



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-51725

54 TÍTULO

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

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D209/30, 401/12, A61K31/404,
A61P24/00, 25/00, 25/22, 25/25

71 SOLICITANTE

H LUNDBECK A/S/

DOMICILIO

VALBY-COPENHAGEN DINAMARCA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 08-051725-00000-0000

Fec: 2006-05-30 17:30:11 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTENY

Evo: 378 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios: 207

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: H. LUNDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

Dirección: Ottilavej 9,
Valby- Copenhagen 2500
Dinamarca

Domicilio: Valby- Copenhagen
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual ☐

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Jan KEHLER
Nymøllevej 28,
Lyngby- 2800
Dinamarca
3. Jimmy SEJBERG
Overdrevet 4
Lille Skensved- 4823
Dinamarca

2. Karsten JUHL
Brydeholm 56,
Greve-2670
Dinamarca

4. Morten Bang NØRGAARD
Buddingevej 130A,
Lyngby- 2800
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000894

Fecha: 21 de diciembre 2004

Publicación Internacional No. WO2005/061455 A1

Fecha: 7 de julio 2005

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/30, 401/12, A61K 31/404, A61P 29/00
A61P 25/00, 25/22, 25/24

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

23 de diciembre 2003

(31) Número de Solicitud

PA 200301923

9

Comprobante de pago No.: 06-36.146

Fecha: 15 de mayo 2006

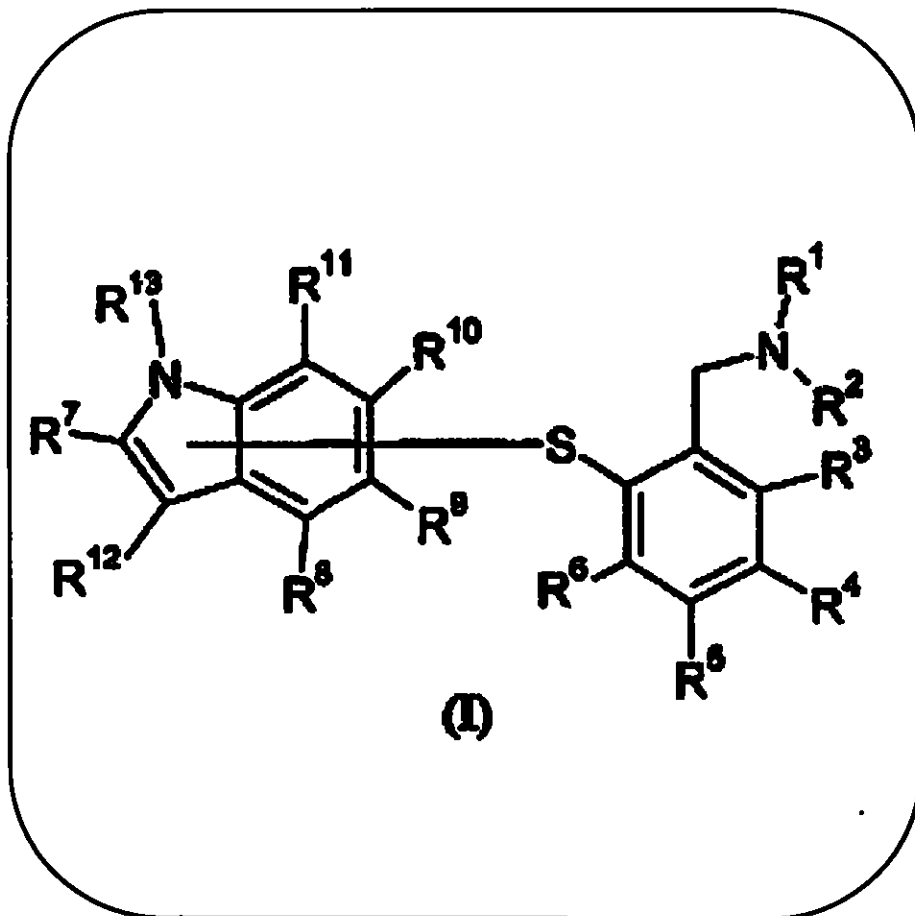
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/061455 A1**

Descripción:

Páginas 77 en el idioma original

Páginas 96 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL





240000A
For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

03003
06049

of/domiciliado (s) en 2, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second alternate in their turn shall end absence of the principal representative.

In addition, I/we, grant (grants) Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law, that they may obtain the protection of my (our) rights in property and against the unfair competition, for which I/we authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative-contencioso-administrative, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____
11 June 1998

In/en _____
Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature _____ Firma

John Meidahl Petersen

Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPÓDERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

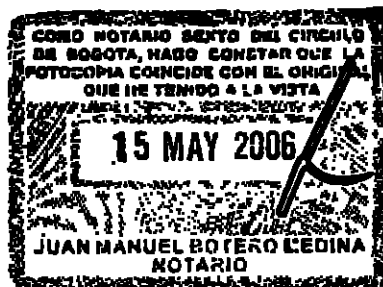
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

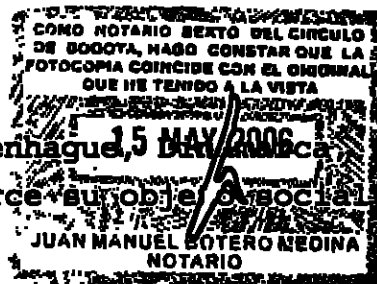
La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

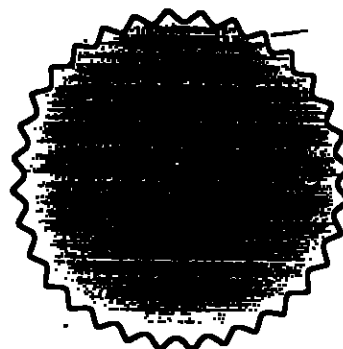
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.



En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Ej. Blom
EDGER ELGAARD

Notary public of the
District

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 MAY 2016
JUAN MANUEL BOTERO CEDINA
NOTARIO



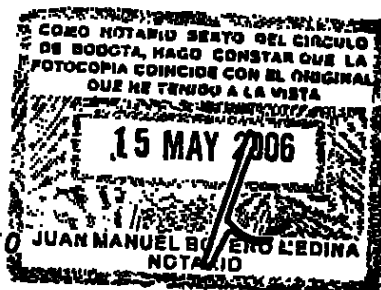
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"

Ottiliavej 7-9

DK-2500 Valby

Denmark



of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472

in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

Pia Sødequist

(SIGNED)

14 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

Inge Elgaard
INGE ELGAARD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

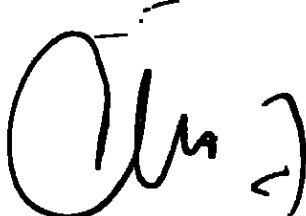
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejerce legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



RECEIVED
2 JUN 24 1998
COPENHAGEN
DANISH CONSULATE

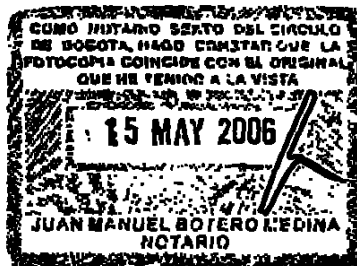
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

051248
Carlos Pineda
GUATEMALA P.A.M.E.S. EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 JUL -1 PM 2:40

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

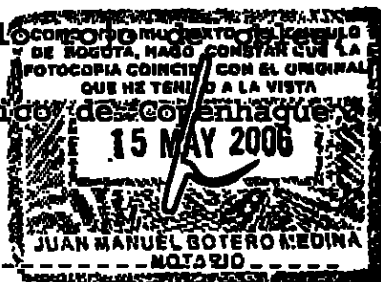


8

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al -español de un document
escrito en .inglés, preparada por Jaime Armando Garavit
Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el
Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el
Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante
Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas
aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia
en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las d s
primeras hojas del documento aparece sello
junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague,
Dinamarca)



Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER,
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la
existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su
representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el
11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse
Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo
de blea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

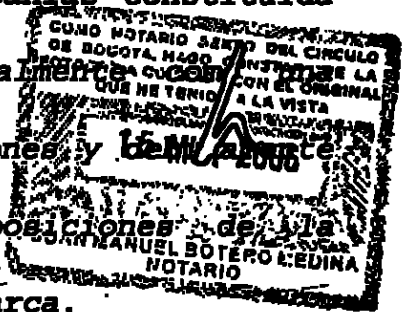
(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente en la
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y bien
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.



(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de juni de 1988. Pagad impuest de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

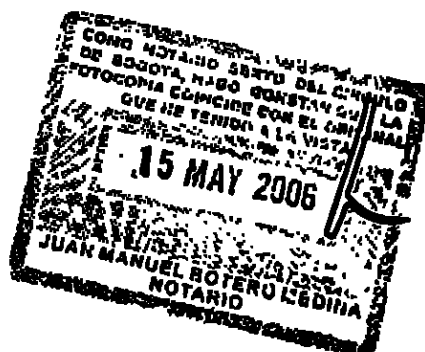
98 JUN 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

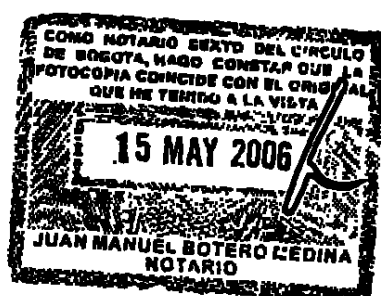
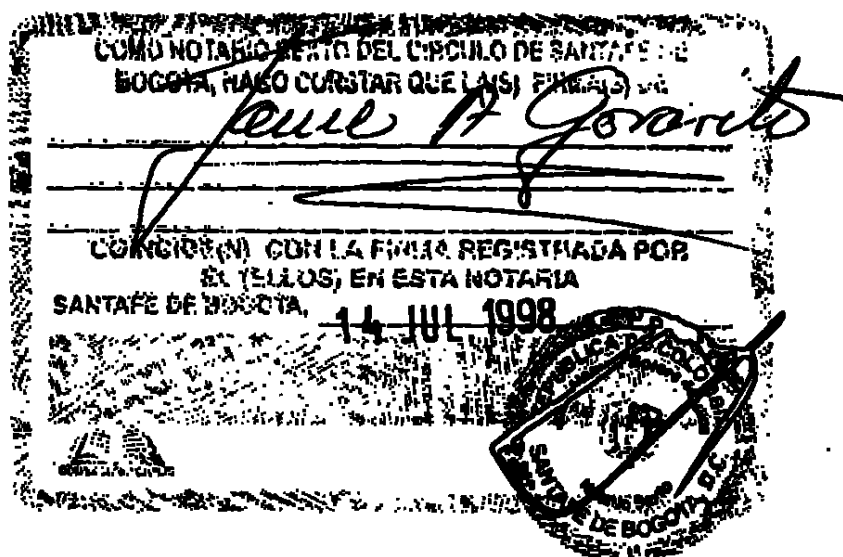
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

SE HA FIRMADO A LA VISTA
DEL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS



Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Dec 854 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



273002158 30 C18312141
27300183173

6 6 0 4 2 0

03 07 05 03 22 00 00
03 07 05 03 22 00 00
03 07 05 03 22 00 00

CAVELIER
AB GADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

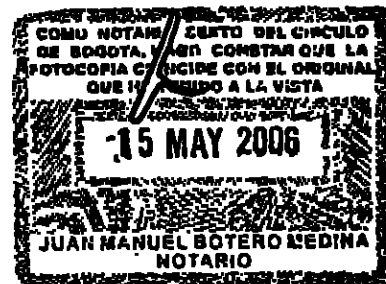
Acepto:



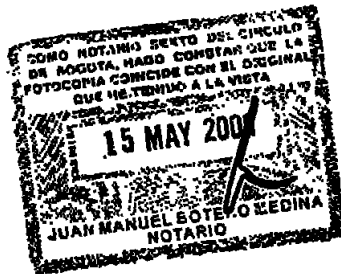
EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante M^e PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO EMBAJADOR DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

[Signature]
2899424
438079

832-31929

Identificado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.

