

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLO

Teléfono: (57-1) 347 3811
Teléfono: (57-1) 211 8650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-051725-00003-0000

Fecha: 2008-04-21 11:17:35 Dep: 2020 NULCHLACION
Tipo: 11 PATENTE Y Lic: 375 FASE NACIONAL
Act: 100 P. 1.000

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 06.051.725
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA DERIVADOS DE 2-(1H-
INDOLILSULFANIL)-BENCILAMINA
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : C07D 209/030
Publicada en : La Gaceta No. 581 Del 31 de octubre de 2007
Fecha de Solicitud : 30 de mayo de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 420.000.00 correspondiente a la tasa fijada.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-053-3
MVN: SCTUD-1238861WPC13003
No. M-2008-1238861MVN

procedimientos usuales de la literatura con grupos de protección convencionales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *ter*-butoxi-carbonilo. El éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada puede prepararse a partir del éster del ácido (2-bromo-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada o del éster del ácido (2-yodo-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada en una reacción de acoplamiento catalizada con paladio con un trialkilsilano tiol con destilación ulterior con un donante de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio (Winn, M.; et al. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4393-4403).

La desprotección de acuerdo con el método 10 puede realizarse según se describe en el método 9. La amina protegida puede prepararse a partir del éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada y del 5-halo indol o 5-pseudohalo indol sustituidos en forma apropiada, en los cuales "halo" es bromo o yodo, y "pseudohalo" es por ej., triflato o nonaflato, según se describe en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XIII, esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la misma de acuerdo con los procedimientos usuales de la literatura con grupos de protección convencionales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *ter*-butoxi-carbonilo.

La desprotección de acuerdo con el método 11 puede realizarse según se describe en el método 9. La amina protegida puede prepararse a partir del éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada y del 6-halo indol o 6-pseudohalo indol sustituidos en forma apropiada, donde "halo" es bromo o yodo, y "pseudohalo" es por ej., triflato o nonaflato, según se describe en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XIV, esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la misma de acuerdo con los procedimientos usuales de la literatura con grupos de protección convencionales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *ter*-butoxi-carbonilo.

La desprotección de acuerdo con el método 12 puede realizarse según se describe en el método 9. La amina protegida puede prepararse a partir del éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada y del 7-halo indol o 7-pseudohalo indol sustituido en forma apropiada, donde "halo" es bromo o yodo, y "pseudohalo" es por ej., triflato o nonaflato, según se describe en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XV, esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la misma de acuerdo con los procedimientos usuales de la literatura con grupos de protección convencionales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *ter*-butoxi-carbonilo.

La invención descrita en la presente se ilustra en forma extensa mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Métodos generales

239

Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron con un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente de iones de fotoionización (APPI) y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Las condiciones de LC (columna Symmetry C18 de 4,6 x 30 mm con un tamaño de partícula de 3,5 µm) fueron un gradiente de elución lineal con los eluyentes A (agua con 0,05% de TFA) y B (acetonitrilo con 5% de agua y 0,035% de TFA). Gradiente (tiempo [min]/%B): (0,00/10,0); (4,00/100,0); (4,10/10,0); (5,00/10,0) con 2 ml/min. La pureza se determinó por integración de las trazas por UV (254 nm) y ELS (SEDERE SEDEX 55 con baño de enfriamiento Heto CBN 8-30). Los tiempos de retención, R_t , se expresan en minutos.

Los espectros de masa se obtuvieron con un método de barrido alternante para dar información acerca del peso molecular. El ión molecular, MH^+ , se obtuvo con un voltaje de orificio bajo (5V) y la fragmentación con un voltaje de orificio alto (100V).

Se realizó una separación preparativa con LC-MS con el mismo instrumento. Las condiciones de LC (columna Symmetry C18 de 10 x 50 mm) fueron un gradiente de elución lineal con los eluyentes A (agua con 0,05% de TFA) y B (acetonitrilo con 5% de agua y 0,035% de TFA): (tiempo [min]/%B): (0,00/20,0); (7,00/100,0); (7,10/20,0); (8,00/20,0) con 5,7 ml/min. la recolección de fracciones se realizó mediante detección por MS de flujo dividido.

En la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de fórmula Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM. En la cromatografía de intercambio iónico se utilizó SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Antes de usarse, las columnas SCX se preacondicionaron con solución al 10% de ácido acético en metanol (3 ml).

Preparación de Intermedarios

Ejemplo 1 2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-N,N-dimetil benzamida

Se disolvió *N,N,N',N'*-tetrametil-2,2'-ditiobenzamida (Elworthy, Todd R.; Ford, Anthony P. D. W.; Bantle, Gary W.; Morgans, David J.; Ozer, Rachel S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) (12,80 g, 35,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) bajo atmósfera de Ar, y se agregó sulfurilcloro (2,9 ml, 4,84 g, 35,9 mmol) con cuidado agitando bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y la solución resultante se agregó lentamente (gota a gota) a una solución enfriada con hielo (0°C) de indol (8,4 g, 71,7 mmol) en DMF seca (180 ml) bajo atmósfera de Ar. Se agitó la mezcla a 0°C bajo atmósfera de Ar durante 2,5 horas y luego se desactivó mediante el agregado de agua (180 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (150 ml). A la emulsión se le agregó acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (100 ml). La fase acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo (2x100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y evaporaron con vacío hasta obtener un aceite de color naranja oscuro que cristalizó al dejárselo en reposo. El producto se purificó y aisló por recristalización (acetonitrilo) para dar 5,53 g (26%) de producto cristalino (m.p.

273

195,6-197,6°C). A partir de las aguas madres se aisló posteriormente 4,45 g (21%) de producto (p.f. 184,3-186,4°C).

Se prepararon los siguientes compuesto en forma similar:

2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

N,N-Dimetil-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

N,N-Dimetil-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

2-(6-Hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

N,N-Dimetil-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

N,N-Dimetil-2-(7-nitro-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

2-(4-Hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(4-Hidro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(6-Hidro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

2-(8-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

N,N-Dimetil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil benzamida

N,N-Dimetil-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzamida

Ejemplo 2 2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

Se agregó carbonildimidazol (11 mmol) a una solución de ácido 2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzoico (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.* 36, 1999, 843 - 852) (10 mmol) en THF seco (200 ml) y se calentó a reflujo durante 60 minutos en atmósfera de argón. Se agregó lentamente metilamina (1*M* en THF; 40 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó la mezcla con vacío y se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma similar:

2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

2-(2-Metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

2-(4-Metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil benzamida

Ejemplo 3 Éster ter-butilico del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico

Se colocó éster ter-butilico del ácido (2-iodo-bencil)-metil-carbámico (5,0g, 14,4mmol) en tolueno seco (30mL) en dos tubos Enrrys Optimizer EXP de 20mL. A cada tubo se le agregó en forma secuencial tris(dibencilidenacetona)dipaladio (66 mg, 0,072 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (78 mg, 0,14 mmol), trisopropilsilanolol (1,44 g, 7,56 mmol) y ter-butoxido de sodio (900 mg, 9,36 mmol). Se sellaron los tubos y se sometieron a calentamiento con microondas a 160°C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla, se eluyó el producto a través de un taco de gel de sílice con acetato de etilo-heptano (1:10) para dar 5,2 g (88%) de éster ter-butilico del ácido metil-(2-trisopropilsilanisulfanil-bencil)-carbámico. Este producto se disolvió en THF (70mL) y enfrió a 0°C. Se disolvió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (4,21 g, 13,3 mmol) en THF (40 ml) agregado gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La mezcla sin purificar se vertió sobre un taco de gel de sílice y se eluyó el producto con acetato de etilo-heptano (1:2) para dar 3,2 g (100%) de éster ter-butilico del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico contaminado con trazas de fluoruro de trisopropilsilano.

Ejemplo 4 Compuestos de la invención de fórmula I*Síntesis de**1. [2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina*

Se disolvió 2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-N,N-dimetil benzamida (1 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml). Se agregó a la mezcla 3 ml de borano 1M en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se evaporó con vacío. La mezcla se redisolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó con vacío. Se cristalizó el producto como sal de oxalato por disolución en acetona y agregado de un equivalente de ácido oxálico.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar y los datos analíticos se muestran en la Tabla 1:

2. [2-(5-Ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
3. [2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
4. [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
5. [2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
6. [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
7. Dimetil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
8. [2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
9. [2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
10. [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
11. [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

24
235

12. Dimetil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
13. Dimetil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
14. [2-(4-ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
15. Dimetil-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
- 5 16. Dimetil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
17. Dimetil-[2-(4-hidrox-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
18. [2-(6-ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
19. [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
20. [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
- 10 21. [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Ejemplo 5 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

22. [2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina

Se disolvió 2-metil-2,3-dihidro-benzisotiazol (VI) (Hoffmann, R. W.; Goldman, S. Chem. Ber. 111, 1978, 2716-2725) (75 mg, 0.50 mmol) en THF (1 ml) y se agregó a Indol (V) (140 mg, 0.60 mmol) bajo atmósfera de Ar. Se agregó ácido tricloroacético (90 mg, 0.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 2 ml de NaOH (aq) 1N. La extracción con acetato de etilo (2 x 10 ml) y purificación por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo luego acetato de etilo/metanol/trietilamina) produjo 88 mg [2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina (87% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar y los datos analíticos se muestran en la Tabla 1:

23. [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
- 25 24. [2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
25. Metil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
26. [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
27. Metil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
28. [2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
- 30 29. Metil-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
30. Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
31. [2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
32. [2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
33. [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
- 35 34. [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
35. [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
36. [2-(5-Metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
37. [2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
38. [2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina

39. Metil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
40. [2-(4,7-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
41. [2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
42. [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
- 5 43. [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
44. [2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
45. [5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
46. Metil-[2-(6-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
47. [5-Hidroxi-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
- 10 48. [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
49. [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
50. [2-(5-Iodo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
51. [2-(6-Hidro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
52. [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]metil amina
- 15 53. [2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]metil amina
54. [2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
55. [5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
56. [5-Fluoro-2-(4-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
57. [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
- 20 58. [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
59. [5-Fluoro-2-(6-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
60. [5-Fluoro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
61. [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
62. 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol
- 25 63. 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol
64. [5-Fluoro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
65. [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
66. [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
67. [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
- 30 68. [5-Fluoro-2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
69. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
70. [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
71. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
72. [2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
- 35 73. [5-Fluoro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
74. [5-Fluoro-2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
75. [5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
76. [5-Fluoro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
77. [5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

78. [5-Fluoro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 79. [5-Fluoro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 80. [5-Fluoro-2-(5-fluor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 81. [5-Cloro-2-(5-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 5 82. [5-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 83. [5-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 84. [5-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 85. [5-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 86. [5-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 10 87. [5-Cloro-2-(6-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 88. [5-Cloro-2-(5-fluor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 89. [2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 90. Metil-[5-metil-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina
 91. [2-(7-Etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 15 92. [2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 93. Metil-[5-metil-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina
 94. [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 95. [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 96. [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 20 97. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 98. 3-(4-Metil-2-metilaminoetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-6-ol
 99. [5-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 100. [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 101. [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 25 105. [4-Cloro-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 106. [4-Cloro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 107. [4-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 108. [4-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 109. [4-Cloro-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 30 110. [4-Cloro-2-(5-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 111. [4-Cloro-2-(6-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 112. [4-Cloro-2-(4-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 113. [4-Cloro-2-(7-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 114. [4-Cloro-2-(7-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 35 115. [4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 116. [4-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 117. [4-Cloro-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 118. [4-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 119. [4-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

27-
218

120. [4-Cloro-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 121. [4-Cloro-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 122. [4-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 123. [4-Cloro-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 5 124. [4-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 125. [4-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 126. [4-Cloro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 127. [4-Cloro-2-(5-flúor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 128. [2-(5-Fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 10 130. [2-(4,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 131. [2-(4,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 132. 3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-4-ol
 134. [2-(5,8-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 135. 6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-5-ol
 15 136. [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina

Ejemplo 6 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

102. 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol

Se agregó 6 ml de H_2SO_4 conc. a ácido 2,2'-difiodibenzoico (20 g, 65,3 mmol) en
 20 150 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres días, se enfrió
 a temperatura ambiente y neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El
 metanol se eliminó con vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica
 se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró con vacío para producir 17,8 g
 de éster del ácido dimetil 2,2'-difiodibenzoico (53,2 mmol, 82%). Se agregó 1,20 ml de
 25 cloruro de sulfúrio (15 mmol) a 5,00 g de éster del ácido dimetil 2,2'-difiodibenzoico (15
 mmol) en 40 ml de 1,2-dicloroetano seco bajo atmósfera de Ar a 0°C. La mezcla de
 reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se agregó a 4,10 g de flúor-
 1*H*-indol (30,3 mmol) en 50 ml de THF seco bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción
 se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se desactivó agregando solución
 30 acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se agregó acetato de etilo, se separaron las dos fases y la
 fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró con vacío. Se
 aislaron 8,30 g de éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (27,5
 mmol, 82%) después de una cromatografía flash sobre gel de sílice. Se agregó gota a
 gota 4,15 g de éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (13,8
 35 mmol) en 50 ml de THF seco a 0,58g de $LiAlH_4$ (15,4 mmol) en 20 ml de éter dietílico seco
 a 0°C. Se agregaron 150 ml de THF seco y la mezcla de reacción se agitó 16 horas a
 temperatura ambiente. La reacción se desactivó con 1 ml de agua y 1 ml de NaOH 2N. La
 mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se agregó 2,5 ml de agua y se continuó
 agitando durante otra hora. Se filtró la mezcla, se secó con $MgSO_4$ y concentró con vacío

7/239

para producir 3,00 g de 2-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (11,0 mmol, 80%). Se agregó 0,275g de p-toluensulfonilcloro (1,44 mmol) a 0,375g de 2-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (1,37 mmol) en 5 ml de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a 0°C y luego se agregó a 2,75 mmol de piperidina en 10 ml de THF seco y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró con vacío. Después de la cromatografía flash se aisló 5-fluoro-3-(2-piperidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar y los datos analíticos se muestran en la Tabla 1:

103. 5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol

104. 5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol

Ejemplo 7 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

128. 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina

Se agregó 4,50 g de NaBH₄ (119 mmol) en porciones a 7,50 g de bromuro de alilo (62,0 mmol) y 8,35 g de 2,2'-ditiobenzamida (27,4 mmol, preparada a partir de ácido 2,2'-ditiobenzóico a través de cloruro de ácido 2,2'-ditiobenzóico) en 80 ml de metanol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó 50 ml de HCl 1N y se continuó agitando durante 1 hora. El metanol se eliminó con vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró con vacío para dar 10,0 g de 2-alisulfanil-benzamida (51,7 mmol, 94%). Se agregó 2,1 g de LiAlH₄ (55 mmol) a 6,0 g de 2-alisulfanil-benzamida (31 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con 4 ml de agua y 3 ml de NaOH 2N. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se agregó 9 ml agua y se continuó agitando durante otra hora. Se filtró la mezcla, se secó con MgSO₄ y concentró con vacío para dar 5,05 g de 2-alisulfanil-bencilamina (28,2 mmol, 91%). Se agregó 2,05 g de dicarbonato de di-ter-butilo (9,37 mmol) a 1,40 g de 2-alisulfanil-bencilamina (7,81 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetil-4-amino piridina en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 10 ml de ácido cítrico 20% y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y concentró con vacío para dar éster del ácido (2-alisulfanil-bencil)-carbámico con rendimiento cuantitativo. Se agregó 0,70g de NaIO₄ (3,3 mmol) en 20 ml agua a 0,75 g de éster del ácido (2-alisulfanil-bencil)-carbámico (2,7 mmol) en 20 ml de metanol y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y el metanol se eliminó con vacío. Se extrajo el residuo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró con vacío. Se

2/680

redisolvió el residuo en 5 ml de THF y se agregó a 0,50 g de 5-flúor-1H-indol (3,7 mmol) y 0,65 g de ácido tricloroacético (4,0 mmol) en 5 ml de THF y se agitó durante 16 horas a 50°C. Se agregaron solución acuosa saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró con vacío. Se purificó el residuo por cromatografía flash y se aislaron 0,157g de éster *ter*-butilico del ácido [2-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-carbámico (0,42 mmol, 16%) después de la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano. Se agregó 8 ml de éter dietílico saturado con HCl a 0,157g de éster *ter*-butilico del ácido [2-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-carbámico (0,42 mmol) en 8 ml de metanol y se agitó durante 16 horas. Se neutralizó la reacción NaOH 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y concentró con vacío para dar 0,112 g de 2-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina (88%).

El siguiente compuesto se preparó en forma similar y los datos analíticos se muestran en la Tabla 1:

133. 2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina

Ejemplo 8 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

[2-(1H-indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

Se colocó éster *ter*-butilico del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico (1,86g, 7,30mmol) en tolueno seco (15mL) en un tubo Emrys Optimizer EXP de 20mL. Se agregó tris(dibencilidenacetona) dipaladio (334 mg, 0,37 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (197 mg, 0,37 mmol), *ter*-butil-5-bromoindol-1-carboxilato (2,38 g, 8,03 mmol) y *ter*-butoxido de potasio (860 mg, 7,67 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se lo calentó con microondas a 160°C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla se la vertió en un taco de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo-heptano (1:4). Se aislaron 0,67 g (20%) de éster *ter*-butilico del ácido 5-[2-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenilsulfanil]-indol-1-carboxílico y se los utilizó en el paso próximo sin purificación ulterior. Se agitaron éster *ter*-butilico del ácido 5-[2-[(*ter*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenilsulfanil]-indol-1-carboxílico (0,67g, 1,43mmol) en metanol (15mL) y éter dietílico saturado con ácido clorhídrico (15mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró con vacío. Se agregó hielo/agua al remanente y solución acuosa de NaOH 28% hasta pH 9. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron con vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-trietil amina (100:4) seguido por acetato de etilo-etanol-trietil amina (100:5:5). Después de evaporar los solventes volátiles, se aislaron 40 mg (10%) de [2-(1H-indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar:

[2-(1H-indol-4-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

280
751[2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina[2-(1*H*-Indol-7-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

5 Tabla 1. Masa molecular medida, tiempo de retención de HPLC medido (R_t , min) y purezas por UV y ELSD (%).

Compuesto	R_t (min)	Pureza por UV (%)	Pureza por ELSD (%)	$M+H^+$
1	1,79	97,9	100	283,2
2	1,75	80,8	96,5	307,9
3	1,83	98,0	97,1	300,6
4	1,91	98,4	98,2	317,1
5	1,83	98,8	99,3	301,1
6	2,04	99,4	99,1	317,1
7	2,00	97,9	97,4	297,2
8	1,91	96,8	98,3	313,1
9	1,78	98,9	100	313,2
10	1,91	99,5	100	301,1
11	2,08	98,1	100	316,8
12	1,87	95,2	99,1	297
13	1,82	98,7	100,0	297,2
14	1,88	98,2	100,0	308
15	1,88	98,3	100,0	297,1
16	1,81	99,2	100,0	297,1
17	1,49	75,0	91,5	289
18	1,88	90,0	95,0	308
19	1,96	90,5	95,8	316,8
20	1,77	88,7	96,0	313,1
21	1,75	87,3	96,8	313
22	1,79	88,5	97,5	289
23	1,95	100	95,4	287
24	1,94	99,2	95,8	286,8

208
202

25	1,93	97,2	97,0	283,3
26	1,90	98,2	98,3	303
27	1,87	97,4	98,8	283,1
28	2,01	97,0	99,1	301,1
29	1,85	98,0	99,9	283
30	1,89	98,1	99,8	283
31	1,72	97,9	99,7	288,8
32	2,02	97,9	100	297,1
33	1,72	99,5	99,9	299,1
34	1,82	97,7	100	303,1
35	1,87	98,5	99,9	303,1
36	1,81	98,8	99,8	313,2
37	1,51	97,7	99,6	329,1
38	2,00	97,5	99,8	346,9
39	1,87	80,8	99,0	283,1
40	1,73	84,1	97,9	329,1
41	1,68	87,5	98,5	299,1
42	1,66	87,8	99,4	299
43	1,88	93,7	98,7	348,8
44	1,78	93,7	99,3	289,1
45	2,45	84,3	85,4	303,3
46	2,05	96,8	100	337,1
47	1,30	93,4	100	285,1
48	1,83	92,4	100	348,8
49	1,82	90,6	99,9	303
50	2,00	88,8	99,8	395,1
51	1,82	86,1	98,6	283,8
52	1,82	97,0	99,7	283,3
53	2,04	95,9	99,7	283,4
54	1,56	73,92	98,05	347,0

55	2,10	74,19	96,08	269,1
56	1,76	78,09	100,00	304,9
57	1,88	80,25	99,77	320,8
58	1,97	80,83	98,86	320,9
59	2,12	84,31	99,11	355,1
60	1,83	86,68	99,15	317,1
61	1,90	87,33	99,75	367,0
62	1,64	88,10	99,61	317,0
63	1,41	88,77	99,74	303,1
64	1,83	91,91	100,00	304,8
65	1,74	92,27	100,00	317,1
66	2,00	93,20	99,91	321,1
67	1,97	93,68	100,00	320,9
68	1,82	93,80	99,97	301,0
69	1,85	94,35	100,00	329,1
70	2,00	94,52	99,86	367,0
71	1,73	95,28	99,88	317,1
72	2,04	95,56	99,80	367,0
73	1,85	95,87	100,00	306,0
74	1,76	96,68	99,95	317,1
75	1,82	97,23	100,00	301,1
76	1,81	97,71	100,00	301,1
77	1,89	97,73	99,96	301,1
78	1,93	97,79	99,95	301,1
79	1,96	98,85	99,95	301,0
80	1,88	99,01	99,86	319,0
81	1,94	99,65	99,91	320,9
82	1,85	72,56	100,00	332,6
83	2,03	94,94	99,91	317,1
84	2,05	92,54	99,90	317,1

201

85	1,85	88,79	99,70	332,9
86	1,95	82,70	99,69	333,0
87	1,97	85,03	99,65	320,9
88	1,98	88,12	100,00	335,0
89	1,95	99,44	100,00	315,1
90	1,97	88,16	100,00	297,2
91	2,12	95,13	99,74	311,3
92	1,83	93,40	100,00	313,1
93	1,78	92,78	99,90	297,0
94	1,79	92,77	100,00	313,1
95	2,11	90,80	100,00	363,0
96	1,94	89,78	99,94	301,1
97	1,84	87,54	100,00	301,0
98	1,49	87,12	99,49	298,1
99	1,51	88,97	100,00	318,9
100	2,07	85,51	98,57	317,1
101	2,04	81,67	94,01	317,0
102	2,00	82,20	80,30	341,1
103	1,86	90,90	82,40	342,9
104	1,95	90,40	78,70	327,1
105	2,06	92,49	99,44	317,1
106	1,96	87,25	98,80	317,0
107	2,03	90,96	89,55	318,8
108	2,04	91,97	99,87	318,8
109	2,02	83,80	98,60	317,1
110	1,96	90,04	99,61	320,9
111	1,99	97,66	99,69	321,0
112	1,89	88,38	99,15	320,8
113	1,98	80,52	99,39	320,9
114	2,18	87,88	98,70	331,0

905

115	1,87	87,81	99,17	347,0
116	1,88	89,22	99,38	333,0
117	1,89	95,38	99,65	332,9
118	1,88	82,34	98,84	332,7
119	1,87	90,44	99,82	333,0
120	2,08	89,98	99,57	337,2
121	2,13	87,91	99,27	337,1
122	2,00	84,01	98,48	337,2
123	2,11	80,98	99,08	337,1
124	1,91	91,82	99,81	303,1
125	2,08	84,95	98,14	316,7
126	2,25	70,89	87,20	317,1
127	2,01	83,89	98,73	338,1
128	1,74	88,20	98,40	273,0
129	1,77	93,93	98,83	317,1
130	1,78	95,85	99,84	305,0
131	1,80	97,04	99,88	305,0
132	1,42	80,84	97,76	285,1
133	1,78	97,33	99,29	273,0
134	1,84	97,99	99,48	308,0
135	1,38	92,83	98,73	303,1
136	1,86	93,26	97,20	317,0

Ejemplo 9 Ensayo de unión a transportadores

Medidas de recaptación de [3 H]-5-HT en sinaptosomas de corteza de rata

- Se homogeneizaron cerebros enteros de ratas Wistar machos (125-225 g), excluyendo el cerebelo, en sacarosa 0,32M suplementada con nialamida 1mM con un homogeneizador de vidrio/teflón. Se centrifugo el homogenato a 600 x g durante 10 min a 4°C. Se descartó el pellet y se centrifugo el sobrenadante a 20.000 x g durante 55 min. se homogenizó el pellet final (20 seg) en este buffer de ensayo (0,5 mg de tejido original/pocillo). Los compuestos a ensayar (o el buffer) y [3 H]-5-HT 10 nM se agregan a placas de 96 pocillos y se agitan brevemente. Composición del buffer de ensayo: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄

156

2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. El buffer se oxigenó con O₂ 95%/CO₂ 5% durante 10 min a 37 °C y el pH se ajustó a 7,4. La incubación comienza con el agregado de tejido al volumen de ensayo final de 0,2 ml. Después de 15 min de incubación con con radioligando a 37°C, las muestras se filtran directamente en
5 filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (humectados durante 1 hora con polietilenimina 0,1%) bajo vacío y lavados inmediatamente con 3 x 0,2 ml de buffer de ensayo. La recaptación no específica se determina utilizando citalopram (concentración final 10 µM). Citalopram se incluye como referencia en todas las experiencias así como también en la curva de dosis-respuesta.

