de bases indólicas de Mannich de la fórmula general I que se caracterizan porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



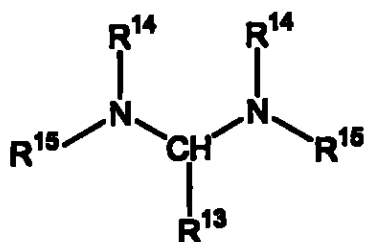
II

en la cual R^{13} tiene el significado según la fórmula general I, en solución preferiblemente en un solvente orgánico y con particular preferencia tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico a una temperatura preferiblemente de -10°C hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



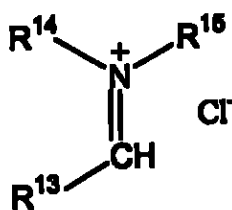
III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



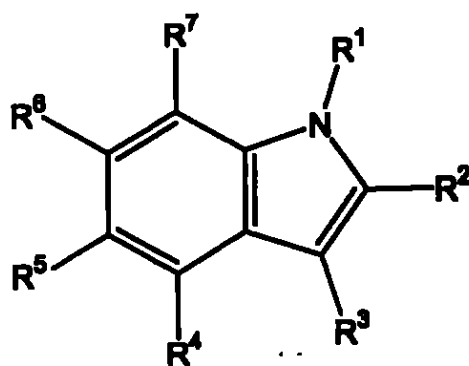
IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, preferiblemente con cloruro de acetilo en un solvente absoluto, preferiblemente éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

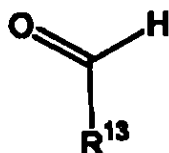
y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



VI

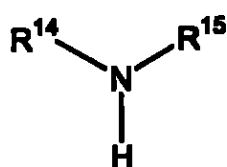
en la cual R^3 representa H y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y las bases indólicas de Mannich resultantes de la fórmula general I se purifican por lavado y/o extracción, preferiblemente por lavado con acetona y se aíslan por métodos convencionales.

Otro objeto de la invención también son procedimientos alternativos para la preparación de bases indólicas de Mannich de la fórmula general I, en las cuales R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, que se caracteriza porque se hacen reaccionar los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



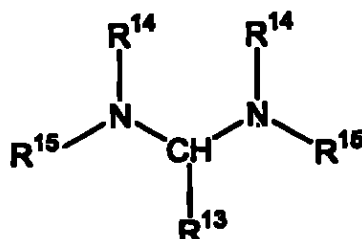
II

en que R^{13} tiene el significado indicado para la fórmula general I, en solución preferiblemente en un solvente orgánico y con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



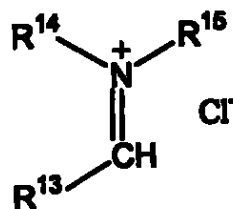
III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



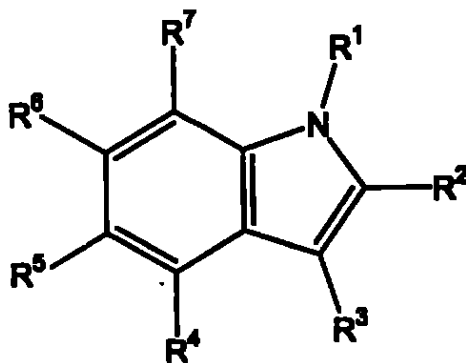
IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, preferiblemente con cloruro de acetilo en un solvente absoluto, preferiblemente éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación, en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



VI

en la cual R^1 y R^3 representan H y R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de la fórmula general VI en donde R^1 representa H y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, en solución preferiblemente en sulfóxido de dimetilo se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general XR^{22} , en que R^{22} representa C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo

ligado a través de C₁₋₆-alquileo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileo y X = Cl, Br o I, preferiblemente Cl, a una temperatura preferiblemente de 10 a 150°C, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina o butilato terciario de potasio, y los compuestos resultantes de la fórmula general I en que R¹ representa C₁₋₁₀-alquilo o arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileo y R² hasta R²¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican por filtración preferiblemente por filtración a través de una resina secuestrante, con particular preferencia por filtración a través de tris(2-aminoetil)-amina ligada a polímero (suministrado por la empresa Novabiochem, Bad Soden) y/o 3-(3-mercaptofenil)propano-amidometilpoliestireno (Argonaut, Muttenez, Suiza) y se aísla por los métodos convencionales.

Preferiblemente la síntesis de las bases indólicas de Mannich sustituidas de la presente invención se lleva a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark ilustrada en las figuras 1 y 2 y descripta más abajo.

Las bases indólicas de Mannich sustituidas de la invención según la fórmula general I pueden hacerse reaccionar para su salificación con ácidos fisiológicamente tolerables, preferiblemente con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico,

cítrico, glutámico y/o aspártico en forma convencional. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente con particular preferencia en éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Con particular preferencia la salificación se lleva a cabo con trimetilclorosilano en metiletilcetona.

Las bases indólicas de Mannich sustituidas de la presente invención de la fórmula general I son toxicológicamente inocuas y por lo tanto constituyen sustancias activas farmacéuticas adecuadas.

En consecuencia otro objeto de la presente invención también son medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base de indólica de Mannich sustituida de la fórmula general I y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes.

Preferiblemente el medicamento puede contener como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de la menos una base indólica de Mannich sustituida de la fórmula general I en donde la mezcla de los enantiómeros preferiblemente no se encuentra en proporciones equimolares. Con particular preferencia la proporción relativa de uno de los enantiómeros es de 5 a 45% y con particular preferencia 10 a 40 mol% con relación a la mezcla de enantiómeros.

Preferiblemente los medicamentos se utilizan para el tratamiento y/o para combatir dolores, particularmente

dolores crónicos, y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresión y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia, y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético, y/o falta de conación, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

La utilización del al menos una de las bases indólicas de Mannich sustituida de la presente invención de la fórmula general I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o para combatir dolores, particularmente dolores crónicos y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresiones y/o estados de shock y/o migrañas y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético, y/o falta de conación, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido. también constituye un objeto de la presente invención.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se utilizan además de al menos una base indólica de Mannich sustituida de la fórmula general I, vehículos,

cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de los excipientes depende de la elección de la aplicación del medicamento por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral tópica e inhalativa las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y spray.

Las bases indólicas de Mannich de la presente invención de la fórmula general I en un depósito o en forma disuelta en un emplasto eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración por la piel constituyen modalidades de aplicación percutáneas adecuadas. De las formas de preparación orales o percutáneas los compuestos de la presente invención de la fórmula general I pueden ser liberados en forma retardada.

Ensayos farmacológicos

1.) Ensayos in vitro

El ensayo exhaustivo de las bases indólicas de Mannich de la presente invención en lo que respecta a su eficacia se efectúa por los métodos de exploración habituales de alto rendimiento, descritos en John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. que se agrega a la

presente como referencia y constituye parte de la presente vegetación.

La eficacia de las bases indólicas de Mannich de la presente invención se determina particularmente por su afinidad a las familias de receptores N-metil-D-aspartato-(NMDA) a los receptores α -adrenérgicos y receptores opioides.

La investigación de la inhibición de la reabsorción de serotonina (inhibición de absorción 5-HT) se efectuó por los métodos descritos por M.Ch.Frink, H.H.Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert, *Arzneim.Forsch./Drug Res.* 46(III), 11, 1996, pág. 1029-1036, que se considera parte de la presente a título de referencia.

Para llevar a cabo estas investigaciones se aisló sinaptosomas frescos de areas de cerebro de rata, usándose la así llamada "fracción P2", preparada según las especificaciones de E.G.Gray y V.P.Whittaker, *J.Anat.* 76, pag. 79-88. Esta bibliografía también se considera parte de la presente como referencia. Para la determinación de la absorción 5-HT se aislaron estas partículas vesiculares del puente y la medula oblongada de cerebros de rata macho.