[Signature]

[Signature]

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/061455 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/30,
A01H 12, A61K 31/404, A61P 29/00Bang [DK/DK]; Buddingvej 130A, DK-2800 Lyngby
(DK).(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000894(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
FR, GB, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(22) International Filing Date:
21 December 2004 (21.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/532,993 23 December 2003 (23.12.2003) US
PA 200301923 23 December 2003 (23.12.2003) DK(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Oestervang 9, DK-2500 Valby
- Copenhagen (DK).

(72) Inventor: and

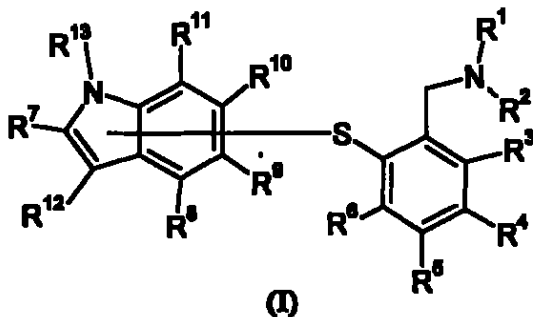
Published:

(73) Inventor/Applicants (for US only): 1 KEHLER, Jan
[DK/DK]; Nymøllevej 28, DK-2800 Lyngby, (DK).
2 JUHL, Karsten [DK/DK]; Brydeholm 56, DK-2670
Greve (DK); 3 SEJBERG, Jimmy [DK/DK]; Overdrevet 4,
DK-4623 Lille Skensved (DK); 4 NØRGAARD, Morten,

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2-(1H-INDOLYL-SULFANYL)-BENZYL AMINE DERIVATIVES AS SSRI

(57) Abstract: The present invention relates to amine deriva-
tives of the general formula I and their use as serotonin re-
uptake inhibitors and preferably also norepinephrine reuptake
inhibitors in the treatment of depression, anxiety, affective dis-
orders, pain disorders, attention deficit hyperactivity disorder
(ADHD) and stress urinary incontinence.

WO 2005/061455 A1

2-(1H-INDOLYLSULFANYL)-BENZYL AMINE DERIVATIVES AS SSRI

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds which are serotonin reuptake inhibitors and preferably also norepinephrine reuptake inhibitors, and the medical use of such compounds, e.g. in the treatment of depression and anxiety, affective disorders, pain disorders, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and stress urinary incontinence.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The majority of currently available antidepressants can be classified in 3 classes:

- 1) monoamine oxidase inhibitors (MAOIs),
- 2) biogenic amine neurotransmitter [serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) and dopamine (DA)] transporter reuptake blockers, and
- 3) modulators, especially blockers of one or more of the 5-HT and/or NE receptors.

Since depression is associated with a relative deficiency of the biogenic amines, the use of 5-HT and/or NE-receptor blockers (i.e. 5-HT and or NE-antagonist's) have not proven very successful in the treatment of depression and anxiety and the preferred and currently most efficient treatments are based on the enhancement of 5-HT and/or NE neurotransmission by blocking their reuptake back from the synaptic cleft (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).

For years monoamine reuptake inhibition has been studied for treatment of depression, i.e. in particular the monoamines serotonin (5-HT), norepinephrine (NE) and dopamine (DA).

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they generally are effective, well tolerated, and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants. Drugs claimed to be SSRIs are for example fluoxetine, sertraline and paroxetine.

However, clinical studies on depression indicate that non-response to the known SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy. First of all, there is generally a delay in therapeutic effect of the SSRIs.

- 5 Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is generally a side effect common to SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen. Accordingly, there is a need for the development of compounds capable of improving the treatment of depression and other serotonin related diseases.

10

A newer strategy has been the development of dual re-uptake inhibitors, e.g., the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine (norepinephrine is also named noradrenaline, NA) reuptake inhibition on depression is explored in clinical studies of compounds such as Duloxetine (Wong, "Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699) and Venlafaxine (Khan-A et al, 30 "Venlafaxine in depressed outpatients", *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144). Compounds having such dual effect are also named SNRIs, "serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors", or NSRIs, "noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors".

20

Since treatment with the selective NE reuptake inhibitor reboxetine has been shown to stimulate 5-HT neurons and mediate the release of 5-HT in the brain (Svensson, T. et al, *J. Neural. Transmission*, 2004, 111, 127) there might be a synergistic advantage using SNRI's in the treatment of depression or anxiety.

25

The use of SNRI's have been shown in clinical studies to have a beneficial effect on pain (e.g. Fibromyalgia syndrome, overall pain, back pain, shoulder pain, headache, pain while awake and during daily activities) and especially pain associated with depression (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).

30

SNRI's have also been shown in clinical studies to have a beneficial effect in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (N. M. Mukaddes; Venlafaxine in attention deficit hyperactivity disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 12, Supplement 3, October 2002, Page 421).

5

Furthermore, SNRI's have been shown to be effective for the treatment of stress urinary incontinence (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.)

10

Furthermore, Axford L. et al. describe the development of triple 5-HT, NE and DA re-uptake inhibitors for treatment of depression. (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 (bupropion) which has DA re-uptake activity in vitro and in vivo, show antidepressant efficacy. Other combination studies have indicated that addition of some affinity at the DA uptake site may have some clinical benefit (Nelson, J. C. J. *Clin. Psychiatry* 1998, 59, 65; Masand, P. S. et al. *Depression Anxiety* 1998, 7, 89; Bødtkin, J. A et al. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 137).

15

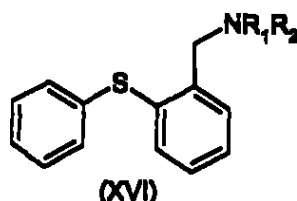
20 The present invention provides 2-(1H-indolylsulfanyl)-benzyl amine derivatives, formula I, which are serotonin reuptake inhibitors. In particular, the invention provides compounds possessing the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine reuptake inhibition. Furthermore, some of the compounds are also triple 5-HT, NE and DA re-uptake inhibitors.

25

Diphenyl sulphides of formula (XVI) and variations thereof have been disclosed as serotonin re-uptake inhibitors and have been suggested for use in treatment of depression, cf. e.g. US 5095039, US 4056632, EP 396827 A1 and WO 9312080. EP 402097 describes halogen substituted diphenylsulfides claimed to be selective serotonin inhibitors for treatment of depression. Likewise WO 9717325 discloses derivatives of N,N-dimethyl-2-(arylthio)benzylamine claimed to be selective serotonin transport inhibitors and suggest their use as antidepressants. J. Jilek et al., 1989, *Collect. Czech Chem. Commun.*, 54, 3294-3338 also discloses various derivatives of diphenyl sulphides, "phenyl-thio-benzylamines"

30

as antidepressants. Furthermore, diphenyl sulphides are also disclosed in US 3803143 and claimed useful as antidepressant.



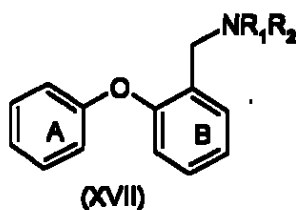
- 5 Several publications relates to the use of derivatives of diphenyl sulphides as "radiopharmaceuticals" for imaging SERT by SPECT or PET imaging, e.g. "S. Oya et al. J. Med Chem. 2002, 45, 4716-4723" and "S. Oya et al. J. Med. Chem. 42, 3, 333-335". P. Emond et al (J. Med. Chem (2002) 45, 1253-1258) and "S. Oya et al. (J. Med. Chem. 42, 3, 333-335) further test and discuss substituted "diphenyl sulfides" as selective serotonin
- 10 transporter ligands relative to dopamine and norepinephrine transporters (DAT, NET) with measurements of vitro affinities at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters.

- WO 0066537 also discloses certain derivatives of diphenyl sulphides claimed to be have
- 15 higher selectivity for SERT over NET and DAT.

- US 4,018,830 and US 4,055,665 discloses "phenylthioaralkylamines" and "2-phenylthiobenzylamines" represented structurally as " Ar_1-S-Ar_2 in which Ar_1 is a phenylalkyl amine substituent and Ar_2 is a substituted or unsubstituted homocyclic or heterocyclic ring
- 20 of from 5-6 atoms, such as an aromatic ring, a heteroaromatic ring". The compounds are claimed to be useful for preventing "cardiac arrhythmias".

- K. Sindelar et al., "Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 449-58, by K. Sindelar et al" disclose variations of compounds of formula (XVI) in which
- 25 one of the rings is substituted with a thiophene ring with test for selectivity as 5-HT re-uptake inhibitor and NA re-uptake inhibitor, respectively, for use as antidepressants.

US 6,596,741 B2 and US 6,436,938 B1 and US 6,410,736 B1 disclose biaryl ether derivatives (XVII) reported to inhibit reuptake of monoamines, e.g. serotonin, dopamine and/or norepinephrine.

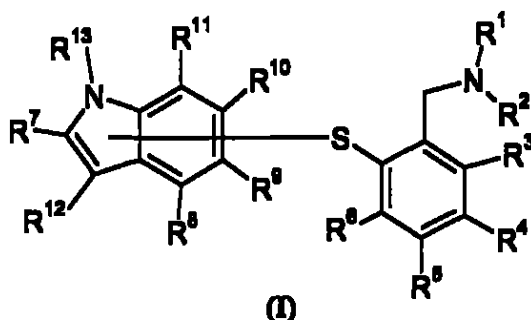


5

None of the above references disclose compounds comprising an indole group like the indolyl-sulfanyl benzyl amines of the present invention.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound having the general formula I



wherein the sulphur atom is attached to the indole via any ring carbon of the indole and wherein R^1 - R^{13} are as defined below;

15 as the free base or a salt thereof.