10 **Medidas de recaptación de [³H]noradrenalina en sinaptosomas de corteza de rata**

Se homogeneizó la corteza fresca de ratas Wistar machos (125-225 g) en sacarosa 0,4M con un homogenizador de vidrio/teflón. El homogenato se centrifuga a 800 x g durante 10 min a 4°C. se descarta el pellet y el sobrenadante se centrifuga a 20.000 x g durante 55 min. se homogeneiza el pellet final (20 seg) en este buffer de
15 ensayo (6 mg de tejido original/ml = 4 mg/pocillo). Los compuestos a ensayar (o el buffer) y [³H]-noradrenalina 10 nM se agregan a placas de 96 pocillos profundos y se agitan brevemente. Composición del buffer de ensayo: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. El buffer se oxigena con O₂ 95%/CO₂ 5% durante 10 min
20 a 37°C y el pH se ajusta a 7,4. la incubación comienza con el agregado de tejido aun volumen de ensayo final de 1 ml. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, las muestras se filtran directamente en filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (humectados durante 1 hora con polietilenimina 0,1%) bajo vacío y se lavan inmediatamente con 3 x 1 ml de buffer de ensayo. La recaptación no específica se
25 determina usando talsupram (concentración final 10 µM). Duloxetine se incluye como referencia en todas las experiencias así como también en la curva de dosis-respuesta.

Los resultados de las experiencias mostraron que los compuestos de la invención examinados inhiben la recaptación de serotonina y norepinefrina con IC₅₀ por debajo de 200 nM, a excepción de los compuestos 60 y 88, los cuales inhiben la recaptación de
30 norepinefrina con IC₅₀ de 240 nM y 430 nM, respectivamente.

Mediciones de recaptación de [³H]dopamina en sinaptosomas de rata

Preparación de tejido: se sacrifican ratas wistar machos (125-250 g) por decapitación y el núcleo estriado se disecciona rápidamente y coloca en 40 vol (p/v) de sacarosa 0,40M enfriada con hielo. Se homogeneiza suavemente el tejido
35 (homogenizador de vidrio-teflón) y se obtiene la fracción P2 por centrifugación (1000 g, 10 minutos y 40000 g, 20 minutos, 4°C) suspendiéndose en 580 volúmenes de buffer fosfato de Krebs-Ringer modificado, pH 7,4.

2/989

El tejido 0,25 mg/pocillo (140µl) (tejido original) se mezcla con la suspensión del ensayo. Después de 5 minutos de preincubación se agrega 3H-dopamina 12.5 nM y la mezcla se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente.

- La incubación termina filtrando las muestras bajo vacío a través de filtros Whatman GF/C con un lavado de 1 ml de buffer. Se secan los filtros y se agrega un líquido de centelleo apropiado (Optiphase Supermix). Después de guardar durante 2 horas en la oscuridad, el contenido de radioactividad se determina por recuento de centelleo líquido. La recaptación se obtiene restando la unión no específica y el transporte pasivo medidos en presencia de 100 µM de benzotropina. Para determinar la inhibición de la recaptación se utilizan diez concentraciones de fármacos que cubran 6 decenas.

³H-DA = 3,4-(anillo-2,5,6-³H)dopamina clorhidrato procedente de New England Nuclear, actividad específica 30-50 Ci/mmol.

Hyttel, Biochem. Pharmacol. 1978, 27, 1063-1068;

Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & bil. Psychiat. 1982, 6, 277-295;

- 15 Hyttel & Larsen, Acta Pharmacol. Tox. 1985, 58, suppl. 1, 148-153.



Industria y Comercio

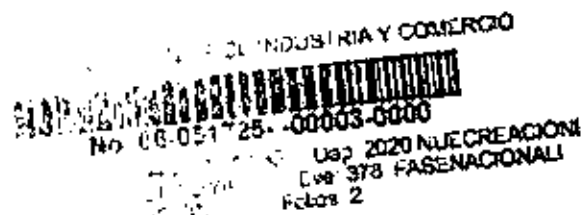
SUPERINTENDENCIA

219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,032
FECHA : MARZO 31 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062794387	2677869	31/03/2008	48,153,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
		TOTAL : 420,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTE MIL 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

Colo 11256-841-125-3
Colo 03003-841-053-3



No. 06-051725-00004-0000

 Fecha: 2008-08-12 15:57:52 Dep. 2020 NUECREACION
 Fol. 11 PATENTE/IVU Eje. 378 FASE NACIONAL
 Act. 329 CTOINFORMACION Folios 69
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:	
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Othilievej 9, Vejby-Copenhagen 2500; Dinamarca Domicilio: Vejby-Copenhagen, Dinamarca Teléfono: 846 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com
	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 217 92 11 E-mail: caveller@caveller.com
	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4 Número de expediente: <u>06.051.725</u>	
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo y solicito respetuosamente a Su Despacho que sea tenido en cuenta para continuar con el trámite de la presente solicitud de Patente _____ _____ _____	
6 Comprobante de pago No. <u>08-60.378</u> Fecha: <u>28 de julio de 2008</u>	
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

DERIVADOS DE 2-(1H-INDOLILSULFANIL)-BENCILAMINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la recaptación de serotonina y también preferentemente inhibidores de la recaptación de norepinefrina, y al uso médico de tales compuestos, por ej., en el tratamiento de la depresión y ansiedad, trastornos afectivos, trastornos dolorosos, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA) e incontinencia urinaria por estrés.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mayoría de los antidepresivos existentes en la actualidad pueden clasificarse en 3 categorías:

- 1). inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO),
- 2). bloqueantes de la recaptación del transportador de aminas biogénicas neurotransmisoras [serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA)], y
- 3). moduladores, especialmente bloqueantes de uno o más de los receptores de 5-HT y/o NE.

La depresión se asocia con una deficiencia relativa de aminas biogénicas, por lo cual el uso de bloqueantes del receptor de 5-HT y/o NE (es decir, antagonistas de 5-HT y o NE) no ha demostrado ser muy exitoso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, y los tratamientos preferidos y más eficaces en la actualidad se basan en el aumento de la neurotransmisión de 5-HT y/o NE mediante el bloqueo de su recaptación en la hendidura sináptica (Slattery, D.A. et al., "The evolution of antidepressant mechanisms", *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2004, 18, 1-21; Schloss, P. et al., "New insights into the mechanism of antidepressant therapy", *Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 102, 47-60).

La inhibición de la recaptación de monoaminas para el tratamiento de la depresión se ha estudiado por años, es decir, especialmente las monoaminas serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de aquí en más llamados ISRS) se han convertido en la primera opción terapéutica en el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales debido a que generalmente son eficaces, bien tolerados, y presentan un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos. Los fármacos ISRS son, por ejemplo, fluoxetina, sertralina y paroxetina.

No obstante, los estudios clínicos sobre depresión indican que la falta de respuesta a los ISRS conocidos es sustancial, de hasta un 30%. Otro factor, a menudo descuidado en el tratamiento antidepresivo es el cumplimiento terapéutico, que tiene un efecto bastante profundo en la motivación del paciente para continuar con la farmacoterapia. En primer lugar, existe generalmente un retardo en el efecto terapéutico de los ISRS. Algunas veces los síntomas incluso empeoran en las primeras semanas de

722

tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es generalmente un efecto colateral común en los IRSN. Si no se da respuesta a estos problemas, es probable que no haya un progreso real en la farmacoterapia de los trastornos de depresión y ansiedad. De acuerdo con esto, existe la necesidad del desarrollo de compuestos capaces de mejorar el tratamiento de la depresión y otras enfermedades relacionadas con la serotonina.

Una estrategia novedosa ha sido el desarrollo de inhibidores duales de la recaptación, por ej., en estudios clínicos sobre la depresión se examina el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la recaptación de norepinefrina (la norepinefrina se denomina también noradrenalina, NA) de compuestos como la Duloxetina (Wong, "Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonina and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699) y Venlafaxina (Khan-A et al, 30 "Venlafaxine in depressed outpatients", *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144). Los compuestos que presentan este efecto dual se conocen también como IRSN, "inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina", o IRNS, "inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina".

Se observó que el tratamiento con el inhibidor selectivo de la recaptación de NE reboxetina estimula las neuronas de 5-HT y media la liberación de 5-HT en el cerebro (Svensson, T. et al, *J. Neural. Transmission*, 2004, 111, 127), por lo cual el uso de IRSN podría ser una ventaja sinérgica en el tratamiento de la depresión o la ansiedad.

Se observó que el uso de IRSN en estudios clínicos tiene un efecto beneficioso sobre el dolor (por ej., síndrome fibromiálgico, dolor generalizado, dolor de espalda, dolor en el hombro, cefalea, dolor al despertar y durante las actividades diarias) y especialmente el dolor asociado con la depresión (Berk, M. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2003, 3, 47-451; Fishbain, D.A., et al. "Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review" *Pain Medicine* 2000 1:310-316).

Asimismo, se demostró en estudios clínicos que los IRSN tienen un efecto beneficioso en el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) (N. M. Mukaddes; Venlafaxine in attention deficit hyperactivity disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 12, Supplement 3, October 2002, Page 421).

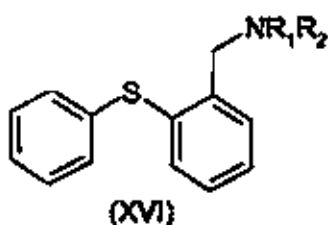
Además, se demostró que los IRSN son eficaces en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski R.R. et al. "Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence", *Journal of Urology*, 2003, 170:4, 1259-1263.)

Asimismo, Axford L. et al. describen el desarrollo de inhibidores triples de la recaptación de 5-HT, NE y DA para el tratamiento de la depresión. (2003, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 13, 3277-3280: "Bicyclo[2.2.1]heptanes as novel triple re-uptake inhibitors for the treatment of depression"). Wellbutrin (bupropión), que presenta

actividad inhibitoria de la recaptación de DA *in vitro* e *in vivo*, muestra eficacia antidepressiva. Otros estudios de combinación indican que el agregado de cierta afinidad por el sitio de recaptación de la DA puede tener algún beneficio clínico (Nelson, J. C. J. *Clin. Psychiatry* 1996, 59, 65; Masand, P. S. et al. *Depression Anxiety* 1998, 7, 89; Bodkin, J. A et al. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 137).

La presente invención proporciona derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-bencilamina, fórmula I, los cuales son inhibidores de la recaptación de serotonina. En particular, la invención proporciona compuestos que poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y de inhibición de la recaptación de norepinefrina. Asimismo, algunos de los compuestos son también inhibidores triples de la recaptación de 5-HT, NE y DA.

Los sulfuros de difenilo de fórmula (XVI) y las variaciones de los mismos se han desarrollado como inhibidores de la recaptación de serotonina y han sido sugeridos para usar en el tratamiento de la depresión, cf. por ej., US 5095039, US 4056632, EP 396827 A1 y WO 9312080. EP 402097 describe difenilsulfuros sustituidos con halógenos que se reivindican como inhibidores selectivos de la serotonina para el tratamiento de la depresión. Asimismo, WO 9717325 describe derivados de la N,N-dimetil-2-(ariltio)bencilamina reivindicados como inhibidores selectivos del transporte de serotonina y sugieren su uso como antidepressivos. J. Jilek et al., 1989, Collect. Czech Chem. Commun., 54, 3294-3338 también describe diversos derivados de sulfuros de difenilo, "fenil-tio-bencilaminas" como antidepressivos. Además, los sulfuros de difenilo se describen también en US 3803143 y se reivindica su utilidad como antidepressivos.



Numerosas publicaciones se refieren al uso de derivados de sulfuros de difenilo como "radiofármacos" para estudios de imágenes de SERT por SPECT o PET, por ej., "S. Oya et al. J. Med Chem. 2002, 45, 4716-4723" y "S. Oya et al. J. Med. Chem. 42, 3, 333-335". P. Emond et al (J. Med. Chem (2002) 45, 1253-1258) y "S. Oya et al. (J. Med. Chem. 42, 3, 333-335) examinan y tratan también los "sulfuros de difenilo" sustituidos como ligandos selectivos de los transportadores de serotonina con respecto a los transportadores de dopamina y norepinefrina (DAT, NET) midiendo las afinidades *in vitro* por los transportadores de dopamina, serotonina, y norepinefrina.