Se determinaron los siguientes valores para el transportador 5-HT:

Absorción 5-HT: $K_m = 0,084 \pm 0,011 \mu M$

V_{MAX} : $38,13 \pm 4,52$ pmol/min/mg proteína

271/285

Los resultados de estos ensayos están indicados como sendos promedios de 2 ensayos en paralelo.

2.) Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

La investigación exhaustiva del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificado por I.C.Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). Se usaron ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso. Grupos de 10 animales por cada dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de 0,02% de fenilquinona (Fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 45°C) por vía intrepitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing = aplastamiento de cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales que solamente recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio.

Las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición de la reacción de writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

% Inhibición= 100

$$\left[\frac{\text{Reacción de Writhing animales tratados}}{\text{Reacción de Writhing Control}} \times 100 \right]$$

La invención será ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos:

Instrucciones generales de síntesis para la preparación de los compuestos de amina de la fórmula general IV:

Instrucción de síntesis general 1:

A 2,7 equivalentes de una solución al 40% de la correspondiente amina secundaria de la fórmula general III se agregó lentamente por gotas y bajo agitación a 20°C 1,0 equivalentes del correspondiente compuesto aldehídico aromático de la fórmula general II. Luego se siguió agitando la solución otros 30 minutos a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 0,57 equivalente de carbonato de potasio. Se formaron así dos fases que se separaron entre sí, extrayéndose la fase acuosa tres veces con sendas porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre carbonato de potasio y se eliminó el solvente. Los compuestos de amina resultantes de la fórmula general IV fueron luego utilizados sin ulterior purificación en las siguientes reacciones.

Instrucción general de síntesis 2:

A una solución 1,0 equivalente del correspondiente compuesto aldehídrico aromático de la fórmula general II en 80 ml se agregaron 1,6 equivalentes a anhídrido bórico. Luego se agregó una solución de 2,4 equivalentes a una amina secundaria de la fórmula general III en 85 ml de tolueno absoluto bajo fuerte agitación. El comienzo de la reacción puede reconocerse por un evidente aumento de temperatura. Luego se siguió agitando la solución de reacción otras dos horas a una temperatura de 45 a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminó el cese de anhídrido bórico y se separó el filtrado del solvente. Los compuestos de amina resultante de la fórmula general IV fueron utilizados sin ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Instrucción general de síntesis para la preparación de sales de iminio de la fórmula general V:

Instrucción general de síntesis 3:

Una selección de 1,0 equivalente de cloruro de acetilo en eter dietílico absoluto fue agregada lentamente y por gotas bajo agitación a 1,0 equivalentes de una solución o suspensión enfriada con hielo de un compuesto de amina de la fórmula general IV y preparada por la instrucción general de síntesis 1 ó 2. Luego se siguió agitando la mezcla de reacción durante la noche a aproximadamente 20°C. Se produjo así un precipitado que fue filtrado por succión bajo atmósfera de nitrógeno y que luego fue secado bajo vacío de

bomba de aceite. Las sales de iminio resultantes de la fórmula general V fueron utilizadas sin ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Especificación general de síntesis de bases indólicas de Mannich N-alkiladas de la fórmula general I:

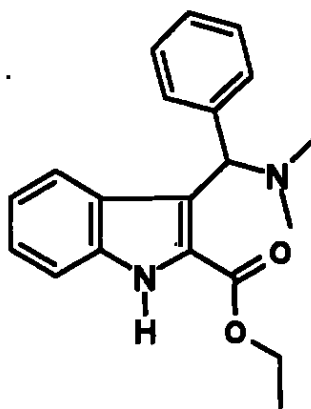
Especificación general de síntesis 5:

Una solución de 1,0 equivalente de base indólica de Mannich de la fórmula general I en que R1 representa H, en sulfóxido de dimetilo absoluto se trató durante 15 minutos con 1,0 equivalente de hidróxido de potasio, luego se agregó 1,0 equivalente de reactivo de alquilación (R^{12} -Hal) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C. Luego se agregaron 3,0 equivalentes de 3-(3-mercaptofenil)-propanamídometilpoliestireno, se dejó reaccionar otras tres horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla 1:1 de diclorometano/agua, se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

Especificación general de síntesis de bases de Mannich indólicas N-aciladas de la fórmula general I:

Especificación general de síntesis 6:

Una solución de 1,0 equivalente de base indólica de Mannich de la fórmula general I en que R1 representa H, en sulfóxido de dimetilo absoluto se trató durante 15 minutos con 1,0 equivalente de hidróxido de potasio, luego se agregó 1,0 equivalente de reactivo de acilación (R1-Hal) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C. A continuación se agregaron 3,0 equivalentes de tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero, se dejó reaccionar otras tres horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla de diclorometano/agua 1:1, se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída 3 veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

Ejemplo 1:

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

1a. Etapa

Cloruro de benciliden-dimetil-amonio

La reacción de 32,0 ml (0,213 mol) de solución de dimetilamina y 8,0 ml (0,079 mol) de benzaldehído según la especificación general de síntesis 1 y reacción subsiguiente con 4,7 ml (0,079 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 9,5 g (correspondiente a 70,7% del rendimiento teórico) de cloruro de benciliden-dimetil amonio.

2a. etapa

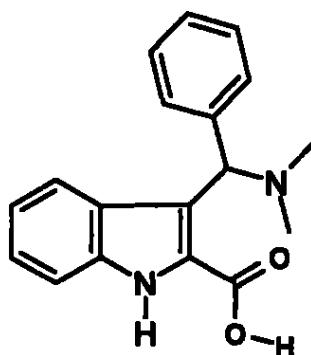
3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 1H-indol-2-carboxilato de etilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 323,2, 278,4 (M*).

Ejemplo 2:



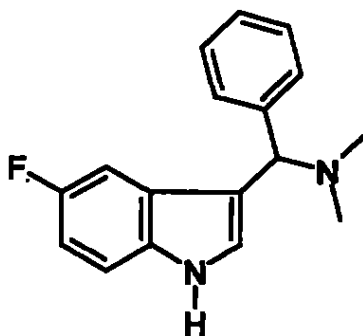
ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-2-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, que se preparó según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 295,2, 250,4, 206,6 (M*).

Ejemplo 3:



[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

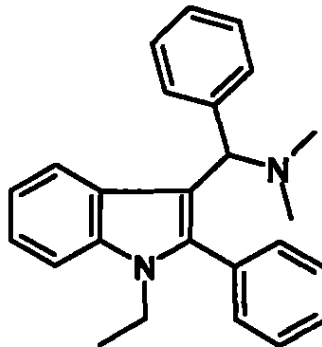
La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 5-fluoro-1H-indol y cloruro

de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 313,3, 268,3, 224,6 (M*).

Ejemplo 4:



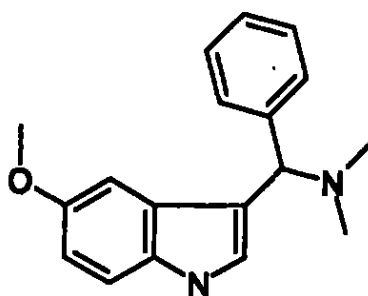
[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,5 (M*).

Ejemplo 5:



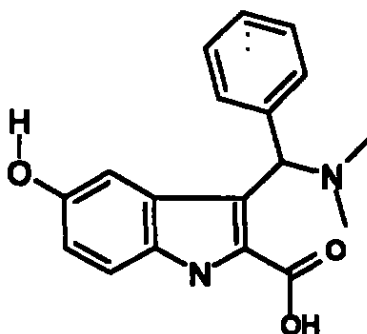
[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-metoxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 325,1, 280,3 (M⁺).