In a further aspect the invention provides a compound of the above formula I according to the above as the free base or a pharmaceutical acceptable salt thereof for use as a medicament.

20

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to the above as the free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- The invention further provides a method for the treatment of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia or agoraphobia in a living animal body, including a human,
- 5 comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to the above as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention furthermore concerns the use of a compound according to the above in a method of treatment of pain disorders, ADHD and stress urinary incontinence.
- 10 The invention further provides the use of a compound according to the above as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific
- 15 phobias, social phobia or agoraphobia. The invention furthermore provides the use of a compound according to the above for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of pain disorders, ADHD and stress urinary incontinence.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20

Definitions

The term "halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo. "Halo" means halogen.

25 The expression " C_{1-6} -alk(en/yn)yl" means a C_{1-6} -alkyl, a C_{2-6} -alkenyl or a C_{2-6} -alkynyl group.

The term " C_{1-6} alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl. Similarly, the term " C_{1-6} alkyl" refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms

30 inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

The term " C_{2-6} alkenyl" designates such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond, including but not limited to ethenyl, propenyl, and butenyl.

The term "C₂₋₆ alkynyl" designate such groups having from two to six carbon atoms, including one triple bond, including but not limited to ethynyl, propynyl and butynyl.

The expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" means a C₃₋₈-cycloalkyl or a C₃₋₈-cycloalkenyl group.

- 5 The term "C₃₋₈-cycloalkyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The term "C₃₋₈-cycloalkenyl" designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and one double bond, including but not limited to cyclopropenyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl.

10

In the expression "C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", the terms "C₃₋₈-cycloalk(en)yl" and "C₁₋₆-alk(en/yn)yl" are as defined above.

The term "C₁₋₆-alk(en/yn)loxy" refers to groups of the formula C₁₋₆-alk(en/yn)yl-O-,

- 15 wherein C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

The terms "C₁₋₆-alk(en/yn)yl-carbonyl", "C₁₋₆-alk(en/yn)yl-aminocarbonyl" and "di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)aminocarbonyl" refers to groups of formula C₁₋₆-alk(en/yn)yl-CO-, C₁₋₆-alk(en/yn)yl-NH-CO- and (C₁₋₆-alk(en/yn)yl)₂-N-CO-, respectively, wherein

- 20 C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

In the expressions "C₁₋₆-alk(en/yn)yl-amino", "di-(C₁₋₆-alkyl)amino",

"C₁₋₆-alk(en/yn)ylthio", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfonyl", "halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-sulfanyl", "C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl", and "C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl"

- 25 etc., the terms "C₁₋₆-alk(en/yn)yl" and "halo" are as defined above.

The expression "R¹ and R² together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur" refers to a heterocyclic rings system of a total of 4,5, 6 or 7 members, such as, e.g. azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, homopiperazine or morpholine. This rings system may be unsubstituted or it may comprise one or more substituents, such as, e.g. a maximum of one or two substituents,

30

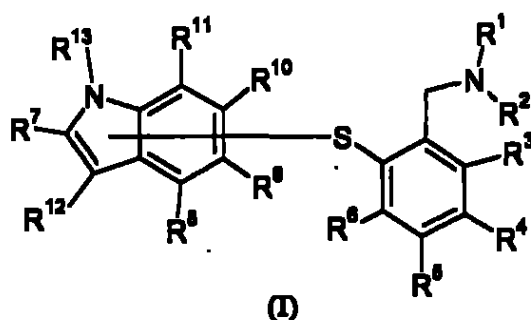
e.g. selected from the group consisting halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl, and C₁₋₆-alkylcarbonyl.

The atoms of the indole are numbered according to IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry guidelines (Rigaudy, J.; Kleesny, S. P. *Nomenclature of Organic Chemistry* Pergamon Press, (1979) ISBN 0080223699).

The term "treatment" as used herein in connection with a disease or disorders includes also prevention as the case may be.

Compounds of the invention

The present invention relates to a compound having the general formula I



wherein the sulphur atom is attached to the indole via any ring carbon of the indole and

wherein

- R¹-R² are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl or R¹ and R² together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;
- R³-R¹² are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino, C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylthio, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl and C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; and

- R^{13} is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl and C_{3-6} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

as the free base or a salt thereof;

with the provisos that:

- 5 - when the sulphur atom is attached via atom nr. 2 of the indole then R^7 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 3 of the indole then R^{12} does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 4 of the indole then R^8 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 5 of the indole then R^9 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 6 of the indole then R^{10} does not exist;
- 10 and
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 7 of the indole then R^{11} does not exist.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^1 - R^2 are within the scope of the invention, in particular for the compounds of the invention as the

- 15 free base and the salts thereof:

R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl and C_{3-6} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} -alkyl;

R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen and C_{1-4} -alkyl;

- 20 R^1 is hydrogen and R^2 is methyl;

R^1 and R^2 are methyl;

R^1 and R^2 are hydrogen.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^1 - R^2

- 25 are within the scope of the invention, in particular for the compounds of the invention as the free base and the salts thereof:

R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^1 and R^2

together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally the ring in addition to the nitrogen comprises one further heteroatom selected

- 30 from nitrogen, oxygen and sulphur.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^1 - R^2 are also within the scope of the invention, in particular for the compounds of the invention as the free base and the salts thereof:

- R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7, i.e. including 5 or 6, membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring system is unsubstituted;
- R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7, including 5 or 6, membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring system comprises one or more substituents, such as, e.g. a maximum of one or two substituents, e.g. selected from the group consisting of hydroxy, C_{1-6} -alkyl (e.g. methyl), halogen (e.g. fluoro or chloro), C_{1-6} -alkoxy (e.g. methoxy), C_{1-6} -alkylthio, alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylcarbonyl;
- R^1 and R^2 together with the nitrogen form a ring selected from the group consisting of azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, homopiperazine or morpholine, which ring may be unsubstituted or it may comprise one or more substituents, such as, e.g. a maximum of one or two substituents, e.g. selected from the group consisting of hydroxy, C_{1-6} -alkyl (e.g. methyl), halogen (e.g. fluoro or chloro), C_{1-6} -alkoxy (e.g. methoxy), C_{1-6} -alkylthio, alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylsulfonyl and C_{1-6} -alkylcarbonyl.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^3 - R^{12} are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkylthio and trifluoromethyl;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, chloro, fluoro, cyano, methyl, methoxy, methylthio and trifluoromethyl;
- R^3 - R^{12} are hydrogen;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen and halogen;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, chloro and fluoro;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen and chloro;

- R^3-R^{12} are independently selected from hydrogen and fluoro;
 at least one of R^3-R^{12} is fluoro or chloro;
 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and cyano;
 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 5 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and C_{1-6} -alkyl, such as methyl;
 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)oxy, preferably C_{1-6} -alkoxy, such as methoxy;
 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and C_{1-6} -alkylthio, such as methylthio;
 R^3-R^{12} are selected independently from hydrogen and trifluoromethyl.
- 10 Within the invention, are embodiments where:
 a limited number of R^3-R^{12} are different from hydrogen, e.g. at least 3, or at least 5 or at least 6 of R^3-R^{12} are hydrogen;
 all of R^3-R^{12} are hydrogen;
 only 1, 2, 3 or 4 of R^3-R^{12} is different from hydrogen.
- 15 In one embodiment of the invention only 1, 2 or 3 of R^3-R^{12} are different from hydrogen, preferably selected independently from the group consisting of hydrogen, chloro, fluoro, cyano, methyl, methoxy, methylthio and trifluoromethyl.

- To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^3-R^{12}
- 20 are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:
 R^3-R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)oxy and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 25 R^3-R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)oxy and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 one of R^3-R^{12} is halogen such as chloro or bromo or iodo or fluoro;
 one of R^3-R^{12} is cyano;
 one of R^3-R^{12} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as C_{1-6} -alkyl, e.g. methyl or ethyl;
 30 one of R^3-R^{12} is hydroxy;
 one of R^3-R^{12} is C_{1-6} -alk(en/yn)oxy, such as C_{1-6} -alkoxy, e.g. methoxy;
 one of R^3-R^{12} is halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as halo- C_{1-6} -alkyl, e.g. trifluoro-methyl.
 Within the invention, are embodiments where:

one of R^3-R^{12} is different from hydrogen;
 two of R^3-R^{12} are different from hydrogen;
 three of R^3-R^{12} are different from hydrogen;
 four of R^3-R^{12} are different from hydrogen.

5

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^3-R^6 are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

- R^3-R^6 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di- $(C_{1-6}$ -alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl;
- 10 R^3-R^6 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, amino, C_{1-6} -alkylamino, di- $(C_{1-6}$ -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, di- $(C_{1-6}$ -alkylamino)carbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfanyl and C_{1-6} -alkylsulfonyl;
- 15 R^3-R^6 are independently selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyloxy and C_{1-6} -alkyl; R^3-R^6 are independently selected from hydrogen, halogen, methoxy and methyl; R^3-R^6 are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methoxy and methyl. Within the invention, are embodiments where a limited number of R^3-R^6 are different from hydrogen, e.g.:
- 20 only one or two of R^3-R^6 is different from hydrogen;
 three of R^3-R^6 are hydrogen and one of R^3-R^6 is halogen;
 three of R^3-R^6 are hydrogen and one of R^3-R^6 is methyl;
 R^4 is different from hydrogen;
 R^5 is different from hydrogen;
- 30 R^4 is different from hydrogen, e.g. chloro, fluoro, methyl or methoxy, and the rest of R^3-R^6 is hydrogen;
 R^5 is different from hydrogen, e.g. chloro, fluoro, methyl or methoxy, and the rest of R^3-R^6 is hydrogen;

only one of R^3 - R^6 is different from hydrogen and is selected from the group consisting of fluoro, chloro, methyl and methoxy;

R^3 - R^6 are hydrogen.

- 5 To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^3 - R^6 are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

R^3 - R^6 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

- 10 R^3 - R^6 are independently selected from hydrogen, halogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

R^3 is hydrogen;

R^4 is selected from hydrogen, halogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

R^4 is hydrogen;

R^4 is halogen such as chloro or fluoro;

- 15 R^4 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl;

R^5 is selected from hydrogen and halogen;

R^5 is hydrogen;

R^5 is halogen such as chloro;

R^6 is hydrogen.

20

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^7 - R^{12} are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

R^7 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl,

- 25 C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino,

di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl,

C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di- $(C_{1-6}$ -alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy,

C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo-

C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl.

- 30 Within the invention, are embodiments where a limited number of R^7 - R^{12} are different from hydrogen, e.g.:

only one or two of R^7 - R^{12} is different from hydrogen;

only one of R^7 - R^{12} is different from hydrogen and the substituent is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, fluoro, chloro or methoxy;

only two of R^7 - R^{12} is different from hydrogen and the substituents are selected independently from the group consisting of hydrogen, methyl, fluoro, chloro or methoxy.