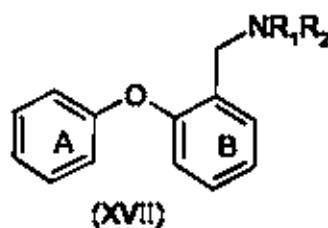
WO 0066537 describe también ciertos derivados de sulfuros de difenilo reivindicados como más selectivos para los SERT con respecto a los NET y DAT.

US 4,018,830 y US 4,055,665 describen "feniltioarakuilaminas" y "2-feniltio-bencilaminas" representadas estructuralmente como "Ar-S-Ar₂ en las cuales Ar₁ es

un sustituyente fenilalquilamina y Ar_2 es un anillo homocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido de 5-6 átomos, tal como un anillo aromático, o un anillo heteroaromático". Los compuestos se reivindican como útiles para prevenir las "arritmias cardíacas".

K. Sindelar et al., "Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 449-58, por K. Sindelar et al" describe variaciones de compuestos de fórmula (XVI) en los cuales uno de los anillos está sustituido con un anillo tiofeno que se examina para determinar su selectividad como inhibidor de la recaptación de 5-HT e inhibidor de la recaptación de NA, respectivamente, para usar como antidepresivo.

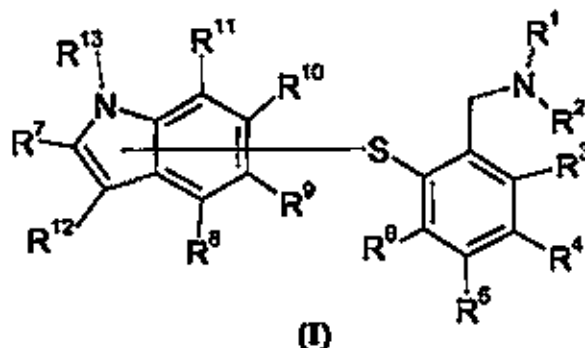
US 6.596.741 B2 y US 6.436.938 B1 y US 6.410.738 B1 describen derivados de diaril éter (XVII) de los cuales se informa que inhiben la recaptación de monoaminas, por ej., serotonina, dopamina y/o norepinefrina.



Ninguno de los compuestos desarrollados en las referencias anteriores comprende un grupo indol como las indolil-sulfenil bencilaminas de la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I



en la cual el átomo de azufre está unido al indol a través de cualquiera de los anillos carbonados del indol y en la cual R^1 - R^{13} son los definidos anteriormente; como a la base libre o a una sal del mismo.

En un aspecto adicional la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior de acuerdo con lo anteriormente descrito así como la base libre o una sal farmacéutica aceptable del mismo para usar como medicamento.

Asimismo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la descripción anterior así como la base libre o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

225

La invención proporciona además un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia en un organismo animal viviente, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de acuerdo con la descripción anterior así como una base libre o una sal, tal como una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Asimismo, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la descripción anterior en un método de tratamiento de trastornos dolorosos, THDA e incontinencia urinaria por estrés.

Asimismo, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la descripción anterior así como la base libre o una sal, tal como una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia. La invención proporciona además el uso de un compuesto de acuerdo con la descripción anterior para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos dolorosos, THDA e incontinencia urinaria por estrés.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halo" significa halógeno.

La expresión "alqu(en)ilo C_{1-6} " significa un grupo alquilo C_{1-6} , un alquenilo C_{2-6} o un alquinilo C_{2-6} .

El término "alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, aunque sin limitaciones, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Asimismo, el término "alquilo C_{1-4} " se refiere a un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, aunque sin limitaciones, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

El término "alquenilo C_{2-6} " designa a los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que comprenden una ligadura doble, incluyendo, aunque sin limitaciones, etenilo, propenilo y butenilo.

El término "alquinilo C_{2-6} " designa a los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que comprenden una ligadura triple, incluyendo, aunque sin limitaciones, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-6} " significa un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un cicloalquenilo C_{3-6} .

El término "cicloalquilo C_{3-8} " designa a un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo, aunque sin limitaciones, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquienilo C_{3-8} " designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono y una ligadura doble, incluyendo, aunque sin limitaciones, ciclopropenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

En la expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ", los términos "cicloalqu(en)ilo C_{3-8} " y "alqu(en/in)ilo C_{1-6} " son los definidos anteriormente.

El término "alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi" se refiere a grupos de la fórmula $\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6} -O-$, en los cuales $\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6}$ es el definido anteriormente.

Los términos "alqu(en/in)ilo C_{1-6} -carbonilo", "alqu(en/in)ilo C_{1-6} -aminocarbonilo" y "di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})aminocarbonilo" se refieren a grupos de fórmula $\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6} -CO-$, $\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6} -NH-CO-$ y $(\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6})_2N-CO-$, respectivamente, en los cuales $\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6}$ es el definido anteriormente.

En las expresiones "alqu(en/in)ilo C_{1-6} -amino", "di-(alquilo C_{1-6})amino", "alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio", "halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ", "halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfonilo", "halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} -sulfanilo", "alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo", y "alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo" etc., los términos "alqu(en/in)ilo C_{1-6} " y "halo" son los definidos anteriormente.

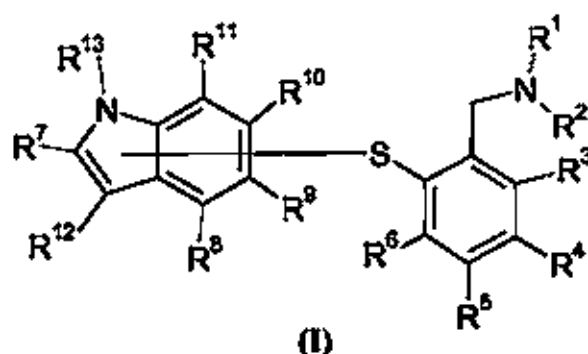
La expresión " R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprende un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un sistema anular heterocíclico de un total de 4, 5, 6 o 7 miembros, tales como, por ej., azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina. Estos sistemas anulares pueden ser no sustituidos o pueden comprender uno o más sustituyentes, tales como, por ej., un máximo de uno a dos sustituyentes, por ej., seleccionados entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} tio, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y alquilo C_{1-6} carbonilo.

Los átomos del indol están numerados de acuerdo con las pautas de la Comisión sobre Nomenclatura de Química Orgánica de IUPAC (IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry) (Rigaudy, J.; Klesney, S. P. *Nomenclature of Organic Chemistry* Pergamon Press, (1979) ISBN 0080223699).

El término "tratamiento" tal como se utiliza en la presente en relación con una enfermedad o trastorno incluye también la prevención en caso que corresponda.

Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I



en el cual el átomo de azufre está unido al indol a través de cualquiera de los anillos carbonados del mismo y en el cual

- R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene de cero a una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxy, alqu(en/in)ilo C_{1-6} ilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo; y

- R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

así como la base libre o una sal del mismo;

con la condición que:

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 2 del indol, R^7 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 3 del indol, R^{12} no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 4 del indol, R^9 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 5 del indol, R^8 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 6 del indol, R^{10} no existe; y

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 7 del indol, R^{11} no existe.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^1 - R^2 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención así como la base libre y las sales de los mismos:

R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

5 R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo;

R^1 y R^2 son metilo;

R^1 y R^2 son hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^1 - R^2 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención así como la base libre y las sales de los mismos:

10 R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente el anillo junto con el nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

15 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^1 - R^2 están también dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención así como la base libre y las sales de los mismos:

20 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7, es decir, incluyendo 5 o 6, miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el cual el sistema anular no está sustituido;

25 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7, incluyendo 5 o 6, miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el cual el sistema anular comprende uno o más sustituyentes, tales como, por ej., un máximo de uno o dos sustituyentes, por ej., seleccionados entre el grupo que consiste de hidroxil, alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), halógeno (por ej., flúor o cloro), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), alquilo C_{1-6} tio, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y alquilo C_{1-6} carbonilo;

30 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina, en el cual el anillo puede estar insustituido o puede comprender uno o más sustituyentes, tales como, por ej., un máximo de uno o dos sustituyentes, por ej., seleccionados entre el grupo que consiste de hidroxil, alquilo C_{1-6} (por ej., metilo), halógeno (por ej., flúor o cloro), alcoxi C_{1-6} (por ej., metoxi), alquilo C_{1-6} tio, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y alquilo C_{1-6} carbonilo.

35 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^3 - R^{12} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y trifluorometilo;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, metilo y trifluorometilo;

R^3-R^{12} son hidrógeno;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y cloro;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;

por lo menos uno entre R^3-R^{12} es flúor o cloro;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y ciano;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , tales como metilo;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, preferentemente alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , tal como metilo;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y trifluorometilo.

En la invención existen realizaciones en las cuales:

un número limitado de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno, por ej., por lo menos 3, o por lo menos 5 o por lo menos 6 entre R^3-R^{12} son hidrógeno;

todos entre R^3-R^{12} son hidrógeno;

solamente 1, 2, 3 o 4 entre R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno.

En una realización de la invención solamente 1, 2 o 3 entre R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno, preferentemente seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, metilo y trifluorometilo.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^3-R^{12} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en/in)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en/in)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

uno entre R^3-R^{12} es halógeno, tal como cloro o bromo o yodo o flúor;

uno entre R^3-R^{12} es ciano;

uno entre R^3-R^{12} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-6} , por ej., metilo o etilo;

233

uno entre R^3-R^{12} es hidroxí;
 uno entre R^3-R^{12} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, tal como alquiloxi C_{1-6} , por ej., metoxi;
 uno entre R^3-R^{12} es halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como halo-alquilo C_{1-6} , por ej., trifluoro-metilo.

5 En la invención, existen realizaciones en las cuales:

uno entre R^3-R^{12} es diferente de hidrógeno;
 dos entre R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno;
 tres entre R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno;
 cuatro entre R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno.

10 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^3-R^6 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(Alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxí, C_{1-6} -alkoxi, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alquilo C_{1-6} sulfanilo y alquilo C_{1-6} sulfonilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquiloxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metoxi y metilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metoxi y metilo.

30 En la invención, existen realizaciones en las cuales un número limitado de R^3-R^6 son diferentes de hidrógeno, por ej.:

solamente uno o dos entre R^3-R^6 son diferentes de hidrógeno;
 tres entre R^3-R^6 son hidrógeno y uno entre R^3-R^6 es halógeno;
 tres entre R^3-R^6 son hidrógeno y uno entre R^3-R^6 es metilo;

35 R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 es diferente de hidrógeno;

R^4 es diferente de hidrógeno, por ej., cloro, flúor, metil o metoxi, y el resto entre R^3-R^6 son hidrógeno;

R^5 es diferente de hidrógeno, por ej., cloro, flúor, metil o metoxi, y el resto entre R^3 - R^6 son hidrógeno;

solamente uno entre R^3 - R^6 es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste de flúor, cloro, metilo y metoxi;

5 R^3 - R^6 son hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^3 - R^6 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

10 R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

15 R^4 es hidrógeno;

R^4 es halógeno tal como cloro o flúor;

R^4 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} por ej., metilo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

R^5 es hidrógeno;

20 R^5 es halógeno tal como cloro;

R^6 es hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^7 - R^{12} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

25 R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(Alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxil, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonyl, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonil y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonil.

En la invención, existen realizaciones en las cuales un número limitado de R^7 - R^{12} son diferentes de hidrógeno, por ej.:

solamente uno o dos entre R^7 - R^{12} son diferentes de hidrógeno;

35 solamente uno entre R^7 - R^{12} es diferente de hidrógeno y el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, flúor, cloro o metoxi;

solamente dos entre R^7 - R^{12} son diferentes de hidrógeno y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, flúor, cloro o metoxi.