Ejemplo 6:



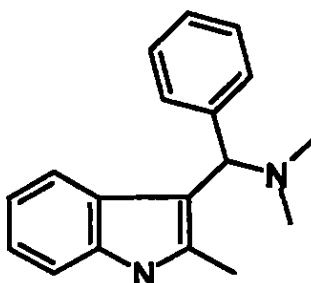
ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

La preparación se realizó según la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,6, 266,4, 222,5 (M⁺).

Ejemplo 7:



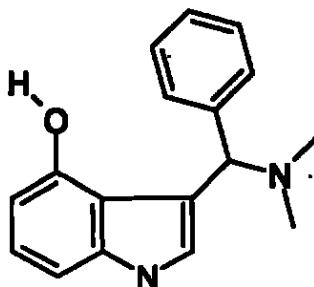
dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la especificación general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,5 (M⁺).

Ejemplo 8:



3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

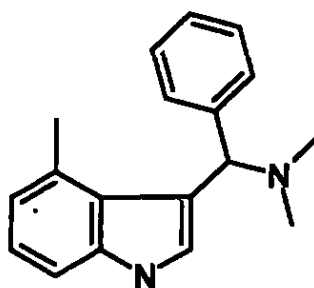
La preparación se realizó según la instrucción general

de síntesis 4 a partir de 4-hidroxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 267,1, 222,5 (M*).

Ejemplo 9:



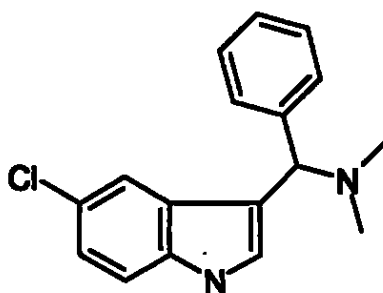
dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,5 (M*).

Ejemplo 10:



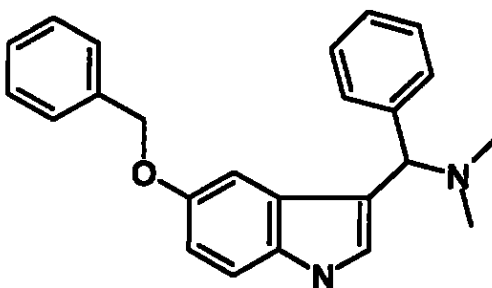
[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 240,6 (M⁺).

Ejemplo 11:



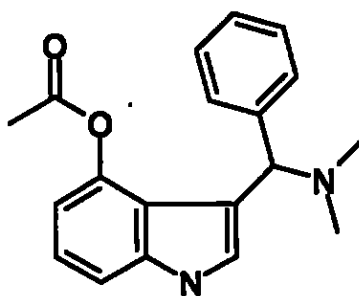
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 312,4 (M⁺).

Ejemplo 12:



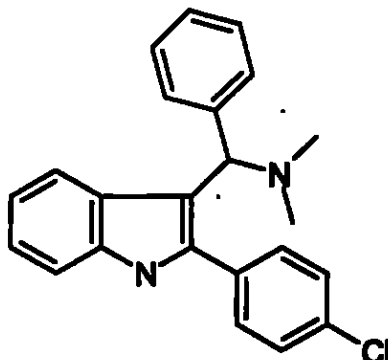
acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de acetato de 1H-indol-4-ilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 264,3, 222,5 (M⁺).

Ejemplo 13:



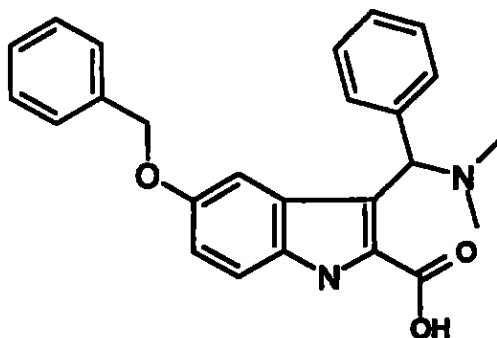
{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]fenilmetil)-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-clorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 316,3 (M⁺).

Ejemplo 14:



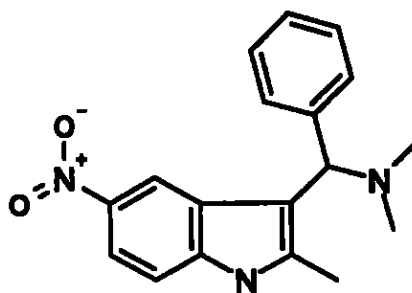
ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 5-benciloxi-1H-indol-2-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 401,1, 356,3, 312,4 (M⁺).

Ejemplo 15:



2858
20

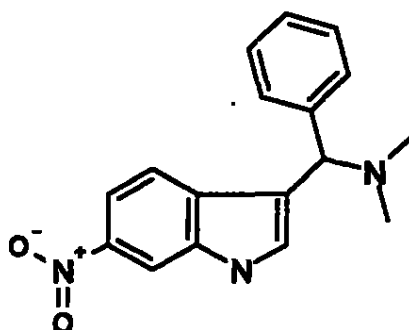
dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-5-nitro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 265,4, 235,6 (M⁺).

Ejemplo 16:



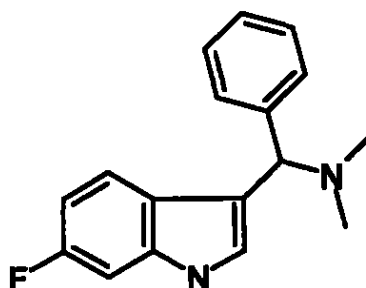
dimetil-[(6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 6-nitro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 251,4 (M⁺).

Ejemplo 17:



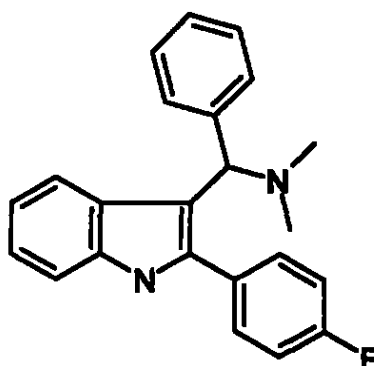
[(6-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 6-fluoro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 224,4 (M⁺).

Ejemplo 18:



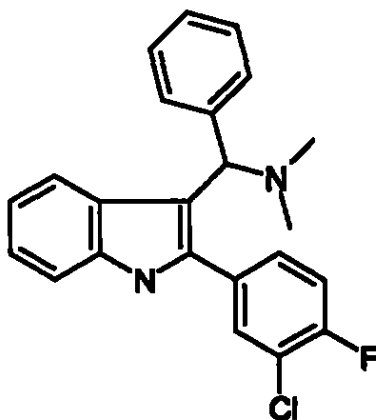
{[2-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 300,5, 224,5 (M*).

Ejemplo 19:



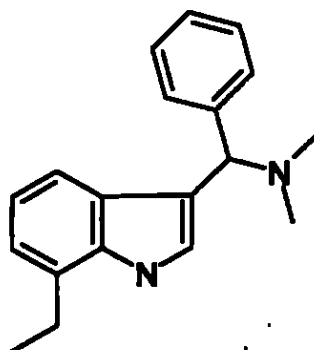
{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]fenilmetil}-
dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 334,4 (M*).

Ejemplo 20:



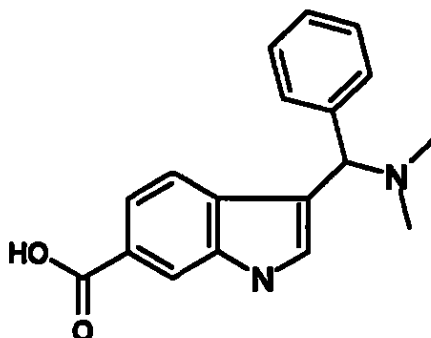
[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 234,5 (M*).