5

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^7 - R^{12} are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

R^7 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl,

10 C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

R^7 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

R^7 is selected from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

15 R^7 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl;

R^8 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy and C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy;

R^8 is hydrogen;

R^8 is halogen such as fluoro, chloro or bromo;

20 R^8 is cyano;

R^8 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl;

R^8 is hydroxy;

R^8 is C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy such as C_{1-6} -alkylloxy e.g. methoxy;

R^9 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy and

25 C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy;

R^9 is hydrogen;

R^9 is halogen such as fluoro, chloro, iodo or bromo;

R^9 is cyano;

R^9 is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl;

30 R^9 is hydroxy;

R^9 is C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy such as C_{1-6} -alkylloxy e.g. methoxy;

R^{10} is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy,

C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy and halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

- R^{10} is hydrogen;
 R^{10} is halogen such as fluoro, chloro or bromo;
 R^{10} is cyano;
 R^{10} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl;
5 R^{10} is hydroxy;
 R^{10} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy such as C_{1-6} -alkyloxy e.g. methoxy;
 R^{10} is halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as halo- C_{1-6} -alkyl e.g. trifluoro-methyl;
 R^{11} is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl and C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy;
 R^{11} is hydrogen;
10 R^{11} is halogen such as fluoro or chloro;
 R^{11} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl or ethyl;
 R^{11} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy such as C_{1-6} -alkyloxy e.g. methoxy;
 R^{12} is selected from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 R^{12} is hydrogen;
15 R^{12} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^7 are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

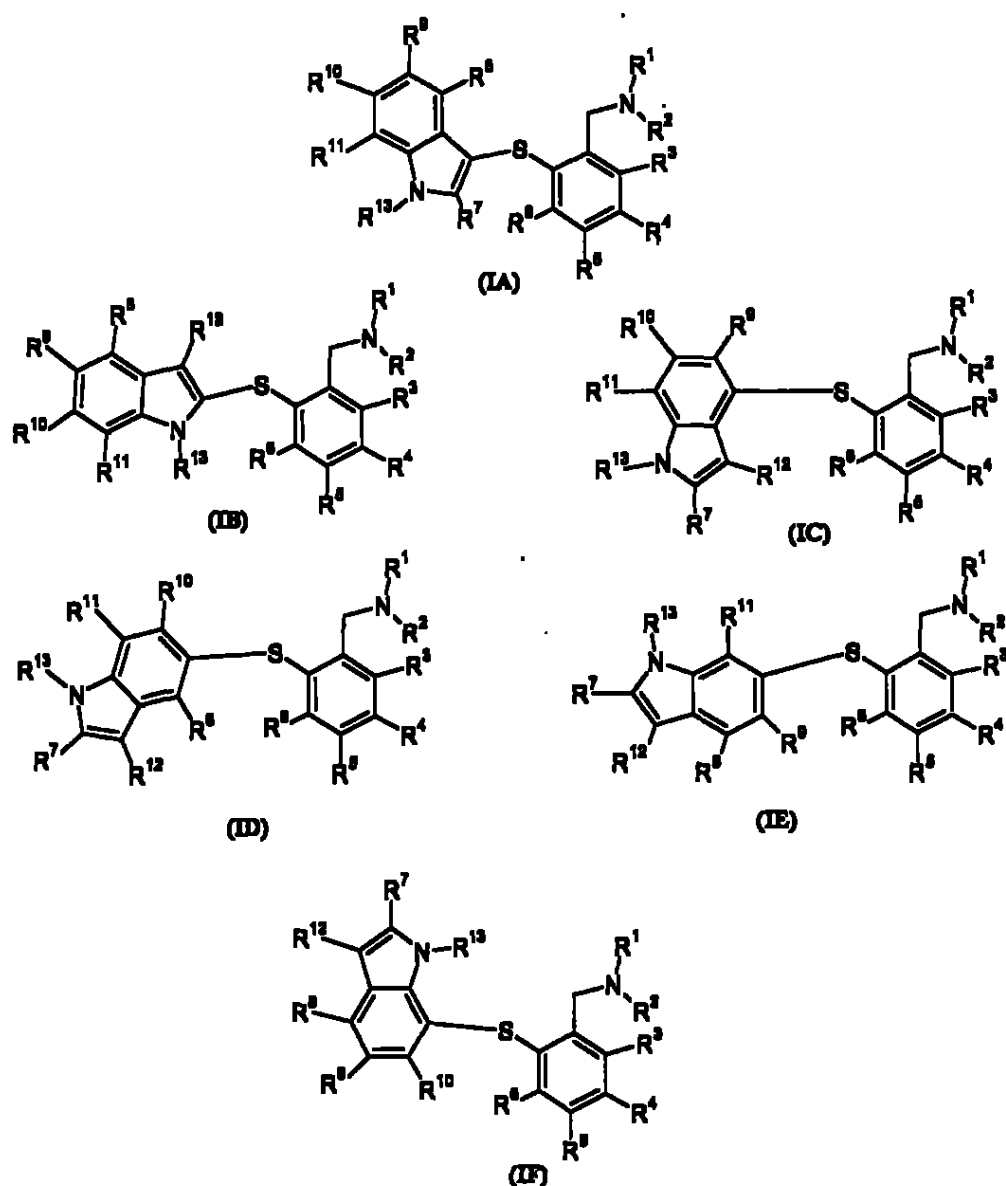
- 20 R^7 is hydrogen;
 R^7 is methyl.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^{13} are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt

- 25 thereof:
 R^{13} is selected from hydrogen and C_{1-6} -alk(en/yn)yl;
 R^{13} is hydrogen;
 R^{13} is C_{1-6} -alk(en/yn)yl such as C_{1-6} -alkyl e.g. methyl.

- 30 The above embodiments relates to the compounds of the invention having formula I

In particular, the present invention relates to a compound having the general formula I wherein the sulphur atom is attached to the indole as indicated in below formulas IA to IF:



5

and wherein R¹-R¹³ are as defined herein, in particular wherein

- R¹-R² are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl (e.g. methyl), C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, or

R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally the ring in addition to the nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

- 5 R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen (e.g. fluoro or chloro), cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl (e.g. C_{1-6} -alkyl, such as methyl), C_{3-8} -cycloalk(en)yl (e.g. C_{3-8} -cycloalkyl), C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl (e.g. C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl), amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino (e.g. C_{1-6} -alkylamino), di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino (e.g. di- $(C_{1-6}$ -alkyl)amino), C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl (e.g. C_{1-6} -alkylcarbonyl), aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl (e.g. C_{1-6} -alkylaminocarbonyl), di- $(C_{1-6}$ -alk(en)yl)aminocarbonyl (e.g. di- $(C_{1-6}$ -alkyl)aminocarbonyl)), hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy (e.g. C_{1-6} -alkoxy; such as methoxy), C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio (e.g. C_{1-6} -alkylthio, such as methylthio), halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl (e.g., halo- C_{1-6} -alkyl, such as trifluoromethyl), halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl (e.g. trifluoromethylsulfonyl), halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl (e.g. trifluoromethylsulfanyl), and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl (e.g. C_{1-6} -alkylsulfonyl);
- 10 R^{13} is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl (e.g. C_{1-6} -alkyl, such as methyl), C_{3-8} -cycloalk(en)yl (e.g. C_{3-8} -cycloalkyl), and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl (e.g. C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl);

as the free base or a salt thereof.

20

A preferred embodiment relates to the compounds of the invention having formula IA. Any of the above embodiments are also embodiments of formula IA with the proviso that R^{12} does not exist in compounds of general formula IA.

Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula

25 IA.

A further embodiment relates to the compounds of the invention having formula IB. Any of the above embodiments are also embodiments of formula IB with the proviso that R^7 does not exist in compounds of general formula IB.

30 Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula IB.

A further embodiment relates to the compounds of the invention having formula IC. Any of the above embodiments are also embodiments of formula IC with the proviso that R^8 does not exist in compounds of general formula IC.

Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula IC.

5

A further embodiment relates to the compounds of the invention having formula ID. Any of the above embodiments are also embodiments of formula ID with the proviso that R^9 does not exist in compounds of general formula ID.

Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula

10 ID.

A further embodiment relates to the compounds of the invention having formula IE. Any of the above embodiments are also embodiments of formula IE with the proviso that R^{10} does not exist in compounds of general formula IE.

15 Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula IE.

A further embodiment relates to the compounds of the invention having formula IF. Any of the above embodiments are also embodiments of formula IF with the proviso that R^{11} does not exist in compounds of general formula IF.

20 Another embodiment relates to the compounds of the invention which are not of formula IF.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula IA are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof: R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl,

25 C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, amino, C_{1-6} -alkylamino, di-(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, di-(C_{1-6} -alkylamino)carbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfanyl, and C_{1-6} -alkylsulfonyl;

R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, hydroxy,

30 methoxy and trifluoromethyl;

R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, methyl and methoxy;

R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl and methoxy.

Within the invention, are embodiments where a limited number of R^8 - R^{11} are different from hydrogen, e.g.:

- only one of R^8 - R^{11} is different from hydrogen and preferably selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, methyl and methoxy, while rest of R^8 - R^{11} are
 5 hydrogen;
 two of R^8 - R^{11} are different from hydrogen and preferably selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, methyl and methoxy while and two of R^8 - R^{11} are hydrogen.

- To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula
 10 1A are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

R^8 is selected from the group consisting of halogen (preferably fluoro or chloro), methyl and methoxy and R^7 and R^{9-11} are hydrogen;

- R^9 is selected from the group consisting of halogen (preferably fluoro or chloro), methyl and
 15 methoxy and R^7 , R^8 and R^{10-11} are hydrogen.

- To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula
 1A are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or
 salt thereof: only one of R^8 - R^{11} is different from hydrogen and is selected from the group
 20 consisting of halogen (e.g. fluoro or chloro), methyl, methoxy, hydroxy and cyano.

- To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula
 1A are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or
 salt thereof:
 25 R^8 is hydroxy; R^8 is methoxy; R^8 is methyl; R^8 is cyano; R^8 is chloro; R^8 is fluoro; in a
 preferred embodiment, the rest of R^8 to R^{11} are hydrogen.