232

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^7 - R^{12} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en/in)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en/in)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^7 se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^7 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxí y alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi;

R^8 es hidrógeno;

R^8 es halógeno tal como flúor, cloro o bromo;

R^8 es ciano;

R^8 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} por ej., metilo;

R^8 es hidroxí;

R^8 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi tal como alquilo C_{1-6} oxi por ej., metoxi;

R^9 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxí y alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi;

R^9 es hidrógeno;

R^9 es halógeno tal como flúor, cloro, iodo o bromo;

R^9 es ciano;

R^9 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} por ej., metilo;

R^9 es hidroxí;

R^9 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi tal como alquilo C_{1-6} oxi por ej., metoxi;

R^{10} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno;

R^{10} es halógeno tal como flúor, cloro o bromo;

R^{10} es ciano;

R^{10} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} por ej., metilo;

R^{10} es hidroxí;

R^{10} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi tal como alquilo C_{1-6} oxi por ej., metoxi;

R^{10} es halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como halo-alquilo C_{1-6} por ej., trifluoro-metilo;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} y alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi;

R^{11} es hidrógeno;

R^{11} es halógeno tal como flúor o cloro;

2/3

R^{11} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-4} por ej., metil o etilo;

R^{11} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi tal como alquilo C_{1-6} oxi por ej., metoxi;

R^{12} se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^{12} es hidrógeno;

5 R^{12} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-4} por ej., metilo.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^7 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^7 es hidrógeno;

10 R^7 es metilo.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^{13} es están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

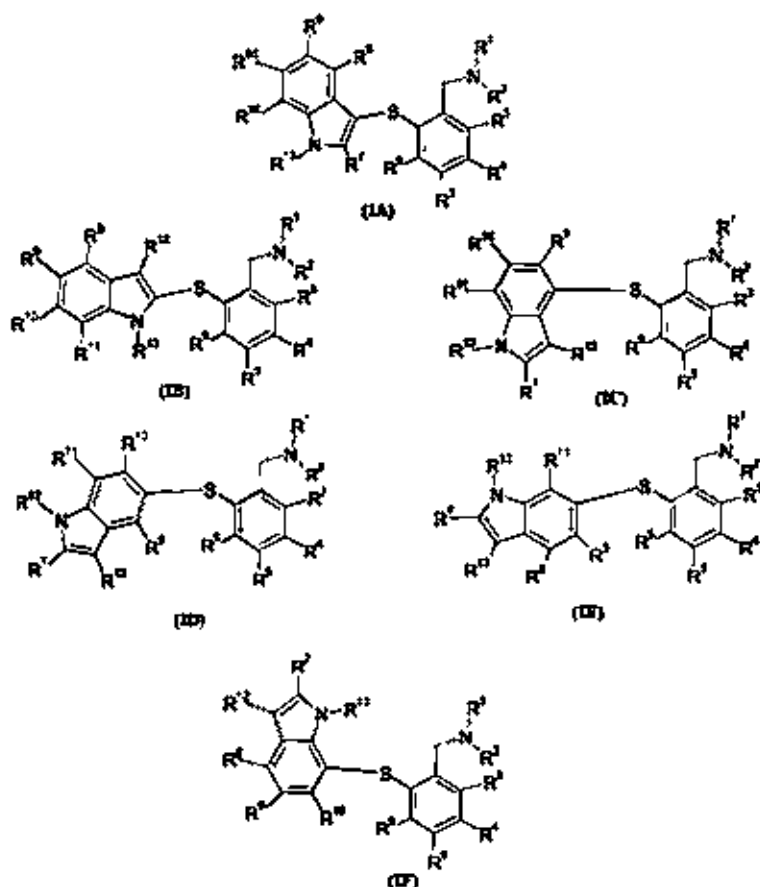
R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

15 R^{13} es hidrógeno;

R^{13} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-4} por ej., metilo.

Las realizaciones anteriores se refieren a los compuestos de la invención que tienen la fórmula I

20 En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I en el cual el átomo de azufre está unido al indol como se indica a continuación en las fórmulas IA to IF:



139

y en las cuales R^1 - R^{13} son los definidos en la presente, en particular cuando en la presente

- R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , o

5 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente el anillo junto con el nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno (por ej., flúor o cloro), ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., alquilo C_{1-6} , tal como metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-6} (por ej., cicloalquilo C_{3-6}), cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6}), amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino (por ej., alquilo C_{1-6} amino), di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino (por ej., di-(alquilo C_{1-6})amino), alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo (por ej., alquilo C_{1-6} carbonilo), aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo (por ej., alquilo C_{1-6} aminocarbonilo), di-(alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo (por ej., di-(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo)), hidroxil, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi (por ej., alcoxi C_{1-6} ; tal como metoxi), alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio (por ej., alquilo C_{1-6} tio, tal como metiltio), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., halo-alquilo C_{1-6} , tal como trifluorometilo), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo (por ej., trifluorometilsulfonilo), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo (por ej., trifluorometilsulfanilo), y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo (por ej., alquilo C_{1-6} sulfonilo);

20 - R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., alquilo C_{1-6} , tal como metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-6} (por ej., cicloalquilo C_{3-6}), y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} (por ej., cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6});

así como la base libre o una sal del mismo.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IA. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula IA con la condición que R^{12} no existe en los compuestos de fórmula general IA.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IA.

Una realización adicional se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IB. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula IB con la condición que R^7 no existe en los compuestos de fórmula general IB.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IB.

Una realización adicional se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IC. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula IC con la condición que R^8 no existe en los compuestos de fórmula general IC.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IC.

7-3

Una realización adicional se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula ID. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula ID con la condición que R^9 no existe en los compuestos de fórmula general ID.

5 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula ID.

Una realización adicional se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IE. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula IE con la condición que R^{10} no existe en los compuestos de fórmula general IE.

10 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IE.

Una realización adicional se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IF. Cualquiera de las realizaciones anteriores son también realizaciones de fórmula IF con la condición que R^{11} no existe en los compuestos de fórmula general IF.

15 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IF.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos: R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alquilo C_{1-6} sulfanilo, y alquilo C_{1-6} sulfonilo;

25 R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxí, metoxi y trifluorometilo;

R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi.

30 En la invención, existen realizaciones en las cuales un número limitado de R^8 - R^{11} son diferentes de hidrógeno, por ej.:

solamente uno entre R^8 - R^{11} es diferente de hidrógeno y preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi, mientras que el resto entre R^8 - R^{11} son hidrógeno;

35 dos entre R^8 - R^{11} son diferentes de hidrógeno y preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi mientras que dos entre R^8 - R^{11} son hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

5 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno (preferentemente flúor o cloro), metilo y metoxi y R^7 y R^{8-11} son hidrógeno;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno (preferentemente flúor o cloro), metilo y metoxi y R^7 , R^8 y R^{10-11} son hidrógeno.

10 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos: solamente uno entre R^{2-11} es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno (por ej., flúor o cloro), metilo, metoxi, hidroxil y ciano.

15 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^2 es hidroxil; R^3 es metoxi; R^4 es metilo; R^5 es ciano; R^6 es cloro; R^8 es flúor; en una realización preferida, el resto entre R^2 a R^{11} son hidrógeno.

20 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^9 es flúor; R^9 es cloro; R^9 es bromo; R^9 es todo; R^9 es metoxi; R^9 es metilo; R^9 es hidroxil; en una realización preferida, el resto entre R^2 a R^{11} son hidrógeno.

25 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^{10} es flúor; R^{10} es cloro; R^{10} es bromo; R^{10} es metilo; R^{10} es ciano; R^{10} es CF_3 ; R^{10} es metoxi; en una realización preferida, el resto entre R^2 to R^{11} son hidrógeno.

30 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R^{11} es metilo; R^{11} es etilo; R^{11} es metoxi; R^{11} es cloro; R^{11} es flúor; en una realización preferida, el resto entre R^2 to R^{11} son hidrógeno.

35 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos: R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, flúor y cloro.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R^{13} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

7/23

R^{13} es hidrógeno;

R^{13} es alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es alquilo C_{1-4} ;

R^{13} es metilo.

- 5 Una realización se refiere un compuesto s de fórmula IA, en los cuales R^{13} es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , por ej., un alquilo C_{1-4} , tal como metilo y en los cuales R^1 - R^{11} son los definidos en la presente.

- 10 A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

- 15 el compuesto tiene la fórmula IA en la cual R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-4} , tal como metilo, R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y halógeno, por ej., cloro o flúor, R^7 es hidrógeno o metilo, R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, metoxi y halógeno, por ej., cloro o flúor, y R^{13} es hidrógeno, y en los cuales como máximo uno o dos entre R^3 - R^{11} son diferentes de hidrógeno y como máximo uno o dos entre R^3 - R^6 son diferentes de hidrógeno.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona entre los siguientes listados:

20

Compuesto N°	Nombre del Compuesto
1	[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
2	[2-(6-ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
3	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
4	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
5	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
6	[2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
7	Dimetil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil]-amina
8	[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
9	[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
10	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
11	[2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina
12	Dimetil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil]-amina
13	Dimetil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil]-amina
14	[2-(4-ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] dimetil amina

239

15	Dimetil-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
16	Dimetil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
17	[2-(4-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
18	[2-(6-ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
19	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
20	[2-(6-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
21	[2-(4-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
22	[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
23	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
24	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
25	Metil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
26	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
27	Metil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
28	[2-(6-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
29	Metil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
30	Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
31	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
32	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
33	[2-(6-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
34	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
35	[2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
36	[2-(5-Metoksi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
37	[2-(5,6-Dimetoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
38	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
39	Metil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
40	[2-(4,7-Dimetoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
41	[2-(5-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
42	[2-(4-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
43	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
44	[2-(7-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
45	[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
46	Metil-[2-(6-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina

47	[2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
48	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
49	[2-(7-Kloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
50	[2-(5-Iodo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
51	[2-(8-Hidro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
52	[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]metil amina
53	Metil-[2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil] amina
54	[2-(5,6-Dimetoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
55	[5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
56	[5-Fluoro-2-(4-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
57	[2-(4-Kloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
58	[2-(7-Kloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
59	[5-Fluoro-2-(6-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
60	[5-Fluoro-2-(7-metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
61	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
62	3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol
63	3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol
64	[5-Fluoro-2-(5-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
65	[5-Fluoro-2-(4-metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
66	[2-(6-Kloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
67	[2-(5-Kloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
68	[5-Fluoro-2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
69	[5-Fluoro-2-(5-metoksi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
70	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
71	[5-Fluoro-2-(5-metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
72	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina
73	[5-Fluoro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
74	[5-Fluoro-2-(6-metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
75	[5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
76	[5-Fluoro-2-(8-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
77	[5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
78	[5-Fluoro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

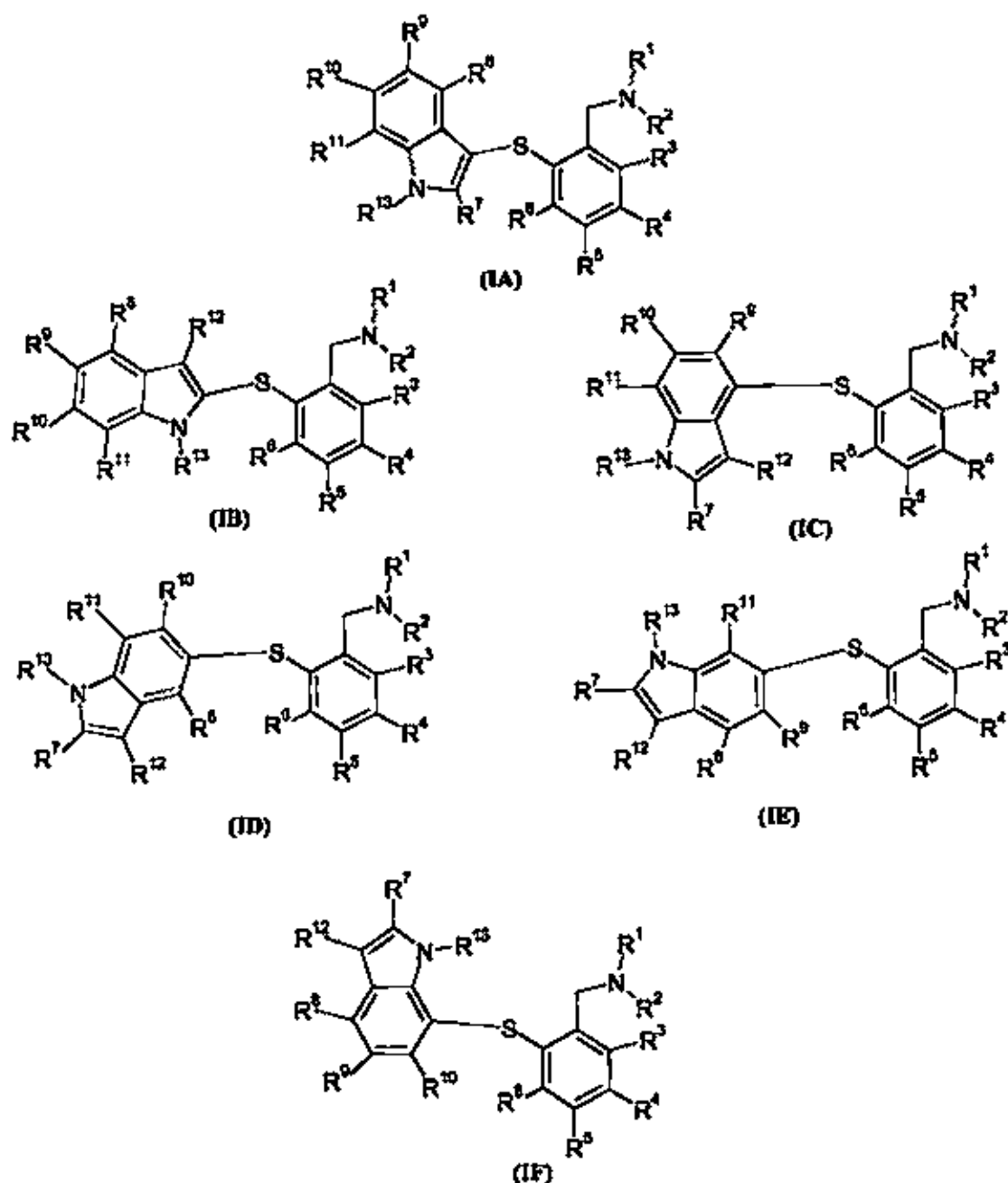
79	[5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
80	[5-Fluoro-2-(5-fluor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
81	[5-Cloro-2-(5-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
82	[5-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
83	[5-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
84	[5-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
85	[5-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
86	[5-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
87	[5-Cloro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
88	[5-Cloro-2-(5-fluor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
89	[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
90	Metil-[5-metil-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina
91	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
92	[2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
93	Metil-[5-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina
94	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
95	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
96	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
98	3-(4-Metil-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol
99	[5-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
100	[2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
101	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
102	5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol
103	5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol
104	5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1H-indol
105	[4-Cloro-2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
106	[4-Cloro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
107	[4-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
108	[4-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
109	[4-Cloro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
110	[4-Cloro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