Ejemplo 21:



ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

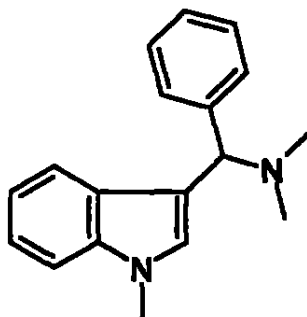
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-6-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el

ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 264,4, 250,5 (M⁺).

Ejemplo 22:



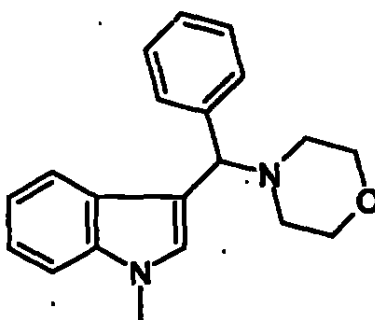
dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 265,1 (M⁺).

Ejemplo 23:



1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4

La reacción de 17,9 ml (0,200 mol) de morfolina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 10,1 g (correspondiente a 48% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4.

2a. etapa

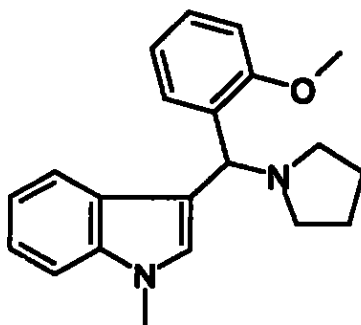
1-metil-3-(morfolin-4-il-fenilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,4 (M⁺).

Ejemplo 24:



3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidininio

La reacción de 6,9 ml (0,084 mol) de pirrolidina y 4,8 g (0,035 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 2,1 ml (0,035 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 6,2 g (correspondiente a 78% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio.

2a. etapa

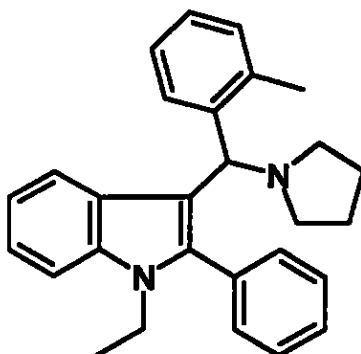
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 250,4 (M*).

Ejemplo 25:



1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio

La reacción de 8,2 ml (0,100 mol) de pirrolidina y 7,0 ml (0,050 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 3,9 g (0,50 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 6,6 g (63% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

2a. etapa

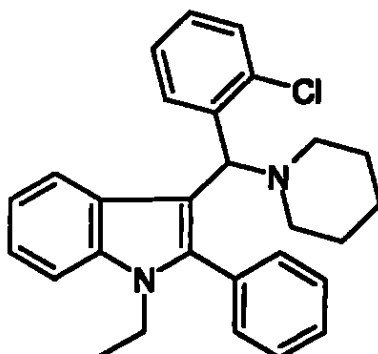
1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 324,4 (M*).

Ejemplo 26:



3-[(2-clorofenil)-piperidín-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio

La reacción de 8,5 g (0,100 mol) de piperídina y 7,0 g (0,050 mol) de 2-clorobenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 3,9 g (0,50 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 7,1 g (58% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio.

2a. etapa

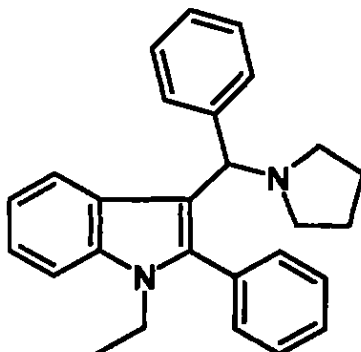
3-[(2-clorofenil)-piperidín-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 344,4 (M⁺).

Ejemplo 27:



1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio

La reacción de 16,4 ml (0,200 mol) de pirrolidina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 14,1 g (72% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

2a. etapa

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

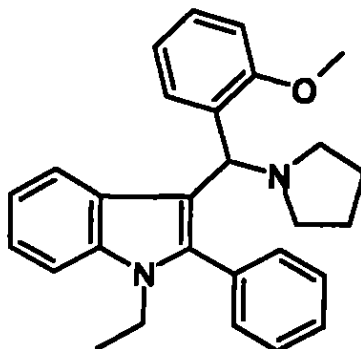
La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y

cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,5 (M⁺).

Ejemplo 28:



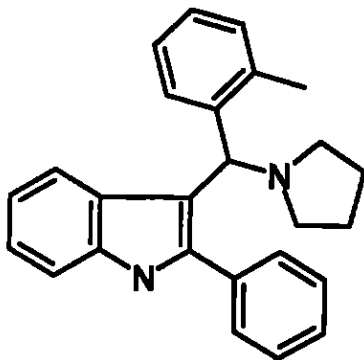
1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 340,4 (M⁺).

Ejemplo 29:



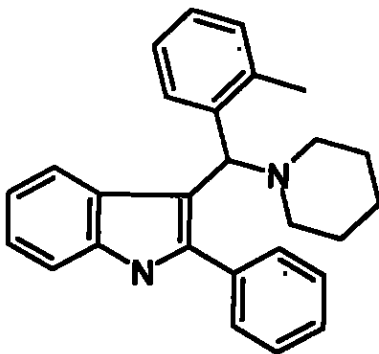
2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 25.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 296,5 (M⁺).

Ejemplo 30:



1a. etapa

Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio

La reacción de 9,5 ml (0,096 mol) de piperidina y 4,7 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción

general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 5,8 g (65% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

2a. etapa

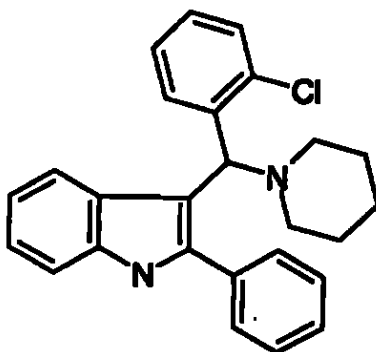
2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 296,5 (M*).

Ejemplo 31:



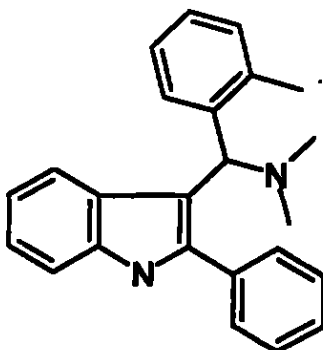
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol.

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio preparado según el ejemplo 26.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 316,5 (M*).

Ejemplo 32:



dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-amina

1a. etapa

Cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio

La reacción de 14,0 ml (0,108 mol) de solución de dimetilamina y 4,6 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 1 y reacción siguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 5,3 g (correspondiente a 73% del rendimiento teórico) de cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio.

2a. etapa

dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-amina

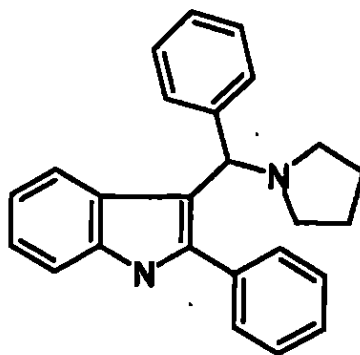
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de

dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 296,6 (M⁺).

Ejemplo 33:



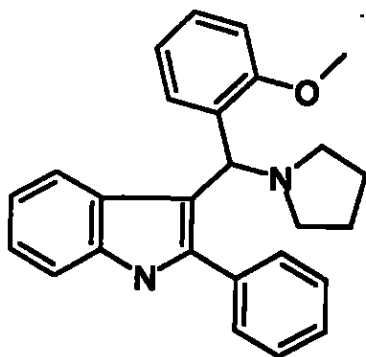
2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 282,5 (M⁺).