- To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula
 1A are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or
 salt thereof:
 30 R^9 is fluoro; R^9 is chloro; R^9 is bromo; R^9 is iodo; R^9 is methoxy; R^9 is methyl; R^9 is
 hydroxy; in a preferred embodiment, the rest of R^8 to R^{11} are hydrogen.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula IA are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

- 5 R^{10} is fluoro; R^{10} is chloro; R^{10} is bromo; R^{10} is methyl; R^{10} is cyano; R^{10} is CF_3 ; R^{10} is methoxy; in a preferred embodiment, the rest of R^8 to R^{11} are hydrogen.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula IA are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

- 10 R^{11} is methyl; R^{11} is ethyl; R^{11} is methoxy; R^{11} is chloro; R^{11} is fluoro; in a preferred embodiment, the rest of R^8 to R^{11} are hydrogen.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of formula IA are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof: R^{10} and R^{11} are selected independently from the group consisting of hydrogen, methyl, fluoro and chloride.

- 20 To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiments of R^{13} are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

R^{13} is hydrogen;

R^{13} is C_{1-4} -alkyl;

R^{13} is C_{1-4} -alkyl;

R^{13} is methyl.

- 25 One embodiment, relates to compounds of formula IA, wherein R^{13} is hydrogen or a C_{1-4} -alkyl, e.g. a C_{1-4} -alkyl, such as methyl and where R^1 - R^{11} are as defined herein.

To further illustrate the invention, without limitation, the following embodiment are within the scope of the invention, in particular for the compounds as the free base or salt thereof:

- 30 the compound has the formula IA where R^1 is hydrogen, R^2 is hydrogen or C_{1-4} -alkyl, preferably C_{1-4} -alkyl, such as methyl, R^3 - R^6 are independently selected from hydrogen, methyl and halogen, e.g. chloro or fluoro, R^7 is hydrogen or methyl, R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, methyl, methoxy and halogen, e.g. chloro or fluoro, and R^{13} is

hydrogen, and where at most one or two of R^8 - R^{11} are different from hydrogen and at most one or two of R^3 - R^6 are different from hydrogen.

In a further embodiment, the compound according to the invention is selected from the following list:

Compound no.	Compound name
1	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
2	[2-(5-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
3	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
4	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
5	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
6	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
7	Dimethyl-[2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
8	[2-(7-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
9	[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
10	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
11	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
12	Dimethyl-[2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
13	Dimethyl-[2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
14	[2-(4-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
15	Dimethyl-[2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
16	Dimethyl-[2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
17	[2-(4-Hydroxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
18	[2-(6-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
19	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
20	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
21	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
22	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
23	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
24	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
25	Methyl-[2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
26	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
27	Methyl-[2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
28	[2-(5-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
29	Methyl-[2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine

30	Methyl-[2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
31	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
32	[2-(7-Ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
33	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
34	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
35	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
36	[2-(5-Methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
37	[2-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
38	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
39	Methyl-[2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
40	[2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
41	[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
42	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
43	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
44	[2-(7-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
45	[5-Chloro-2-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
46	Methyl-[2-(6-trifluoromethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
47	[2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
48	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
49	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
50	[2-(5-Iodo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
51	[2-(6-Cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
52	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]methyl amine
53	Methyl-[2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl] amine
54	[2-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
55	[5-Fluoro-2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
56	[5-Fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
57	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
58	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
59	[5-Fluoro-2-(6-trifluoromethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
60	[5-Fluoro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
61	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
62	3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-2-methyl-1H-indol-4-ol
63	3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-6-ol
64	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

65	[5-Fluoro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
66	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
67	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
68	[5-Fluoro-2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
69	[5-Fluoro-2-(5-methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
70	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
71	[5-Fluoro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
72	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
73	[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
74	[5-Fluoro-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
75	[5-Fluoro-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
76	[5-Fluoro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
77	[5-Fluoro-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
78	[5-Fluoro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
79	[5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
80	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
81	[5-Chloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
82	[5-Chloro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
83	[5-Chloro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
84	[5-Chloro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
85	[5-Chloro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
86	[5-Chloro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
87	[5-Chloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
88	[5-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
89	[2-(5-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
90	Methyl-[5-methyl-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
91	[2-(7-Ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
92	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
93	Methyl-[5-methyl-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
94	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
95	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
96	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
98	3-(4-Methyl-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-6-ol
99	[5-Chloro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

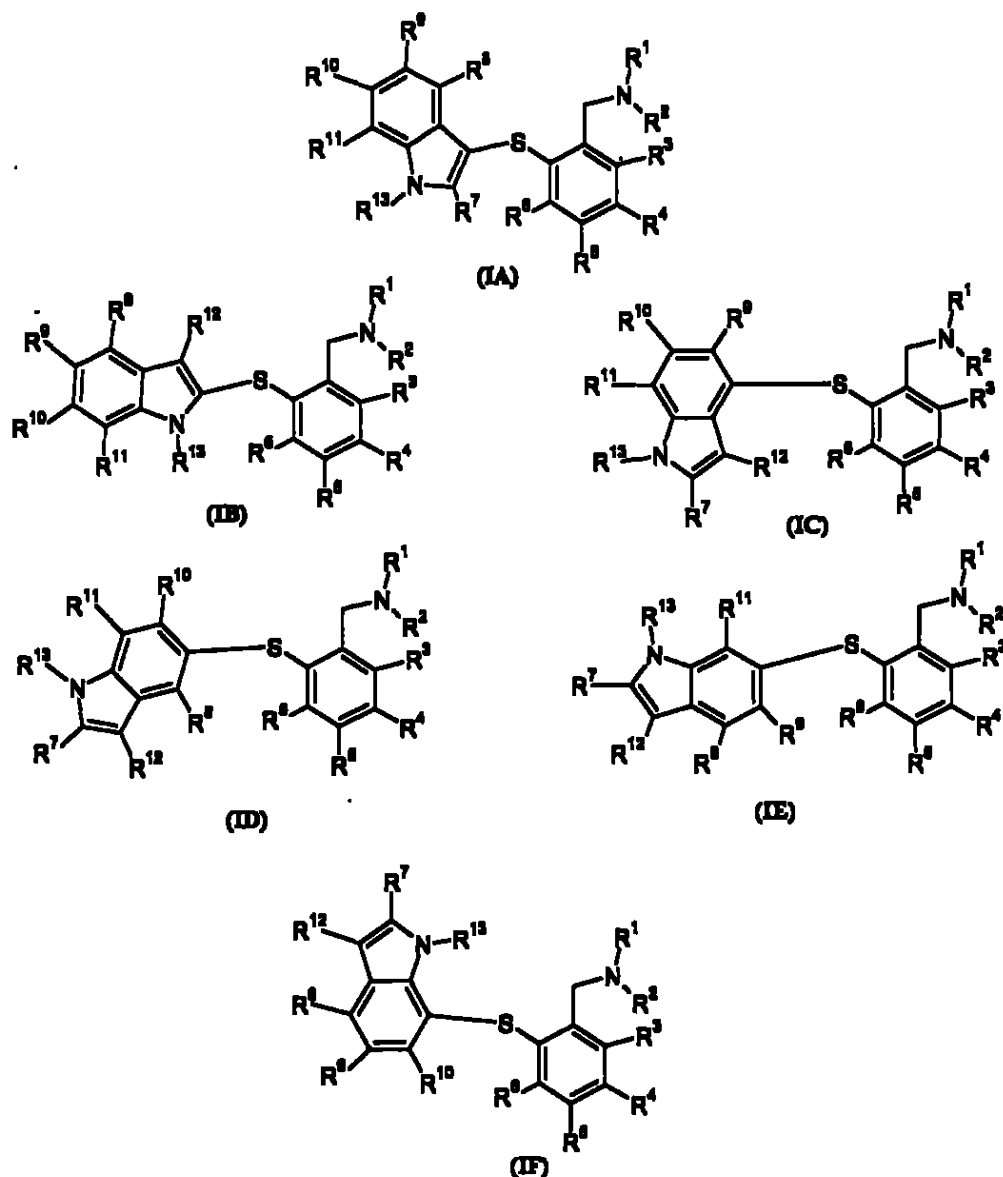
100	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
101	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
102	5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
103	5-Fluoro-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
104	5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
105	[4-Chloro-2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
106	[4-Chloro-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
107	[4-Chloro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
108	[4-Chloro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
109	[4-Chloro-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
110	[4-Chloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
111	[4-Chloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
112	[4-Chloro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
113	[4-Chloro-2-(7-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
114	[4-Chloro-2-(7-ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
115	[4-Chloro-2-(5-methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
116	[4-Chloro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
117	[4-Chloro-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
118	[4-Chloro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
119	[4-Chloro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
120	[4-Chloro-2-(5-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
121	[4-Chloro-2-(6-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
122	[4-Chloro-2-(4-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
123	[4-Chloro-2-(7-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
124	[4-Chloro-2-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
125	[4-Chloro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
126	[4-Chloro-2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
127	[4-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
128	2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine
129	[2-(5-Fluoro-4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
130	[2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
131	[2-(4,6-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
132	3-(2-Methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-4-ol
133	2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine
134	[2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

135	6-Fluoro-3-(2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-5-ol
136	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
137	[2-(1H-Indol-5-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
138	[2-(1H-Indol-4-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
139	[2-(1H-Indol-6-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
140	[2-(1H-Indol-7-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

as the free base or a salt thereof, such as a pharmaceutically acceptable salt.

An non limiting aspect of the invention concerns such compounds according to the below embodiments 1-87:

- 5 1. A compound represented by the general formulas IA to IF:



Wherein

- R^1, R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;
- R^3, R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl,

- amino, C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di-(C₁₋₆-alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylthio, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, and C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl; and
- 5 - R¹³ is selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or a salt thereof.
2. The compound of embodiment 1, wherein R¹-R² are independently selected from
- 10 hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, and C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or a salt thereof.
3. The compound of embodiment 1, wherein R¹-R² are independently selected from hydrogen and C₁₋₆-alkyl; or a salt thereof.
4. The compound of embodiment 1, wherein R¹ is hydrogen and R² is methyl; or a salt
- 15 thereof.
5. The compound of embodiment 1, wherein R¹ and R² are methyl; or a salt thereof.
6. The compound of embodiment 1, wherein R¹ and R² are hydrogen; or a salt thereof.
7. The compound of embodiment 1, wherein R¹ and R² together with the nitrogen form
- 20 a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; or a salt thereof.
8. The compound of embodiment 1, wherein R¹ and R² together with the nitrogen form a ring selected from the group consisting of azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, homopiperazine or morpholine; or a salt thereof.
- 25 9. The compound of any of embodiments 1-8, wherein R³-R¹² are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, amino, C₁₋₆-alkylamino, di-(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₆-alkylamino)carbonyl, hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkylsulfonyl, halo-C₁₋₆-alkylsulfanyl, and C₁₋₆-alkylsulfonyl; or a salt thereof.
- 30 10. The compound of any of embodiments 1-8, wherein R³-R⁶ are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, amino,