111	[4-Cloro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
112	[4-Cloro-2-(4-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
113	[4-Cloro-2-(7-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
114	[4-Cloro-2-(7-etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
115	[4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
116	[4-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
117	[4-Cloro-2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
118	[4-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
119	[4-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
120	[4-Cloro-2-(5-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
121	[4-Cloro-2-(6-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
122	[4-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
123	[4-Cloro-2-(7-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
124	[4-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
125	[4-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
126	[4-Cloro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
127	[4-Cloro-2-(5-fluor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
128	2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina
129	[2-(5-Fluoro-4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
130	[2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
131	[2-(4,6-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
132	3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-4-ol
133	2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina
134	[2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
135	6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-5-ol
136	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
137	[2-(1H-indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
138	[2-(1H-indol-4-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
139	[2-(1H-indol-6-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
140	[2-(1H-indol-7-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

así como la base libre o una sal del mismo, tal como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Un aspecto no limitante de la invención se refiere a tales compuestos de acuerdo con las realizaciones 1-87 que figuran a continuación:

1. Un compuesto representado por las fórmulas generales IA a IF:



5

en las cuales

- R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, y cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆; o R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

10

- R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitró, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, amino, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ amino, di-(alqu(en/in)ilo C₁₋₆)amino, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C₁₋₆)aminocarbonilo,

hidroxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo; y

- R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

5 o una sal del mismo.

2. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.

3. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 - R^2 se seleccionan
10 independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.

4. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo; o una sal del mismo.

5. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 y R^2 son metilo; o una sal
del mismo.

6. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 y R^2 son hidrógeno; o una
15 sal del mismo.

7. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional
20 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o una sal del mismo.

8. El compuesto de la realización 1, en el cual R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina; o una sal del mismo.

9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^{12} se
25 seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxi, alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alquilo C_{1-6} sulfanilo, y alquilo C_{1-6} sulfonilo; o una sal del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 se
30 seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo; o una sal del
35 mismo.

11. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} .

cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , alquilio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alquilo C_{1-6} sulfonilo, y alquilo C_{1-6} sulfonilo; o una sal del mismo.

5 12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.

10 13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metilo; o una sal del mismo.

14. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el cual solamente uno o dos entre R^3 - R^6 son diferentes de hidrógeno.

15. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el cual solamente uno entre R^3 - R^6 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

15 16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual tres entre R^3 - R^6 son hidrógeno y uno entre R^3 - R^6 es halógeno; o una sal del mismo.

17. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual tres entre R^3 - R^6 son hidrógeno y uno entre R^3 - R^6 es metilo; o una sal del mismo.

20 18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 15-17, en el cual R^4 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

19. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 15-17, en el cual R^5 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

20. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 son hidrógeno; o una sal del mismo.

25 21. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el cual R^{13} es hidrógeno; o una sal del mismo.

22. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el cual R^{13} es alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.

30 23. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el cual R^{13} es metilo; o una sal del mismo.

24. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA; o una sal del mismo.

25. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IB; o una sal del mismo.

35 26. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IC; o una sal del mismo.

27. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula ID; o una sal del mismo.

1245

28. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IE; o una sal del mismo.

29. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IF, o una sal del mismo.

5 30. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, nitró, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-
10 alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonylo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonylo; o una sal del mismo.

31. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste de
15 hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonylo, halo-alquilo C_{1-6} sulfanilo, y alquilo C_{1-6} sulfonylo; o una sal del mismo.

20 32. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.

33. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 es metilo; o una sal del mismo.

34. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las
25 realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitró, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxí,
30 alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonylo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonylo; o una sal del mismo.

35. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 - R^{11} se seleccionan
35 independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, di-(alquilo C_{1-6})amino, alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-6} amino)carbonilo, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} tio, halo-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} sulfonylo, halo-alquilo C_{1-6} sulfanilo, y alquilo C_{1-6} sulfonylo; o una sal del mismo.

36. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9-R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxil, metoxil y trifluorometilo; o una sal del mismo.

37. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9-R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi; o una sal del mismo.

38. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 34-36, en el cual solamente uno entre R^9-R^{11} es diferente de hidrógeno mientras que el resto entre R^9-R^{11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

39. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 34-38, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y dos entre R^{6-11} son diferentes de hidrógeno y dos entre R^{6-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

40. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o 30-37, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno, metilo, y metoxi; o una sal del mismo.

41. El compuesto de la realización 40, en el cual R^{9-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

42. El compuesto de la realización 41, en el cual R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.

43. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o 30-37, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno, metilo, y metoxi; o una sal del mismo.

44. El compuesto de la realización 43, en el cual R^8 y R^{10-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

45. El compuesto de la realización 44, en el cual R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.

46. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y en el cual R^{6-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

47. El compuesto de la realización 38 o 39, en el cual el sustituyente(s) entre R^{6-11} que es diferente de hidrógeno es/se seleccionan entre el grupo que consiste de halógeno, metilo, metoxi, hidroxil, ciano; o una sal del mismo.

48. El compuesto de la realización 1, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA, y

- R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o a alquilo C_{1-6} ;
- R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo, en el cual como máximo uno o dos entre R^3-R^6 son diferentes de hidrógeno;
- R^7 es hidrógeno o metilo

- R^{8-11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo, y metoxi en el cual como máximo uno o dos entre R^8-R^{11} son diferentes de hidrógeno;

- R^{12} es hidrógeno.

o una sal del mismo.

5 49. El compuesto de la realización 1 en el cual el compuesto tiene la fórmula IA,

- R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo;

- R^3-R^6 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 13-20;

- R^7 es hidrógeno

10 - R^8-R^{11} son los definidos en las reivindicaciones 36-47

- R^{12} es hidrógeno;

o una sal del mismo.

15 50. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es hidroxí; o una sal del mismo.

51. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es metoxi; o una sal del mismo.

20 52. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es metilo; o una sal del mismo.

53. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es ciano; o una sal del mismo.

25 54. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es Cl; o una sal del mismo.

30 55. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es F; o una sal del mismo.

56. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es ciano; o una sal del mismo.

35 57. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es F; o una sal del mismo.

58. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^5 es Cl; o una sal del mismo.

59. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 es Br; o una sal del mismo.

60. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 es I; o una sal del mismo.

61. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 es metoxi; o una sal del mismo.

62. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 es metilo; o una sal del mismo.

63. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 es hidrox; o una sal del mismo.

64. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es F; o una sal del mismo.

65. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es Cl; o una sal del mismo.

66. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es Br; o una sal del mismo.

67. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es metilo; o una sal del mismo.

68. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es ciano; o una sal del mismo.

69. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es CF_3 ; o una sal del mismo.

70. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} es metoxi; o una sal del mismo.

71. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{11} es metilo; o una sal del mismo.

249

72. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{11} es etilo; o una sal del mismo.

73. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{11} es metoxi; o una sal del mismo.

74. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{11} es Cl; o una sal del mismo.

75. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{11} es F; o una sal del mismo.

76. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 50-75, en el cual el resto entre R^6 a R^{11} es hidrógeno; o una sal del mismo.

77. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, flúor y cloro; o una sal del mismo.

78. El compuesto de la realización 77, en el cual por lo menos uno entre R^{10} y R^{11} es hidrógeno; o una sal del mismo.

79. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste de:

[2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina;

[2-(5-ciano-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(4-Fluoro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(4-Cloro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(5-Fluoro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(5-Cloro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Dimetil-[2-(7-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

[2-(7-Metoxi-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(5-Metoxi-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(6-Fluoro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

[2-(6-Cloro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Dimetil-[2-(2-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

Dimetil-[2-(6-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

[2-(4-ciano-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Dimetil-[2-(1-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

Dimetil-[2-(4-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

Dimetil-[2-(4-hidroxi-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina

1250

- [2-(6-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 5 [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 Metil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 10 Metil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(6-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 15 [2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 20 [2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
 [2-(4,7-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 25 [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(6-Trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina;
 30 [5-Hidroxi-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(5-Iodo-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(6-Hidro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 35 [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]metil amina;
 [2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

- [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-trifluorometil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 5 [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol;
 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol;
 [5-Fluoro-2-(5-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 10 [2-(6-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 15 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 20 [5-Fluoro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-fluor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 25 [5-Cloro-2-(5-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 30 [5-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(6-fluor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-fluor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 Metil-[5-metil-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina;
 35 [2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 Metil-[5-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina;
 [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;

- [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 3-(4-Metil-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-6-ol;
 [5-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 5 [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 6-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;
 5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-ilmetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;
 5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;
 10 [4-Cloro-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 15 [4-Cloro-2-(5-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(6-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-fluor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 20 [4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(8-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 25 [4-Cloro-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 30 [4-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-fluor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina;
 [2-(5-Fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 35 [2-(4,5-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(4,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-4-ol;
 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina;
 [2-(5,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

123

6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-5-ol; [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;

[2-(1H-Indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

[2-(1H-Indol-4-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

5 [2-(1H-Indol-6-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina; y

[2-(1H-Indol-7-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

o una sal del mismo.

80. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el cual el compuesto tiene la fórmula (B) y R¹² es hidrógeno o metilo; o una sal del mismo.

10 81. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para usar en un medicamento.

82. El uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

15 83. El uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia.

20 84. El uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

25 85. Un método para el tratamiento de un trastorno afectivo que comprende administrar una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30 86. Un método para el tratamiento de depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia que comprende administrar una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

35 87. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-80 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención comprende las bases libres de los compuestos de la invención.

259

La presente invención comprende además sales de los compuestos de la invención, generalmente, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Tales sales incluyen sales de adición aceptables desde el punto de vista farmacéutico, sales de metales, de amonio y sales de alquilamonio aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinnámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pantoico, bismetilen salicílico, etanedisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilínicos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares.

Asimismo, se consideran aceptables desde el punto de vista farmacéutico las sales de adición con hidratos que los presentes compuestos son capaces de formar.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en forma no solvatada así como también solvatada con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agua, etanol y similares. En general, para los propósitos de esta invención, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se entiende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados, y cualquier mezcla de los mismos incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden resolverse en antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto aminado con actividad óptica por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en antípodas ópticas se basa en una cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención pueden resolverse también en sus antípodas ópticas, por ej., por cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención pueden resolverse también por formación de derivados diastereoméricos. También pueden usarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos conocidos por experto en la materia. Estos métodos incluyen los tratados por J. Jaques, A. Collet y S. Willen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley y Sons, New York (1981). Asimismo, los

compuestos con actividad óptica pueden prepararse a partir de materiales iniciales con actividad óptica.

Además, cuando está presente una ligadura doble o un sistema anular totalmente o parcialmente saturado pueden formarse isómeros geométricos en la molécula. Se entiende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un esqueleto con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Se entiende que estas también están incluidas en el alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes y se entiende que cualquiera de las formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar se incluyen en el alcance de la presente invención.