Ejemplo 34:



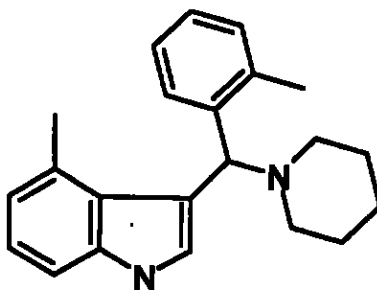
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidín-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 312,3 (M*).

Ejemplo 35:



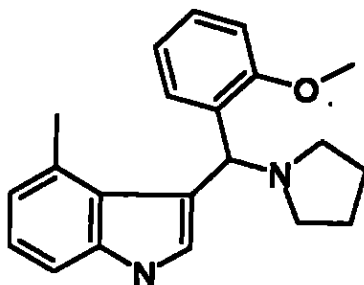
4-metil-3-(piperidín-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio preparado según el ejemplo 30.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 234,5 (M*).

Ejemplo 36:



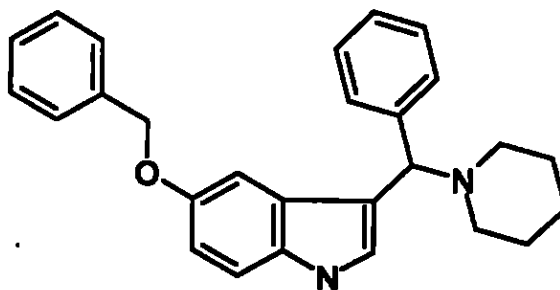
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidín-1-il-metil]-4-metil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 250,4 (M*).

Ejemplo 37:



5-benciloxi-3-(fenilpiperidín-1-il-metil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-benciliden-piperidinio

La reacción de 19,8 ml (0,200 mol) de piperidina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general 2 y reacción subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 11,7 g (correspondiente al 56% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-piperidinio.

2a. etapa

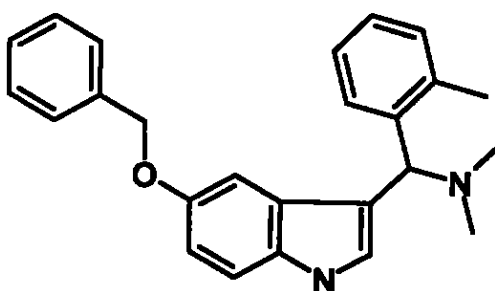
5-benciloxi-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 397,3, 312,5 (M⁺).

Ejemplo 38:



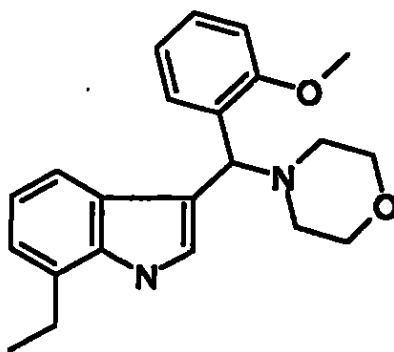
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio preparado según el ejemplo 32.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 326,5 (M*).

Ejemplo 39:



7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4

La reacción de 18,8 ml (0,216 mol) de morfolina y 12,4 g (0,09 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la especificación general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 5,3 ml (0,110 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 7,61 g (correspondiente a 38% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

2a. etapa

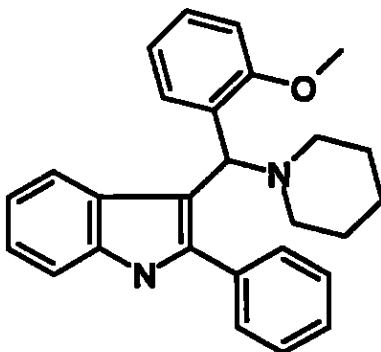
7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 264,3 (M*).

Ejemplo 40:



3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio

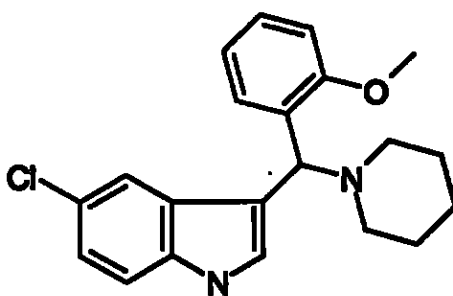
La reacción de 18,4 g (0,216 mol) de piperidina y 25,9 g (0,090 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 5,3 ml (0,11 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 13,4 g (correspondiente a 62% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

2a. etapa**3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol**

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 312,3 (M⁺).

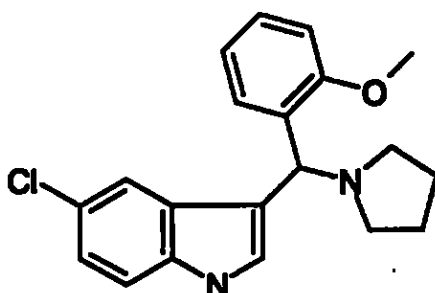
Ejemplo 41:**5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol**

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 40.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 355,0, 270,3 (M⁺).

Ejemplo 42:



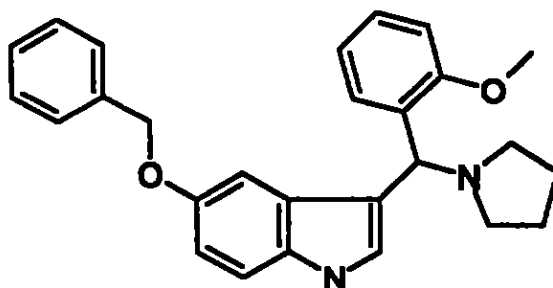
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 340,9 270,2 (M⁺).

Ejemplo 43:



5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

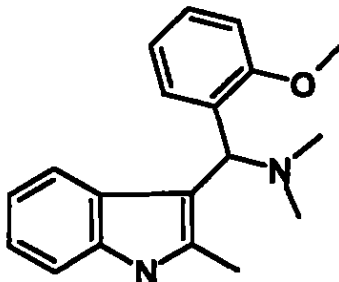
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el

ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 412,9, 342,3 (M⁺).

Ejemplo 44:



[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]dimetilamina

1a. etapa

Cloruro de (2-metoxi-bencilidin)-dimetil-amonio

La reacción de 17,0 ml (0,135 mol) de solución de dimetilamina y 6,8 g (0,050 ml) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 1 y reacción subsiguiente con 3,0 ml (0,050 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 4,8 g (48% del rendimiento teórico) de cloruro de 2-metoxi-benciliden-dimetil-amonio.

2a. etapa

[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

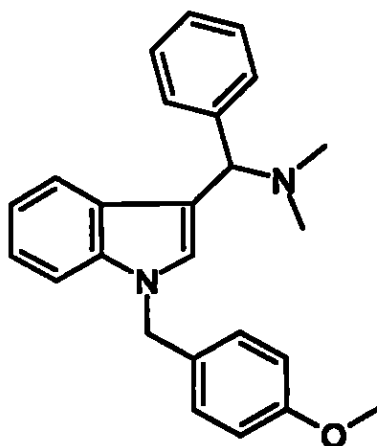
La preparación se realizó según la instrucción general

de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 250,3 (M*).

Ejemplo 45:



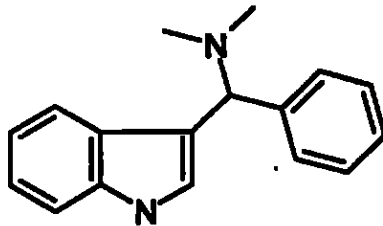
{[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 y 5 a partir de 1H-indol, cloruro de benciliden-dimetilamonio y cloruro de 4-metoxibencilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 327,1 (M*).

Ejemplo 46:

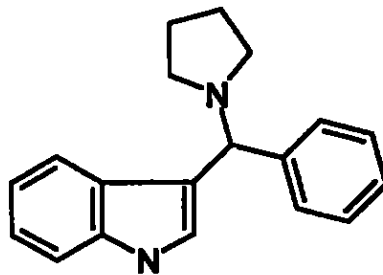


[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ^{13}C -NMR, δ = 144,35; 136,73; 128,30; 127,89; 126,55; 126,28; 123,32; 121,20; 119,96; 118,75; 111,72; 69,67; 44,49 ppm.