- C₁₋₆-alk(en/yn)ylamino, di-(C₁₋₆-alk(en/yn)yl)amino, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di-(C₁₋₆-alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylthio, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, and
- 5 C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl; or a salt thereof.
11. The compound of any of embodiments 1-8, wherein R³-R⁶ are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, amino, C₁₋₆-alkylamino, di-(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₆-alkylamino)carbonyl, hydroxy,
- 10 C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkylthio, halo-C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkylsulfonyl, halo-C₁₋₆-alkylsulfanyl, and C₁₋₆-alkylsulfonyl; or a salt thereof.
12. The compound of any of embodiments 1-8, wherein R³-R⁶ are independently selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyloxy and C₁₋₆-alkyl; or a salt thereof.
13. The compound of any of embodiments 1-8, wherein R³-R⁶ are independently
- 15 selected from hydrogen, halogen, methoxy and methyl; or a salt thereof.
14. The compound of any of embodiments 1-13, wherein only one or two of R³-R⁶ is different from hydrogen.
15. The compound of any of embodiments 1-13, wherein only one of R³-R⁶ is different from hydrogen; or a salt thereof.
- 20 16. The compound of any of embodiments 1-9, wherein three of R³-R⁶ are hydrogen and one of R³-R⁶ is halogen; or a salt thereof.
17. The compound of any of embodiments 1-9, wherein three of R³-R⁶ are hydrogen and one of R³-R⁶ is methyl; or a salt thereof.
18. The compound of any of embodiments 15-17, wherein R⁴ is different from
- 25 hydrogen; or a salt thereof.
19. The compound of any of embodiments 15-17, wherein R⁵ is different from hydrogen; or a salt thereof.
20. The compound of any of embodiments 1-9, wherein R³-R⁶ are hydrogen; or a salt thereof.
- 30 21. The compound of any of embodiments 1-20, wherein R¹³ is hydrogen; or a salt thereof.
22. The compound of any of embodiments 1-20, wherein R¹³ is C₁₋₆-alkyl; or a salt thereof

23. The compound of any of embodiments 1-20, wherein R^{13} is methyl; or a salt thereof.
24. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IA; or a salt thereof.
25. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IB; or a salt thereof.
26. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IC; or a salt thereof.
27. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula ID; or a salt thereof.
28. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IE; or a salt thereof.
29. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IF; or a salt thereof.
30. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IA and R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino, di-(C_{1-6} -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di-(C_{1-6} -alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl; or a salt thereof.
31. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IA and R^7 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{3-8} -cycloalkyl, C_{3-8} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, amino, C_{1-6} -alkylamino, di-(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, di-(C_{1-6} -alkylamino)carbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfanyl, and C_{1-6} -alkylsulfonyl; or a salt thereof.
32. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IA and R^7 is hydrogen; or a salt thereof.
33. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IA and R^7 is methyl; or a salt thereof.

34. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl, C_{3-6} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino, di-(C_{1-6} -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di-(C_{1-6} -alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl; or a salt thereof.
35. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{3-6} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkyl, amino, C_{1-6} -alkylamino, di-(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, di-(C_{1-6} -alkylamino)carbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkylthio, halo- C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alkylsulfanyl, and C_{1-6} -alkylsulfonyl; or a salt thereof.
36. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, methyl, hydroxy, methoxy and trifluoromethyl; or a salt thereof.
37. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 - R^{11} are independently selected from hydrogen, halogen, methyl and methoxy; or a salt thereof.
38. The compound of any of embodiments 34-36, wherein only one of R^8 - R^{11} is different from hydrogen while rest of R^8 - R^{11} are hydrogen; or a salt thereof.
39. The compound of any of embodiments 34-36, wherein the compound has the formula IA and two of R^8 - R^{11} are different from hydrogen and two of R^8 - R^{11} are hydrogen; or a salt thereof.
40. The compound of any one of embodiments 1-23 or 30-37, wherein the compound has the formula IA and R^8 is selected from the group consisting of halogen, methyl, and methoxy; or a salt thereof.
41. The compound of embodiments 40, wherein R^8 - R^{11} are hydrogen; or a salt thereof.
42. The compound of embodiments 41, wherein R^7 is hydrogen; or a salt thereof.

43. The compound of any one of embodiments 1-23 or 30-37, wherein the compound has the formula IA and R^9 is selected from the group consisting of halogen, methyl, and methoxy; or a salt thereof.
44. The compound of embodiments 43, wherein R^8 and R^{10-11} are hydrogen; or a salt thereof.
45. The compound of embodiments 44, wherein R^7 is hydrogen; or a salt thereof.
46. The compound of any of embodiments 1-23 or 30-33, wherein the compound has the formula IA and wherein R^{8-11} are hydrogen; or a salt thereof.
47. The compound of embodiments 38 or 39, wherein substituent(s) of R^{8-11} being different from hydrogen is/are selected from the group consisting of halogen, methyl, methoxy, hydroxy, cyano; or a salt thereof.
48. The compound of embodiment 1, wherein the compound has the formula IA, and
- R^1 is hydrogen and R^2 is hydrogen or a C_{1-6} -alkyl;
 - R^3 - R^6 are independently selected from hydrogen, halogen and methyl, wherein at most one or two of R^3 - R^6 are different from hydrogen;
 - R^7 is hydrogen or methyl
 - R^{8-11} are independently selected from hydrogen, halogen, methyl, and methoxy wherein at most one or two of R^8 - R^{11} are different from hydrogen;
 - R^{13} is hydrogen.
- or a salt thereof.
49. The compound of embodiment 1 wherein the compound has the formula IA,
- R^1 is hydrogen and R^2 is methyl;
 - R^3 - R^6 are as defined in any one of claims 13-20;
 - R^7 is hydrogen
 - R^8 - R^{11} are as defined in claim 36-47
 - R^{13} is hydrogen;
- or a salt thereof.
50. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 is hydroxy; or a salt thereof.
51. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 is methoxy; or a salt thereof.
52. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^8 is methyl; or a salt thereof.

53. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is cyano; or a salt thereof.
54. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is Cl; or a salt thereof.
- 5 55. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is F; or a salt thereof.
56. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is cyano; or a salt thereof.
57. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein
10 the compound has the formula IA and R⁹ is F; or a salt thereof.
58. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is Cl; or a salt thereof.
59. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is Br; or a salt thereof.
- 15 60. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is I; or a salt thereof.
61. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is methoxy; or a salt thereof.
62. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein
20 the compound has the formula IA and R⁹ is methyl; or a salt thereof.
63. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R⁹ is hydroxy; or a salt thereof.
64. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R¹⁰ is F; or a salt thereof.
- 25 65. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R¹⁰ is Cl; or a salt thereof.
66. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R¹⁰ is Br; or a salt thereof.
67. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein
30 the compound has the formula IA and R¹⁰ is methyl; or a salt thereof.
68. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R¹⁰ is cyano; or a salt thereof.

69. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{10} is CF_3 ; or a salt thereof.
70. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{10} is methoxy; or a salt thereof.
- 5 71. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{11} is methyl; or a salt thereof.
72. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{11} is ethyl; or a salt thereof.
- 10 73. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{11} is methoxy; or a salt thereof.
74. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{11} is Cl; or a salt thereof.
75. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{11} is F; or a salt thereof.
- 15 76. The compound of any of embodiments 50-75, wherein the rest of R^8 to R^{11} are hydrogen; or a salt thereof.
77. The compound of any of embodiments 1-23 or any of embodiments 30-33, wherein the compound has the formula IA and R^{10} and R^{11} are selected independently from the group consisting of hydrogen, methyl, fluoro and chloride; or a salt thereof.
- 20 78. The compound of embodiment 77, wherein at least one of R^{10} and R^{11} is hydrogen; or a salt thereof.
79. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:
- [2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine;
- [2-(5-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- 25 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- Dimethyl-[2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- 30 [2-(7-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine

- Dimethyl-[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- Dimethyl-[2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- [2-(4-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- Dimethyl-[2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- 5 Dimethyl-[2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- Dimethyl-[2-(4-hydroxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- [2-(6-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- 10 [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
- [2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- Methyl-[2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- 15 [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- Methyl-[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- [2-(5-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- Methyl-[2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- Methyl-[2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
- 20 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(7-Ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- 25 [2-(5-Methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- [2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- Methyl-[2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
- [2-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- 30 [2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
- [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- [2-(7-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine

- [5-Chloro-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
Methyl-[2-(6-trifluoromethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine;
[5-Hydroxy-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
[2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
5 [2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
[2-(5-Iodo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
[2-(6-Cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
[2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]methyl amine;
[2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine;
10 [2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
15 [5-Fluoro-2-(6-trifluoromethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-2-methyl-1*H*-indol-4-ol;
3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-6-ol;
20 [5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
25 [5-Fluoro-2-(5-methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
30 [5-Fluoro-2-(6-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
[5-Fluoro-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;

- [5-Fluoro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 5 [5-Chloro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 10 [5-Chloro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [5-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(5-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 Methyl-[5-methyl-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine;
 [2-(7-Ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 15 [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 Methyl-[5-methyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine;
 [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 20 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 3-(4-Methyl-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-6-ol;
 [5-Chloro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 25 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indole;
 5-Fluoro-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indole;
 5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indole;
 [4-Chloro-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 30 [4-Chloro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;

- [4-Chloro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(7-ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 5 [4-Chloro-2-(5-methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(6-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 10 [4-Chloro-2-(5-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(4-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(7-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 15 [4-Chloro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [4-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine;
 [2-(5-Fluoro-4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 20 [2-(4,5-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(4,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 3-(2-Methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-4-ol;
 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine;
 [2-(5,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 25 6-Fluoro-3-(2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-5-ol; [2-(4-Chloro-1*H*-
 indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(1*H*-Indol-5-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(1*H*-Indol-4-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 [2-(1*H*-Indol-6-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine; and
 30 [2-(1*H*-Indol-7-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine;
 or a salt thereof.

80. The compound of any of embodiments 1-23, wherein the compound has the formula IB and R¹² is hydrogen or methyl; or a salt thereof.

81. A compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in a medicament.
82. The use of a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders.
83. The use of a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia or agoraphobia.
84. The use of a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of depression.
85. A method for the treatment of an affective disorder comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
86. A method for the treatment of depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia or agoraphobia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
87. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of embodiments 1-80 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

The present invention comprises the free bases of the compounds of the invention. The present invention furthermore comprises salts of the compounds of the invention, typically, pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.

30

Examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like.

- Examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pamoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline and the like.

Also intended as pharmaceutical acceptable acid addition salts are the hydrates, which the present compounds, are able to form.

- 15 Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.
- 20 The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures, i.e. a mixture of stereoisomers, are included within the scope of the invention
- 25 Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives. Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates,
- 30

and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

10

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are able to form are included within the scope of the present invention.

15 The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of the general formula I, IA, IB, IC, IE or IF which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula I, IA, IB, IC, IE or IF.

20 Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

25 As described above the compounds of the invention, 2-(1H-indolylsulfanyl)-benzyl amine derivatives, are serotonin reuptake inhibitors.