La invención comprende también profármacos de los presentes compuestos, los cuales al administrarse sufren una transformación química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general I, IA, IB, IC, IE o IF los cuales se transforman fácilmente *in vivo* en el compuesto deseado de la fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención comprende también metabolitos activos de los presentes compuestos.

Tal como se describió anteriormente, los compuestos de la invención, derivados de 2-(1H-indolilsulfenil)-benclamina, son inhibidores de la recaptación de serotonina.

De acuerdo con esto, una realización de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (por ej., fórmula IA) así como a la base libre o a una sal de los mismos, en los cuales R^1 - R^{13} son los descritos en la presente, y donde los compuestos son inhibidores de la recaptación de serotonina, es decir, por ej., que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) de 5 μM o menos, comúnmente de 1 μM o menos, preferentemente menos de 500nM o menos de 100 nM o menos de 50 nM, preferentemente determinada por el método descrito en el Ejemplo 9 – Ensayo de unión al transportador.

Una realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (por ej., fórmula IA) así como a la base libre o sales de los mismos, en los cuales R^1 - R^{13} son los descritos en la presente, y donde los compuestos son inhibidores de la recaptación de norepinefrina, es decir, por ej., que tienen una afinidad de unión (IC_{50}) de 5 μM o menos, comúnmente de 1 μM o menos, preferentemente menos de 500nM, menos de 100 nM o menos de 50 nM, preferentemente determinada por el método descrito en el Ejemplo 9 – Ensayo de unión al transportador.

27/5/25

Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (por ej., fórmula (IA)) así como a la base libre o a sales de los mismos, en los cuales R^1 - R^{13} son los descritos en la presente, y donde los compuestos son inhibidores de la recaptación de dopamina, es decir, por ej., que tienen una afinidad de unión (IC50) de 5 μ M o menos, comúnmente de 1 μ M o menos, preferentemente menos de 500nM, menos de 100 nM o menos de 50 nM, preferentemente determinada por el método descrito en el Ejemplo 9 – Ensayo de unión al transportador.

En particular, la invención proporciona compuestos que poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de norepinefrina. De acuerdo con esto, una realización preferida se refiere a compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (por ej., de fórmula IA) para los cuales R^1 - R^{13} son los descritos en la presente) que son inhibidores duales de la recaptación de norepinefrina y serotonina, es decir, compuestos de la invención que son inhibidores de la recaptación de norepinefrina e inhibidores de la recaptación de serotonina, cada uno de los cuales son los definidos anteriormente.

En una realización, se prefiere que los compuestos de la invención posean el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de norepinefrina descritos anteriormente, que tales compuestos no sean además inhibidores de la recaptación de dopamina. De este modo, esta realización se refiere a compuestos de la invención que tienen una afinidad de unión por el transportador de la serotonina que es por lo menos 5, preferentemente por lo menos 10 o aún más preferentemente por lo menos 20 o 30 veces mayor que la afinidad de unión por el transportador de dopamina, preferentemente determinada por los métodos descritos en el Ejemplo 9 – Ensayo de unión al transportador.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos que poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina. De acuerdo con esto, una realización preferida se refiere a compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (por ej., fórmula IA) para los cuales R^1 - R^{13} son los descritos en la presente) que son inhibidores triples de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, es decir, compuestos de la invención que al mismo tiempo son inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de dopamina, cada uno de los cuales son los definidos anteriormente.

Uso farmacéutico

En un aspecto adicional la invención proporciona un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para usar como medicamento.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores del transportador de serotonina. En particular, se proporcionan compuestos de la invención que son inhibidores duales de los transportadores de serotonina y

noradrenalina. Los compuestos de la invención pueden de esta forma ser útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en los cuales están implicadas la serotonina y/o noradrenalina.

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para usar como medicamento, es decir, en particular un compuesto representado por la fórmula general I, IA, IB, IC, IE o IF, por ej., la fórmula IA, en la cual

- R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; donde la estructura anular está sustituida o no sustituida como se describe en la presente;

- R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-6})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)ilo C_{1-6} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-6} ilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo; y

- R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

así como la base libre o una sal del mismo;

con la condición que:

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 2 del indol, R^7 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 3 del indol, R^{12} no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 4 del indol, R^8 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 5 del indol, R^9 no existe;

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 6 del indol, R^{10} no existe; y

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 7 del indol, R^{11} no existe.

Mediante la expresión un compuesto de la invención se designa a una de las realizaciones de la fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF, en particular la fórmula IA descrita en la presente.

f 13

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo y un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en los cuales es beneficioso un inhibidor de la recaptación de serotonina. El medicamento puede comprender cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en la presente.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, los cuales es beneficioso el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de norepinefrina. El medicamento puede comprender cualquiera de las realizaciones de la fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en la presente.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en los cuales es beneficioso el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina y de recaptación de dopamina. El medicamento puede comprender cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en la presente.

Una realización adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos dolorosos, THDA e incontinencia urinaria por estrés.

En particular, la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno afectivos. A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, el trastorno afectivo a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.

Una realización adicional se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos depresivos. Comúnmente, el trastorno depresivo a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión postnatal, distimia y depresión asociada con trastorno bipolar, Alzheimer, psicosis o Parkinson. A fin de ilustrar la invención sin limitaciones, una realización de la invención se refiere al tratamiento del

2/3/91

trastorno depresivo; otra realización se refiere al tratamiento de depresión postnatal; otra realización se refiere al tratamiento de distimia; otra realización se refiere al tratamiento de depresión asociada con el trastorno bipolar, Alzheimer, psicosis o Parkinson. A fin de ilustrar la invención sin limitaciones, una realización de la invención se refiere al

5 tratamiento de depresión asociada con trastorno bipolar; otra realización se refiere al tratamiento de depresión asociada con Alzheimer; otra realización se refiere al tratamiento de depresión asociada con psicosis; otra realización se refiere al tratamiento de depresión asociada con Parkinson.

En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la

10 preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de depresión.

En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de

15 ansiedad. Comúnmente, los trastornos de ansiedad a tratar se seleccionan entre el grupo que consiste de trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia. En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base

20 libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de ansiedad general. En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de ansiedad social. En una realización adicional la invención se refiere

25 además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. En una realización adicional la presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo. En una realización adicional la invención se refiere

30 además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de pánico. En una realización adicional la presente invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de ataques de

35 pánico. En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de fobias específicas. En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la

invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la fobia social. En una realización adicional la invención se refiere además al uso de un compuesto de la invención así como a la base libre o a una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la agorafobia.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados entre el grupo que consiste de un trastorno afectivo, tal como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia en un organismo animal vivo, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de la invención así como la base libre o una sal del mismo, es decir, en particular un compuesto representado por la fórmula general I, IA, IB, IC, IE o IF, por ej., la fórmula IA.

En una realización adicional la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE así como la base libre o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos dolorosos. A fin de ilustrar la invención sin limitaciones, el trastorno doloroso a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome fibromiálgico (FMS), dolor generalizado, dolor de espalda, dolor en el hombro, cefalea, así como también dolor al despertar y durante las actividades diarias. A fin de ilustrar la invención sin limitaciones, una realización de la invención se refiere al tratamiento del síndrome fibromiálgico; otra realización se refiere al tratamiento del dolor generalizado; otra realización se refiere al tratamiento del dolor de espalda; otra realización se refiere al tratamiento del dolor en el hombro; otra realización se refiere al tratamiento de la cefalea; otra realización se refiere al tratamiento del dolor en el despertar y durante las actividades diarias.

En una realización adicional la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE así como la base libre o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de hiperactividad y déficit de atención.

En una realización adicional la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE así como la base libre o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés.

Composición farmacéutica

Los compuestos de la invención así como la base libre o la sal de los mismos pueden administrarse solos o combinados con vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones

28/26A

farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como así también con otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 18 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier ruta adecuada tal como la oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), se prefiere la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el principio activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, comprimidos de disolución oral, polvos y gránulos. Si corresponde, pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse de modo de proporcionar la liberación controlada del principio activo, tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos conocidos en la práctica.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas, como así también polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables de depósito se contemplan también y se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, sprays, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de la invención se administra en una cantidad de desde alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día.

Ventajosamente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de alrededor de 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total está generalmente en el rango de alrededor de 0,05 - 500 mg.

Una forma de dosificación oral usual se encuentra en el rango de desde alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente desde alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día, administrados en una o más dosis, tales como 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y forma de administración, el sexo, edad, peso y estado general del sujeto a tratar, la

fda

naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la materia.

Las formulaciones pueden presentarse ventajosamente en una forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Una forma de unidad de dosificación para administración por vía oral una o más veces por día, tal como 1 a 3 veces por día puede contener desde 0,01 a alrededor de 1000 mg, preferentemente desde alrededor de 0,05 a alrededor de 500 mg, y más preferentemente desde alrededor de 0,5 mg a alrededor de 200 mg.

En rutas de administración parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis se encuentran comúnmente en el orden de alrededor de la mitad de las dosis empleadas para la administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como sustancia libre o como una sal, tal como una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Un ejemplo es una sal de adición con un ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, tales sales se preparan en forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido, tal como un ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos representativos se mencionaron anteriormente.

En la administración parenteral, pueden emplearse soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceites de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben tamponarse en forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido debe volverse primero isotónico con suficiente solución salina o o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados son fáciles de obtener mediante técnicas estándares conocidos por los expertos en la materia.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o materiales de relleno inertes, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquil éteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Asimismo, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la práctica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. La composición farmacéutica formada combinando el compuesto de la invención y los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas de

administración descritas. La formulación puede presentarse ventajosamente en una forma de dosificación unitaria con métodos conocidos en el arte farmacéutico.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo, y que puede incluir un excipiente adecuado. Asimismo, las formulaciones existentes para administración oral pueden presentarse en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

En caso de usar un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser comprimida, por ej., colocada en forma de polvo o pellet en una cápsula de gelatina dura o por ej., en forma de una tableta o comprimido de disolución oral. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero usualmente es de alrededor de 25 mg a alrededor de 1 g.

En caso de usar un vehículo líquido, la preparación puede presentarse en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable tal como una suspensión o solución acuosa o no acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse con los métodos convencionales existentes en la práctica.

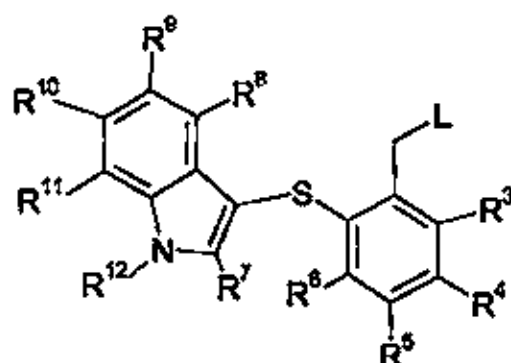
Por ejemplo: los comprimidos pueden prepararse mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y comprimiendo ulteriormente la mezcla en una máquina comprimidora convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Puede usarse cualquier otro adyuvante o aditivo utilizado comúnmente para tales fines como colorantes, saborizantes, conservantes, etc. Siempre que sean compatibles con los principios activos.