Ejemplo 47:



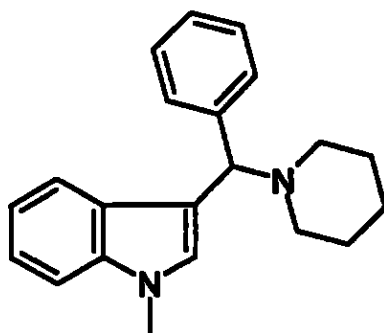
3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 276,38 g/mol, masa hallada $M+H$ = 276,9

g/mol.

Ejemplo 48:

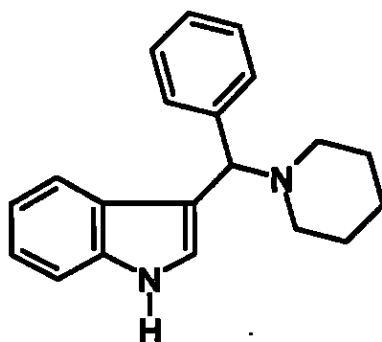


1-metil-3-(fenilpiperidín-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio preparado según el ejemplo 37.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 304,44 g/mol, masa hallada M+H = 304,8 g/mol.

Ejemplo 49:



3-(fenilpiperidín-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio preparado según el ejemplo 37.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 290,41 g/mol, masa hallada M+H = 290,9 g/mol.

Ejemplo 50:

5-benciloxi-3-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxiindol y cloruro de benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

Ejemplo 51:

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitro-indol y cloruro de (5-bromo-2-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 52:

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (5-bromo-2-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 53:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 54:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-
metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 55:

313
317

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 56:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 57:

[(2-bromo-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 58:

[(2-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 59:

[(3-bromo-fenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etilindol y cloruro de (3-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 3-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 60:

[(3-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (3-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 3-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 61:

[(4-ter-butil-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metilindol y cloruro de

(4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 62:

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenilindol y cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 63:

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 64:

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-cloro-4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 65:

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metilindol y cloruro de (2-cloro-4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 66:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 67:

{(2-cloro-6-fluoro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-metil}-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-clorofenil)-indol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 68:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 69:

[(3-cloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (3-cloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 3-cloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 70:

3/8/2020

[(2,3-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2,3-dicloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2,3-dicloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 71:

[(2,4-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2,4-dicloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2,4-dicloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 72:

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 73:

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (2-cloro-4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 74:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 75:

[(2,3-dimetoxifenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitro-1H-indol y cloruro de (2,3-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2,3-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 76:

ácido 3-[(2,3-dimetoxifenil)-dimetilaminometil]-4,7-dihidro-

1H-indol-6-carboxilico

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-6-carboxilico y cloruro de (2,3-dimetoxi-benciliden)-dimetilamonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2,3-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 77:

ácido 3-[(2,3-dimetoxifenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxil-1H-indol-2-carboxilico

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-5-hidroxil-2-carboxilico y cloruro de (2,3-dimetoxi-benciliden)-dimetilamonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2,3-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 78:

[(3,4-dimetoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetilamonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 79:

[[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxifenil)metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-clorofenil)-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 80:

[(3,4-dimetoxifenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 81:

[(3,4-dimetoxifenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 82:

[(3,4-dimetoxifenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción

322
308

general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 83:

{(3,4-dimetoxifenil)-[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-metil}-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 84:

[[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxifenil)metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de (3,4-dimetoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3,4-dimetoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 85:

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-fluorofenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de (2-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el

ejemplo 44 a partir de 2-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 86:

[(4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de (4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 87:

[(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 88:

Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (2-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 89:

[(7-etil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de (2-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 90:

Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de (2-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 91:

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de (2-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 92:

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-m-tolil-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de (3-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 93:

Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (4-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 4-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 94:

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de (4-metil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 4-metil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 95:

Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 96:

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 97:

[(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-fenoxifenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 98:

Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 99:

[[2-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il]-(3-fenoxifenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 100:

[[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il]-(3-fenoxifenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 101:

Dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción

general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de (3-fenoxi-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 3-fenoxi-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 102:

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de (2-trifluorometil-benciliden)-dimetil-amonio , preparado según el ejemplo 44 a partir de 2-trifluorometil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 103:

Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-
metil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro de (4-trifluorometil-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 44 a partir de 4-trifluorometil-benzaldehído y dimetilamina.

Ensayos farmacológicos

1) Ensayos in-vitro

La evaluación de las bases indólicas de Mannich de la presente invención en lo que respecta a eficacia se llevó a cabo en la forma arriba indicada.

328
25

Los compuestos de la invención de la fórmula general I que fueron investigados son adecuados como ligandos para el subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico humano que es de importancia para la sensación del dolor.

La afinidad de los compuestos de la invención a este subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico fue determinada con ayuda del ensayo SPA descrito en John P. Devlin, High Throughput Screening, Marcel Dekker Inc. 1997, páginas 307 a 316. Esta bibliografía se introduce en la presente a título de referencia. Las afinidades de los compuestos de la invención fueron determinadas en concentraciones de 10 μM .

Los resultados de ensayos elegidos están reproducidos en la siguiente Tabla 1:

Ejemplo No.	% Inhibición α_2 (humanos), 10 μM
36	67
50	51
34	95
30	40
7	68
15	40
51	43
52	37
53	38
54	55
55	49
56	39
57	64

58	82
59	37
60	66
61	63
62	51
63	60
64	48
65	42
66	44
67	36
68	88
69	75
70	63
71	50

Los compuestos de la invención también demostraron en los ensayos realizados una inhibición de la reabsorción de serotonina.

Los resultados de ensayos seleccionados de la reabsorción de serotonina están reproducidos en la siguiente tabla 2:

Tabla 2

Ejemplo No.	Inhibición absorción de 5HT en %
44	48
72	60
73	41
74	72
75	39

330
55

76	42
77	38
78	73
79	50
80	42
81	68
82	42
83	39
84	44
85	44
86	41
87	50
88	62
89	45
90	44
91	49
92	46
93	78
94	64
95	70
96	55
97	79
98	66
99	42
100	48
101	41
102	42
103	74

2) Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

La investigación exhaustiva de los compuestos de la invención en lo que respecta a su eficacia analgésica en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón se llevó a cabo en la forma arriba descripta.

Los compuestos de la invención ensayados tenían efecto analgésico.

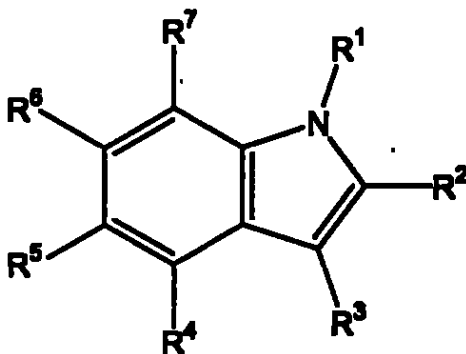
Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

Ensayo No.	Inhibición de la reacción de Writhing en %
22	39
23	75
46	41
47	57
48	6
49	82

332
239REIVINDICACIONES

1.- Bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I



I

en la cual

R¹ representa H, un radical C₁₋₁₀-alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

R² representa H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁹, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹⁹, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

R³ representa CH(R¹³)N(R¹⁴)(R¹⁵),

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, NHR⁸, SR⁹, OR¹⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, CO(OR¹¹), CH₂CO(OR¹²), COR¹⁹, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

333
310

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, .