Accordingly, one embodiment of invention relates to compounds of Formula I, IA, IB, IC, IE or IF (e.g. formula IA) as the free base or a salt thereof, wherein R^1 - R^{13} are as described herein, which compounds are serotonin reuptake inhibitors, i.e., e.g., having a binding affinity (IC_{50}) of 5 μ M or less, typically of 1 μ M or less, preferably less than 500nM or less than 100 nM or less than 50 nM, preferably as measured by the method described in Example 9 – Transporter binding assay.

One embodiment of invention relates to compounds of formula I, IA, IB, IC, IE or IF (e.g. formula IA) as the free base or salts thereof, wherein R^1 - R^{13} are as described herein, which compounds are norepinephrine reuptake inhibitors, i.e., e.g., having a binding affinity
 5 (IC50) of 5 μ M or less, typically of 1 μ M or less, preferably less than 500nM, less than 100 nM or less than 50 nM, preferably as measured by the method described in Example 9 – Transporter binding assay.

A further embodiment of invention relates to compounds of formula I, IA, IB, IC, IE or IF
 10 (e.g. formula (IA)) as the free base or salts thereof, wherein R^1 - R^{13} are as described herein, which compounds are dopamine reuptake inhibitors, i.e., e.g., having a binding affinity (IC50) of 5 μ M or less, typically of 1 μ M or less, preferably less than 500nM, less than 100 nM or less than 50 nM, preferably as measured by the method described in Example 9 – Transporter binding assay.

15 In particular, the invention provides compounds possessing the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine reuptake inhibition. Accordingly, a preferred embodiment relates to compounds of the invention (i.e. the compounds of formula I, IA, IB, IC, IE or IF (e.g. of formula IA) for which R^1 - R^{13} are as described herein) being dual
 20 serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, i.e. compounds of the invention which are both norepinephrine reuptake inhibitors and serotonin reuptake inhibitors, each of which are as defined above.

In one embodiment, it is preferred for the compounds of the invention possessing the
 25 combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine reuptake inhibition as described above, that such compounds are not also dopamine reuptake inhibitors. Thus, this embodiment relates to compounds of the invention having a binding affinity for the serotonin transporter which is at least 5, preferably at least 10 or even more preferred at least 20 or 30 times higher than the binding affinity for the dopamine transporter, preferably
 30 as measured by the methods described in Example 9 – Transporter binding assay.

In a further aspect the invention provides compounds possessing the combined effect of serotonin reuptake inhibition, norepinephrine and dopamine reuptake inhibition.

Accordingly, a preferred embodiment relates to compounds of the invention (i.e. the compounds of formula I, IA, IB, IC, IE or IF (e.g. formula IA) for which R^1 - R^{13} are as described herein) being triple serotonin, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors, i.e. compounds of the invention which are at the same time norepinephrine reuptake inhibitors, serotonin reuptake inhibitors, and dopamine reuptake inhibitors, each of which are as defined above.

Pharmaceutical use

In a further aspect the invention provides a compound of formula I, IA, IB, IC, ID, IE or IF for use as a medicament.

As mentioned above the compounds of the invention are inhibitors of the serotonin transporter. In particular is provided compounds of the invention which are dual inhibitors of the serotonin and noradrenaline transporters. The compounds of the invention may thus be useful for treatment in a disorder or disease wherein the serotonin and/or noradrenaline are implicated.

Accordingly, in a further aspect the invention relates to a compound of the invention as the free base or a salt thereof for use as a medicament, i.e. in particular a compound represented by the general formula I, IA, IB, IC, IE or IF, e.g. formula IA, wherein

- R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; which ring structure is substituted or unsubstituted as described herein;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di- $(C_{1-6}$ -alk(en)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl; and

- R^{13} is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

as the free base or a salt thereof;

with the provisos that:

- 5 - when the sulphur atom is attached via atom nr. 2 of the indole then R^7 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 3 of the indole then R^{12} does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 4 of the indole then R^8 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 5 of the indole then R^9 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 6 of the indole then R^{10} does not exist;
- 10 and
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 7 of the indole then R^{11} does not exist.

By the expression a compound of the invention is meant any one of the embodiments of formula I, IA, IB, IC, IE or IF, in particular formula IA described herein.

15

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention as the free base or a salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- 20 In an embodiment of the pharmaceutical composition, the compound of the invention is present in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day.

The present invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a

- 25 disease or disorder, wherein a serotonin reuptake inhibitor is beneficial. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I, IA, IB, IC, IE or IF described herein.

The present invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a

- 30 salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a disease or disorder, wherein the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine reuptake inhibition is beneficial. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I, IA, IB, IC, IE or IF described herein.

The present invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of a disease or disorder, the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine and dopamine reuptake inhibition is beneficial. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I, IA, IB, IC, IE or IF described herein.

A further embodiment of the invention relates to the use of a compound of formula I, IA, IB, IC, ID, IE or IF for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of affective disorders, pain disorders, ADHD and stress urinary incontinence.

In particular the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of affective disorders. To further illustrate without limiting the invention, the affective disorder to be treated is selected from the group consisting of depressive disorders and anxiety disorders.

A further embodiment concerns the use of a compound of formula I, IA, IB, IC, ID, IE or IF for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depressive disorders. Typically, the depressive disorder to be treated is selected from the group consisting of major depressive disorder, postnatal depression, dysthymia and depression associated with bipolar disorder, alzheimers, psychosis or parkinsons. To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of the invention concerns the treatment of major depressive disorder; another embodiment concerns the treatment of postnatal depression; another embodiment concerns the treatment of dysthymia; another embodiment concerns the treatment of depression associated with bipolar disorder, alzheimers, psychosis or parkinsons. To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of the invention concerns the treatment of depression associated with bipolar disorder; another embodiment concerns the treatment of depression associated with alzheimers; another embodiment concerns the treatment of depression associated with psychosis; another embodiment concerns the treatment of depression associated with parkinsons.

In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of depression.

- 5 In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of anxiety disorders. Typically, the anxiety disorders to be treated are selected from the group consisting of general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific
- 10 phobias, social phobia and agoraphobia. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of general anxiety disorder. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of
- 15 social anxiety disorder. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of post traumatic stress disorder. In a further embodiment the present invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment
- 20 of obsessive compulsive disorder. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of panic disorder. In a further embodiment present invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of panic
- 25 attacks. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of specific phobias. In a further embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of social phobia. In a further
- 30 embodiment the invention also relates to use of a compound of the invention as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of agoraphobia.

- A further aspect of the invention relates to a method for the treatment of a disease or disorder selected from the group consisting of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the invention as the free base or a salt thereof, i.e. in particular a compound represented by the general formula I, IA, IB, IC, IE or IF, e.g. formula IA.
- 10 In a further embodiment the present invention relates to the use of a compound of formula I, IA, IB, IC, ID or IE as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of pain disorders. To further illustrate without limiting the invention, the pain disorder to be treated is selected from the group consisting of fibromyalgia syndrome (FMS), overall pain, back pain, shoulder pain, headache as well as
- 15 pain while awake and during daily activities. To further illustrate without limiting the invention, an embodiment of the invention concerns the treatment of fibromyalgia syndrome; another embodiment concerns the treatment of overall pain; another embodiment concerns the treatment of back pain; another embodiment concerns the treatment of shoulder pain; another embodiment concerns the treatment of headache; another
- 20 embodiment concerns the treatment of pain while awake and during daily activities.

In a further embodiment the present invention relates to the use of a compound of formula I, IA, IB, IC, ID or IE as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

25

In a further embodiment the present invention relates to the use of a compound of formula I, IA, IB, IC, ID or IE as the free base or a salt thereof for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of stress urinary incontinence.

30 Pharmaceutical composition

The compounds of the invention as the free base or the salt thereof may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may

be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

5

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route
10 being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen.

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as
15 capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

20 Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile
25 powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels,
30 inhalants, dermal patches, implants, etc.

In an embodiment of the pharmaceutical composition, the compound of the invention administered in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day.

Conveniently, the compounds of the invention are administered in a unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg. The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg.

5

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the
10 subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times
15 per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral
20 administration.

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a salt such as a pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the invention contains a
25 free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free base of the invention with a chemical equivalent of an acid such as a pharmaceutically acceptable acid. Representative examples are mentioned above.

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous
30 solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal

administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be a tablet, e.g. placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or e.g. in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art.

For example: Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: Corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or
5 additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution
10 to the desired volume, sterilising the solution and filling it in suitable ampoules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

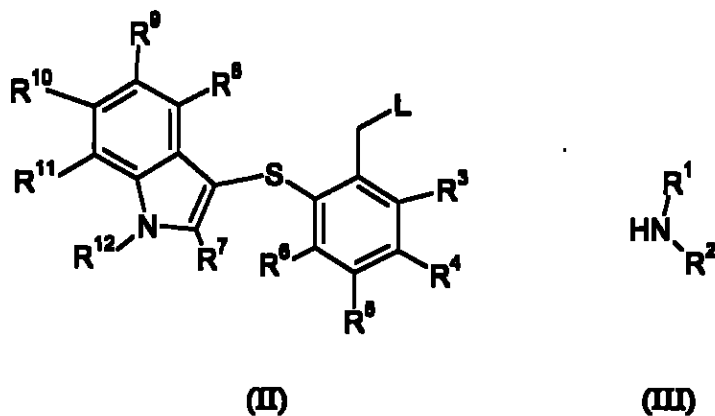
In a further aspect the present invention relates to a method of preparing a compound of the
15 invention as described in the following.