Las soluciones para inyección pueden prepararse disolviendo el principio activo y los posibles aditivos en parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizándola y envasándola en ampollas o viales adecuados. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la práctica, tales como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

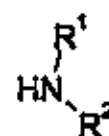
En un aspecto adicional la presente invención se refiere a un método de preparación de un compuesto de la invención como se describe a continuación.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención puede prepararse de la siguiente forma:
Método 1 (para compuestos de fórmula IA) Alquilación de una amina de fórmula III con un derivado alquilante de fórmula II:



(II)

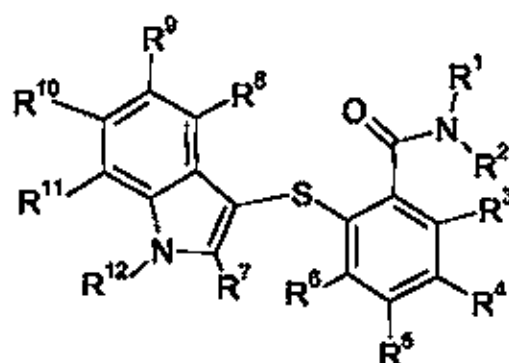


(III)

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente, y L es un grupo saliente tal como por ej., halógeno, mesilato o tosilato;

en el cual el compuesto de fórmula IA se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Método 2 (para compuestos de fórmula IA) Reducción de un derivado amida de fórmula IV:

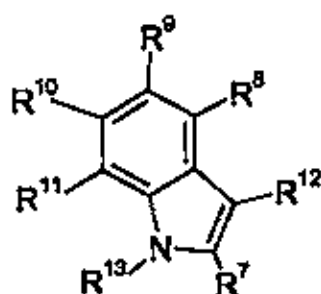


(IV)

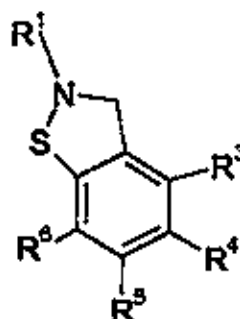
en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula IA se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Método 3 (para compuestos de fórmula IA, también para compuestos de fórmula IB cuando $R^{12} \neq$ hidrógeno) Reacción de un indol de fórmula V con un reactivo de fórmula VI mediante el uso de un catalizador:



(V)



(VI)

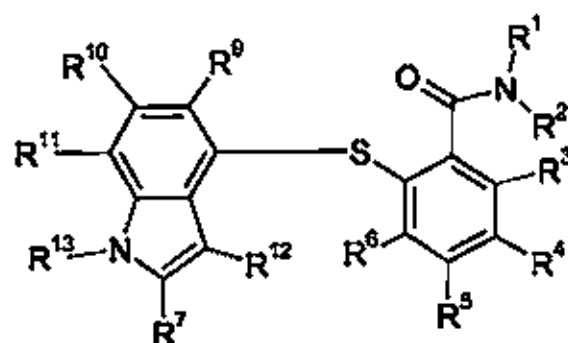
en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

2/26

en el cual el compuesto de fórmula IA o el compuesto de fórmula IB cuando R^{12} es * de hidrógeno se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Método 4 (para compuestos de fórmula IC) Reducción de un derivado amida de fórmula

5 VII:

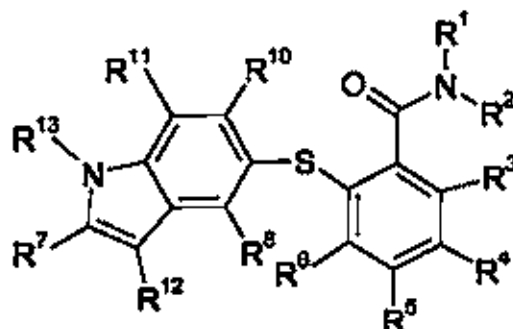


(VII)

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula IC se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10 Método 5 (para compuestos de fórmula ID) Reducción de un derivado amida de fórmula VIII:



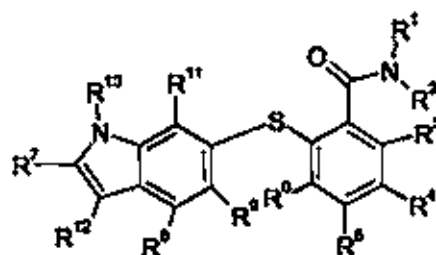
(VIII)

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula ID se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15

Método 6 (para compuestos de fórmula IE) Reducción de un derivado amida de fórmula IX:



(IX)

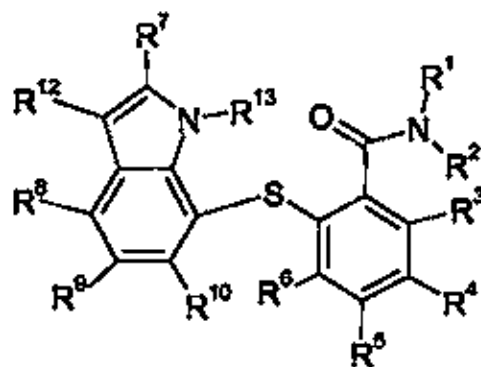
7/206

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula IE se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Método 7 (para compuestos de fórmula IF) Reducción de un derivado amida de fórmula

5 X:

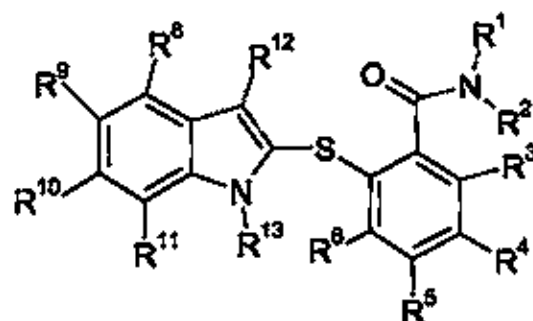


(X)

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula IF se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10 Método 8 (para compuestos de fórmula IB con R^{12} = hidrógeno) Reducción de un derivado amida de fórmula XI:

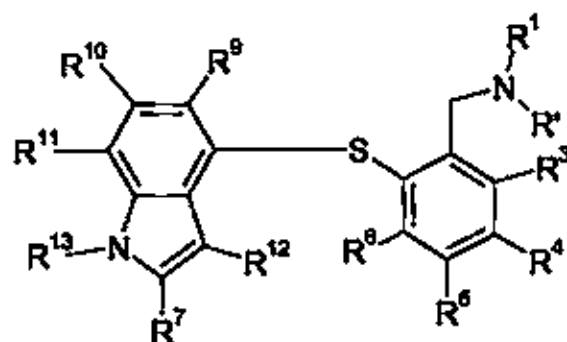


(XI)

en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

en el cual el compuesto de fórmula IB se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15 Método 8 (para compuestos de fórmula IC con R^2 = hidrógeno) Desprotección de un compuesto de fórmula XII:

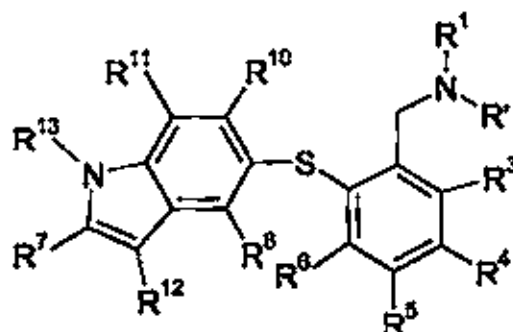


(XII)

en el cual R^1 , R^3 - R^{13} son los definidos en la presente y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, ter-butil-, alil-, o bencil-carbamato);

en el cual el compuesto de fórmula IC se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

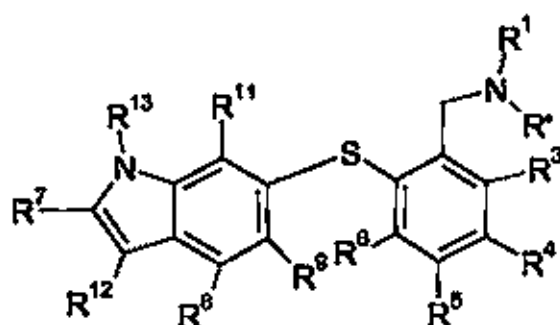
- 5 Método 10 (para compuestos de fórmula ID con $R^2 = \text{hidrógeno}$) Desprotección de un compuesto de fórmula XIII:



(XIII)

en el cual R^1 , R^3 - R^{13} son los definidos en la presente y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, ter-butil-, alil-, o bencil-carbamato);

- 10 en el cual el compuesto de fórmula ID se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
Método 11 (para compuestos de fórmula IE con $R^2 = \text{hidrógeno}$) Desprotección de un compuesto de fórmula XIV:

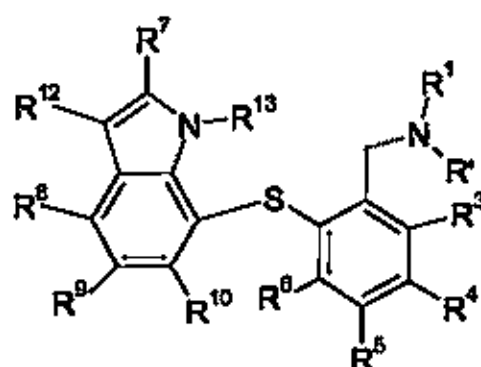


(XIV)

- 15 en el cual R^1 , R^3 - R^{13} son los definidos en la presente y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, ter-butil-, alil-, o bencil-carbamato);

en el cual el compuesto de fórmula IE se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

- Método 12 (para compuestos de fórmula IF con $R^2 = \text{hidrógeno}$) Desprotección de un
20 compuesto de fórmula XV:



(XV)

en el cual R^1 , R^2 - R^{13} son los definidos en la presente y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, *ter*-butil-, alil-, o bencil-carbamato);

en el cual el compuesto de fórmula IF se aísla como base libre o una sal, tal como una sal de adición de un ácido del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La alquilación de acuerdo con el método 1 se realiza ventajosamente en un solvente orgánico tal como un alcohol o cetona adecuados en ebullición, preferentemente en presencia de una base orgánica o inorgánica (carbonato de potasio, diisopropiletilamina o trietilamina) a temperatura de reflujo. Alternativamente, la alquilación puede realizarse a una temperatura fija, diferente del punto de ebullición, en uno de los solventes mencionados anteriormente o en dimetil formamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o *N*-metilpirrolidin-2-ona (NMP), preferentemente en presencia de una base. Los derivados de alquilación de fórmula II pueden derivar de los alcoholes bencílicos correspondientes que a su vez se sintetizan a partir de los ácidos benzoicos correspondientes mediante métodos de reducción usuales, por ej., usando hidruro de litio y aluminio. Los ácidos benzoicos correspondientes pueden sintetizarse mediante métodos análogos a los descritos en la por ej., Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.*; 36, 1999, 643 -- 652. Las aminas de fórmula III existen en el comercio.

La reducción de acuerdo con el método 2 se realiza con los métodos usuales que figuran en la bibliografía, es decir, mediante el uso de un agente reductor como el borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula V pueden prepararse por acoplamiento con los ácidos benzoicos correspondientes (sintetizados por métodos análogos a los descritos en la por ej., Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.*; 36, 1999, 643 -- 652 y Hamel, P.; Zajac, N.; Atkinson, J. G.; Girard, Y.; *J. Org. Chem.*; 59; 21; 1994; 6372-6377) con una amina de fórmula III mediante métodos usuales por ej., a través de un cloruro de ácido carboxílico o de ésteres activados o mediante el uso de ácidos carboxílicos combinados con un reactivo de acoplamiento tal como por ej., diciclohexil carbodilimida.

La reacción del método 3 puede realizarse haciendo reaccionar un *N*-alquil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol de fórmula VI con un indol de fórmula V en presencia de un agente activante como por ej., un ácido de Lewis o por ej., un agente oxidante como por

2/2/2014

ej., N-clorosuccinimida. Los N-alquil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazoles de fórmula VI pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en la literatura, por ej., Hoffmann, R. W.; Goldmann, S.; *Chem.Ber.* 111, 1978, 2716-2725 y Kanakarejan, K.; Meier, H.; *Angew.Chem.* 96, 1984, 220. Los indoles de fórmula V existen en el comercio o pueden prepararse mediante métodos convencionales como los descritos en trabajos corrientes como por ej., Houben-Weil, *Methoden der organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart y Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York.

La reducción de acuerdo con el método 4 se realiza por métodos usuales que figuran en la literatura, es decir, mediante el uso de un agente reductor como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula VII pueden prepararse acoplando las 2-mercapto-benzamidas correspondientes (sintetizadas por reducción de las 2,2'-ditiobenzamidas correspondientes análogas a las descritas en, por ej., Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R. S.; et al. *J.Med.Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 4-halo- o 4-pseudohalo indol mediante métodos análogos a los descritos en la literatura, por ej., Schopfer, U.; Sclapbach, A. *Tetrahedron*, 57, 2001, 3069-3073, donde "halo" es bromo o yodo, o "pseudohalo" es, por ej., triflato o nonaflato. Cuando R^{13} = hidrógeno en la fórmula VII, esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la misma de acuerdo con los procedimientos usuales en la literatura con grupos protectores usuales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo ter-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 5 se realiza mediante métodos usuales que figuran en la literatura, es decir, usando un agente reductor como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula VIII pueden prepararse por acoplamiento de las 2-mercapto-benzamidas correspondientes (sintetizadas por reducción de las 2,2'-ditiobenzamidas correspondientes análogas a las descritas en, por ej., Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R. S.; et al. *J.Med.Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 5-halo- o 5-pseudohalo indol mediante métodos análogos a los descritos en la literatura, por ej., Schopfer, U.; Sclapbach, A. *Tetrahedron*, 57, 2001, 3069-3073, donde "halo" es bromo o yodo, o "pseudohalo" es, por ej., triflato o nonaflato. Cuando R^{13} = hidrógeno en la fórmula VIII, esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la misma de acuerdo con los procedimientos usuales de la literatura con grupos de protección convencionales, por ej., un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo ter-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 6 se realiza mediante métodos usuales que figuran en la literatura, es decir, usando un agente reductor como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula IX pueden prepararse por acoplamiento de las 2-mercapto-benzamidas correspondientes (sintetizadas por reducción de las 2,2'-ditiobenzamidas correspondientes análogas a las descritas en, por ej.,