R¹³ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH,

R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C₁₋₆-alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido,

o R¹⁴ y R¹⁵ en conjunto forman el radical (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂,

R¹⁶ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo,

R¹⁷ representa C₁₋₁₀-alquilo,

R¹⁸ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo

R¹⁹ representa H, NHNH₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical

334
SH

arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos
y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y/o las
correspondientes bases y/o las correspondientes sales con
ácidos fisiológicamente tolerables,

estando excluidos los racematos de los compuestos en los
cuales R³ representa CH(R¹³)N(R¹⁴)(R¹⁵) y se presentan algunas
de las siguientes alternativas:

R⁴ hasta R⁷ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ y R¹⁵
en conjunto forman (CH₂)₅ y R¹ representa H, CH₃ o bencilo,

o

R⁴ a R⁷ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴, R¹⁵
representan sendos radicales CH₃, y R¹ representa H, CH₃ o
bencilo,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ representan H, R¹³ = 2-cloro-fenilo, R¹⁴ y R¹⁵
representan sendos radicales CH₃ o R¹⁴ y R¹⁵ en conjunto
representan (CH₂)₂O(CH₂)₂, R² = COOR¹¹ y R¹¹ = C₂H₅ y los
correspondientes clorhidratos,

o

R⁴ hasta R⁷ y R¹ representan H, R¹³ = fenilo, R¹⁴ y R¹⁵ en
conjunto forman (CH₂)₅, R² representa COOR¹¹ y R¹¹ representa
CH₃ en forma de clorhidrato,

o

R⁴ hasta R⁷ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ y R¹⁵
en conjunto forman (CH₂)₄, R¹ representa H, CH₃, CH₂-CH=CH₂ o

335
342

4-clorobencilo y para $R^1=CH_3$ también el correspondiente clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 y R^2 representan H, R^3 representa fenilo, R^{14} representa fenilo y R^{15} representa 4-etoxifenilo,

o

R^4 hasta R^7 representan H, R^{13} representa 2,4,6-trimetoxifenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^{16} representa CH_3 y R^2 representa fenilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, 2-hidroxifenilo o 2-hidroxi-5-metilfenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^2 representa CH_3 y para $R^{13} =$ fenilo también el correspondiente bisulfato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R^2 representa CH_3 y el correspondiente bisulfato del compuesto,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 como clorhidrato,

o

R^1 , R^4 , R^6 y R^7 representan H, R^2 representa $COOR^{11}$, R^{11} representa C_2H_5 , R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 ,

336
513

R^{13} representa 2-clorofenilo y R^5 representa 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-metilen-1H-indol-2-carboxilato de etilo o 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxato-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

2.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^1 representa H y R^2 a R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

3.- Bases indólicas de Mannich según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^1 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo, y R^2 a R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

4.- Bases indólicas de Mannich según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^1 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y R^2 a R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa H, y R^3 hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

6.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo, y R^3 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

7.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa

387
344

fenilo no sustituido y R^3 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

8.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^3 hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

9.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa Cl o F y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

10.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa NO_2 y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

11.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa OR^{10} y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

12.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque R^2 representa $CO(OR^{11})$ y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

13.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa H y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8

338
35

hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

14.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa Cl o F y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

16.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa NO_2 y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

17.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

18.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa OR^{10} y los demás

R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

19.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa $CO(OR^{11})$ y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa arilo, preferiblemente fenilo no sustituido, y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

21.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 20, CARACTERIZADAS porque R^8 representa C_{1-6} -alquilo y R^9 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

22.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADAS porque R^9 representa C_{1-6} -alquilo y R^{10} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

23.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 21, CARACTERIZADAS porque R^9 representa fenilo y R^{10} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

24.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de

340
347

las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADAS porque R^{10} representa H y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

25.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADAS porque R^{10} representa C_{1-6} -alquilo y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

26.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADAS porque R^{10} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

27.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADAS porque R^{11} representa H y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

28.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 263, CARACTERIZADAS porque R^{11} representa C_{1-6} -alquilo y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

29.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 28, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa C_{1-6} -alquilo y R^{13} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

30.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa

fenilo no sustituido o fenilo al menos monosustituido con metilo, ter-butilo, metoxi, F, Cl, Br o CF_3 , preferiblemente fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo, con particular preferencia fenilo no sustituido y R^{14} hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

31.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADAS porque al menos uno de R^{14} ó R^{15} representa C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente CH_3 y el otro de R^{14} o R^{15} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la

reivindicación 1.

32.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADAS porque R^{14} o R^{15} en conjunto representan $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

33.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADAS porque R^{16} representa C_{1-6} -alquilo y R^{17} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

34.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADAS porque R^{17} representa C_{1-6} -alquilo y R^{18} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

35.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADAS porque R^{18} representa C_{1-6} -alquilo y R^{19} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

36.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, CARACTERIZADAS porque R^{19} representa C_{1-6} -alquilo y R^{20} y R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

37.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, CARACTERIZADAS porque R^{19} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^{20} y R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

38.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADAS porque R^{20} representa C_{1-6} -alquilo y R^{21} tiene el significado según la reivindicación 1.

39.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADAS porque R^{20} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

40.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, CARACTERIZADAS porque R^{21} representa hidrógeno.

41.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, CARACTERIZADAS porque R^{21} representa C_{1-6} -alquilo.

42.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, CARACTERIZADAS porque R^{21} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos.

43.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque están elegidas del grupo que comprende:

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetilmetil]-dimetilamina

[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[2(-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]dimetilamina

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

dimetil-[(2-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

[(6-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

{[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

345
350

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
3-[(2-metoksi-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolil-metil)-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol
5-benciloxi-3-(fenil-piperidin-1-il-metil)-1H-indol
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina
7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol
5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol
[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina
[[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]-fenil-metil]-dimetilamina
3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol
1-metil-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol
3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

5-benciloxi-3-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-
metil]-dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(3-bromo-fenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(3-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3il)-metil]-
dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

- [(2-cloro-4-fluoro-fenil) - (4-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
- [(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (2-fenil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetil-amina
- { (2-cloro-6-fluoro-fenil) - [2- (4-cloro-fenil) - 1H-indol-3-il] -
metil} - dimetil-amina
- [(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetil-amina
- [(3-cloro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetil-amina
- [(2,3-dicloro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetil-
amina
- [(2,4-dicloro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetil-
amina.
- 1 [(4-ter-butil-fenil) - (1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetil-amina
- 2 [(2-cloro-4-fluoro-fenil) - (2-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
- 3 [(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (2-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
- 4 [(2,3-dimetoxifenil) - (4-nitro-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
- 5 acido 3- [(2,3-dimetoxifenil) - dimetilaminometil] - 4,7-dihidro-
1H-indol-6-carboxilico
- 6 acido 3- [(2,3-dimetoxifenil) - dimetilaminometil] - 5-hidroxi-1H-
indol-2-carboxilico

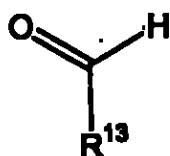
348
35

- 7 [(3,4-dimetoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina
- 8 [[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxi-
fenil)metil]-dimetil-amina
- 9 [(3,4-dimetoxifenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina
- 10 [(3,4-dimetoxifenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina
- 11 [(3,4-dimetoxifenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina
- 12 [(3,4-dimetoxifenil)-[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-
metil]-dimetilamina
- 13 [[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-(3,4-dimetoxi-
fenil)metil]-dimetil-amina
- 14 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-fluorofenil)-metil]-dimetilamina
- 15 [(4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina
- 16 [(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina
- 17 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
- 18 [(7-etil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina
- 19 Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
- 20 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-dimetilamina
- 21 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-m-tolil-metil]-dimetilamina
- 22 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-amina
- 23 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-p-tolil-metil]-dimetilamina
- 24 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina

349-8

- 75 [(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-metil]-
dimetilamina
- 76 [(7-etil-1H-indol-3-il)-(2-fenoxifenil)-metil]-dimetilamina
- 77 Dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina
- 78 [[2-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-metil]-
dimetilamina
- 79 [[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil)-
metil]-dimetilamina
- 70 Dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-(3-fenoxifenil-metil)-amina
- 71 [(5-cloro-1H-indol-3-il)-(2-trifluorometil-fenil)-metil]-
dimetilamina
- 72 Dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-(4-trifluorometil-fenil)-
metil]-amina

44.- Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, CARACTERIZADO porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II

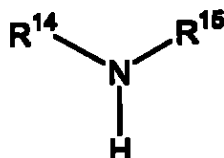


II

en la cual R^{13} tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura

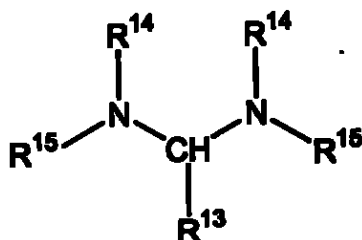
350
32

preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



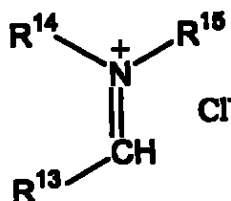
III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V

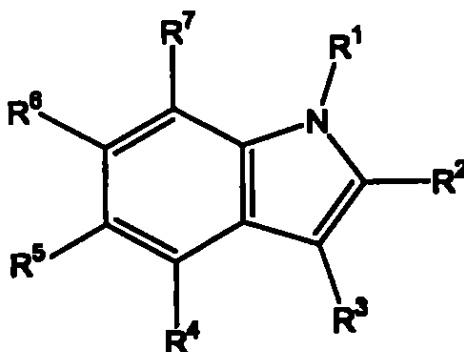


V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen

351
288

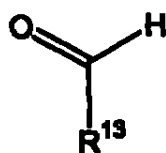
reaccionar sin ulterior purificación en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



VI

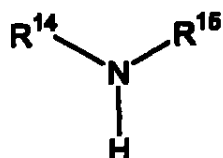
en la cual R^3 representa H y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y las bases indólicas de Mannich de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43 se purifican por lavado y/o extracción, preferiblemente por lavado con acetona y se aíslan por métodos convencionales.

45.- Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, en donde R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 a R^{21} tienen los significados según la fórmula general I, CARACTERIZADO porque se hacen reaccionar los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



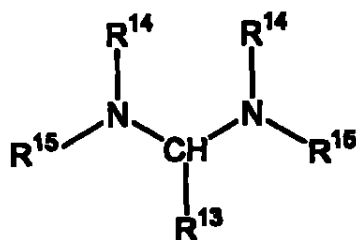
II

en que R^{13} tiene el significado indicado para la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV

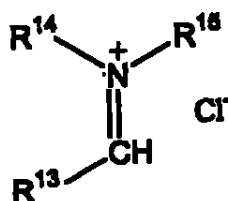


IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de

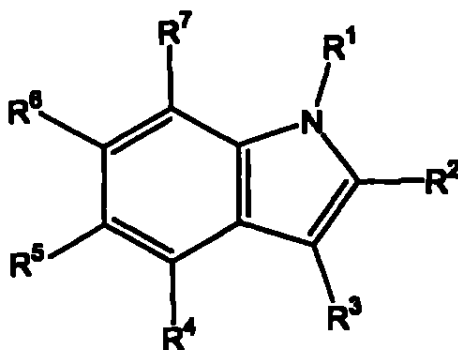
353

la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación, en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



VI

en la cual R^1 y R^3 representan H y R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de la fórmula general VI en donde R^1 representa H y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, en solución se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general XR^{22} , en que R^{22} representa C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo

354

ligado a través de C₁₋₆-alquileo, y X = Cl, Br o I, , a una temperatura preferiblemente de 10 a 150°C, en presencia de una base, y los compuestos resultantes de la fórmula general I en que R¹ representa C₁₋₁₀-alquilo o arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileo y R² hasta R²¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican por filtración y se aísla por los métodos convencionales.

46.- Procedimiento según la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR²² se lleva a cabo en sulfóxido de dimetilo.

47.- Procedimiento según la reivindicación 45 ó 46, CARACTERIZADO porque X representa Cl.

48.- Procedimiento una de las reivindicaciones 45 a 47, CARACTERIZADO porque R²² representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileo.

49.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 45 a 48, CARACTERIZADO porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR²² se realiza en presencia de hidróxido de potasio como base.

50.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 45 a 49, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I se purifican por filtración a través de una resina secuestradora preferiblemente por filtración a través de

355
2/32

tres(2-aminoetil)-amina ligada a polímero y/o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil-poliestireno.

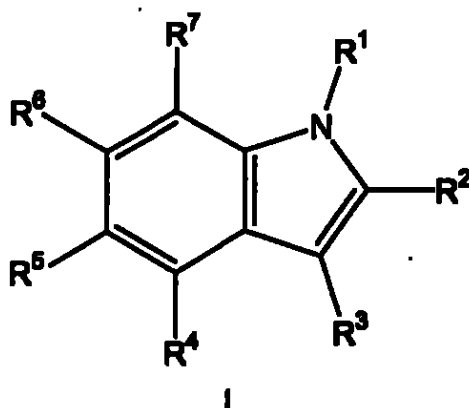
51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 50, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en solventes orgánicos, preferiblemente tolueno, con aminas secundarias de la fórmula general III.

52.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 51, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en presencia de carbonato de potasio y/o anhídrido bórico como base.

53.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 52, CARACTERIZADO porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar con cloruro de acetilo para dar sales de iminio de la fórmula general V.

54.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 53, CARACTERIZADO porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar en éter dietílico absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

55.- Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base indólica de Mannich de la fórmula general I



en la cual

R^1 representa H, un radical C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, un radical C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno, y con particular preferencia H o C_{1-2} -alquilo,

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente H, Cl, F, NO_2 , OR^{10} , $CO(OR^{11})$, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y con particular preferencia H, C_{1-2} -alquilo o fenilo no sustituido,

R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , C_{1-10} -alquilo,

arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), arilo, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno y con particular preferencia H, NO₂, C₁₋₂-alquilo o fenilo no sustituido,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno, preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente H o C₁₋₆-alquilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹³ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH, preferiblemente fenilo no sustituido o al menos monosustituido con metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF₃, y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-

fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-bromo-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo o 4-trifluorometil-fenilo, con particular preferencia fenilo no sustituido,

R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente C_{1-6} -alquilo saturado no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{14} y R^{15} en conjunto forman el radical $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 ,

R^{16} representa C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{17} representa C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R¹⁸ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁹ representa H, NHHN₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno,

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileno

y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y/o las correspondientes bases y/o las correspondientes sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

56.- Medicamento según la reivindicación 55, CARACTERIZADO porque comprende como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de al menos una base indólica de Mannich sustituida de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, conteniendo la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

57.- Medicamento según la reivindicación 56, CARACTERIZADO porque la proporción relativa de uno de los

enantiómeros de la mezcla es de 5 a 45 mol-%, preferiblemente 10 a 40 mol-% con relación a la mezcla de enantiómeros.

58.- Medicamento según una de las reivindicaciones 55 a 57 para el tratamiento o para combatir dolores, particularmente dolores crónicos, y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresiones y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético, y/o falta de conción, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

59.- ^A Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

60.- ^X Uso según la reivindicación 59, para combatir dolores crónicos.

61.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

62.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

63.- ^Y Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

64.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

65.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

66.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.

67.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

68.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

69.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

70.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estado de shock.

362
~~364~~

X.
71.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.

72.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.

X
73.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.

X
74.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

X
75.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.

f
76.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome hiperkinético.

f
77.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de falta de conciencia.

X
78.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de bulimia.

X
79.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general

363
820

I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de anorexia.

80.^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de catalepsia.

81.^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para la ansiolisis.

82.^A Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el aumento de vigilia.

83.[^] Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el aumento de la libido.