Methods of preparation of the compounds of the invention

The compounds of the invention may be prepared as follows:

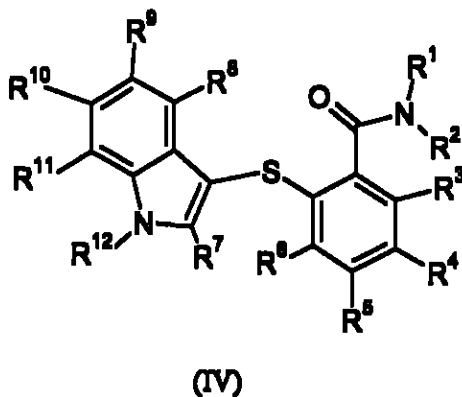
- 5 **Method 1** (for compounds of formula IA) Alkylating an amine of formula III with an alkylating derivative of formula II:



- 10 where R^1 - R^{13} are as defined herein, and L is a leaving group such as e.g. halogen, mesylate or tosylate;

whereupon the compound of formula IA is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

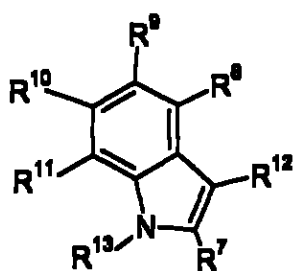
- 15 **Method 2** (for compounds of formula IA) Reduction of an amide derivative of formula IV:



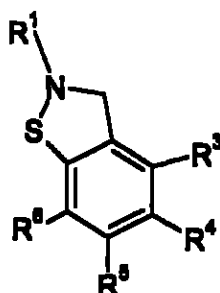
where R^1 - R^{13} are as defined herein;

whereupon the compound of formula IA is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- Method 3 (for compounds of formula IA, also for compounds of formula IB when $R^{12} \neq$ hydrogen) Reacting an indole of formula V with a reagent of formula VI by the use of a catalyst:



(V)

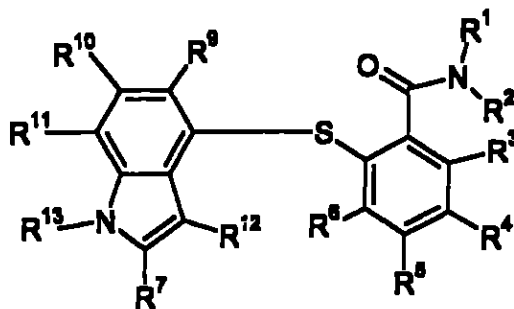


(VI)

where R^1 - R^{13} are as defined herein;

- whereupon the compound of formula IA or the compound of formula IB when $R^{12} \neq$ hydrogen is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

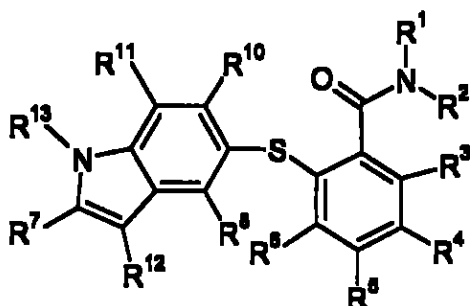
Method 4 (for compounds of formula IC) Reduction of an amide derivative of formula VII:



(VII)

- where R^1 - R^{13} are as defined herein;
whereupon the compound of formula IC is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 5 (for compounds of formula ID) Reduction of an amide derivative of formula VIII:

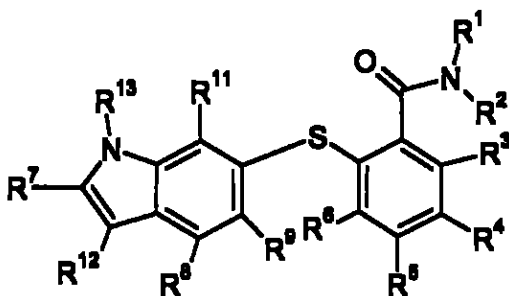


(VIII)

where R^1 - R^{13} are as defined herein;

- 5 whereupon the compound of formula ID is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 6 (for compounds of formula IE) Reduction of an amide derivative of formula IX:



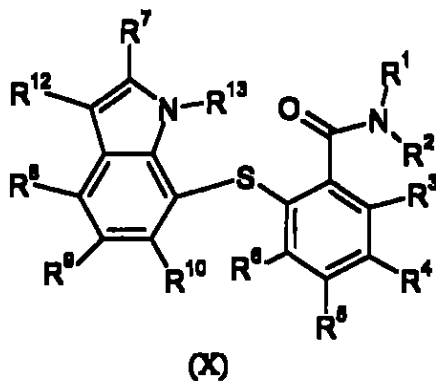
(IX)

- 10 where R^1 - R^{13} are as defined herein;

whereupon the compound of formula IE is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 7 (for compounds of formula IF) Reduction of an amide derivative of formula X:

54

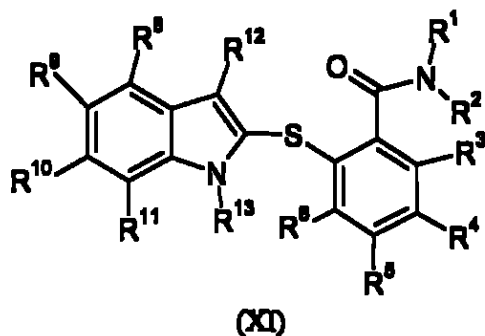


where R^1 - R^{13} are as defined herein;

whereupon the compound of formula IF is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

5

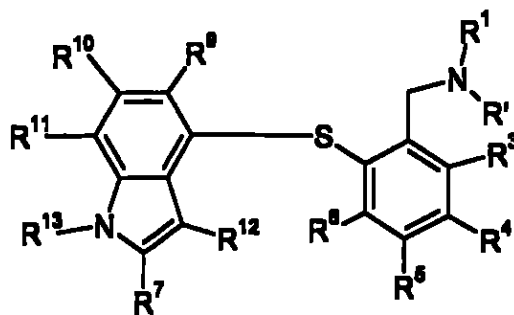
Method 8 (for compounds of formula IB with R^{12} = hydrogen) Reduction of an amide derivative of formula XI:



where R^1 - R^{13} are as defined herein;

10 whereupon the compound of formula IB is isolated as the free base or a salt such as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 9 (for compounds of formula IC with R^2 = hydrogen) Deprotection of a compound of formula XII:

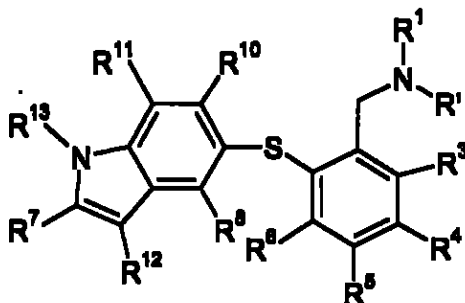


(XII)

where R^1 , R^3 - R^{13} are as defined herein and R' is a protection group such as a carbamate (such as methyl-, ethyl-, *tert*-butyl-, allyl-, or benzyl-carbamate);

- whereupon the compound of formula IC is isolated as the free base or a salt such as a
 5 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 10 (for compounds of formula ID with R^2 = hydrogen) Deprotection of a compound of formula XIII:

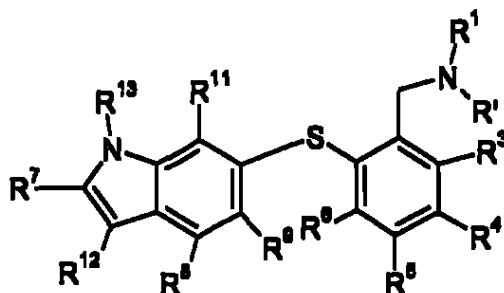


(XIII)

- 10 where R^1 , R^3 - R^{13} are as defined herein and R' is a protection group such as a carbamate (such as methyl-, ethyl-, *tert*-butyl-, allyl-, or benzyl-carbamate);

whereupon the compound of formula ID is isolated as the free base or a salt such as a
 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 15 Method 11 (for compounds of formula IE with R^2 = hydrogen) Deprotection of a compound of formula XIV:

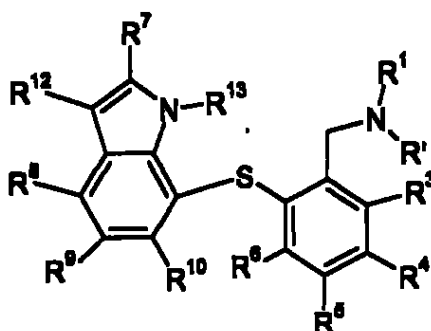


(XIV)

where R^1 , R^3 - R^{13} are as defined herein and R' is a protection group such as a carbamate (such as methyl-, ethyl-, *tert*-butyl-, allyl-, or benzyl-carbamate);

- whereupon the compound of formula IE is isolated as the free base or a salt such as a
5 pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Method 12 (for compounds of formula IF with R^2 = hydrogen) Deprotection of a compound of formula XV:



(XV)

- 10 where R^1 , R^3 - R^{13} are as defined herein and R' is a protection group such as a carbamate (such as methyl-, ethyl-, *tert*-butyl-, allyl-, or benzyl-carbamate);

whereupon the compound of formula IF is isolated as the free base or a salt such as a
pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

- 15 The alkylation according to method 1 is conveniently performed in an organic solvent such as a suitably boiling alcohol or ketone, preferably in the presence of an organic or inorganic base (potassium carbonate, diisopropylethylamine or triethylamine) at reflux temperature. Alternatively, the alkylation can be performed at a fixed temperature, which is different from the boiling point, in one of the above-mentioned solvents or in dimethyl formamide

(DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), or N-methylpyrrolidin-2-one (NMP), preferably in the presence of a base. The alkylating derivatives of formula II can be derived from the corresponding benzylic alcohols which in turn are synthesised from the corresponding benzoic acids by standard reduction methods e.g. by the use of lithium aluminium hydride.

- 5 The corresponding benzoic acids can be synthesised by methods analogous to those described in e.g. Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.*; 36, 1999, 643 – 652. The amines of formula III are commercially available.

- The reduction according to method 2 is performed by standard literature methods i.e. by the use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula V can be prepared by coupling of the corresponding benzoic acids (synthesised by methods analogous to those described in e.g. Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.*; 36, 1999, 643 – 652 and Hamel, P.; Zajac, N.; Atkinson, J. G.; Girard, Y.; *J. Org. Chem.*; 59; 21; 1994; 6372-6377) with an amine of formula III by standard methods e.g. via the carboxylic acid chloride or activated esters or by the use of carboxylic acids in combination with a coupling reagent such as e.g. dicyclohexyl carbodiimide.
- 10
15

- The reaction in method 3 can be performed by reacting a *N*-alkyl-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazole of formula VI with an indole of formula V in the presence of an activating agent like e.g. an lewis acid or e.g. an oxidising agent like e.g. *N*-chlorosuccinimide. *N*-Alkyl-2,3-dihydro-benzo[d]isothiazoles of formula VI can be prepared by methods analogous to those described in the literature e.g. Hoffmann, R. W.; Goldmann, S.; *Chem.Ber.* 111, 1978, 2716-2725 and Kanakurajan, K.; Meier, H.; *Angew.Chem.* 96, 1984, 220. Indoles of formula V are either commercially available or can be prepared by standard methods as described in standard works like e.g. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart and Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York.
- 20
25

- The reduction according to method 4 is performed by standard literature methods i.e. by the use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula VII can be prepared by coupling of the corresponding 2-mercapto-benzamides (synthesised by reduction of the corresponding 2,2'-dithiobenzamides analogous to those described in e.g. Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R.
- 30

S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) with a 4-halo- or 4-pseudohalo indole by methods analogous to those described in the literature e.g. Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, where "halo" is either bromo or iodo or "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate. When R^{13} = hydrogen in formula VII, then this position is
5 protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

The reduction according to method 5 is performed by standard literature methods i.e. by the
10 use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula VIII can be prepared by coupling of the corresponding 2-mercapto-benzamides (synthesised by reduction of the corresponding 2,2'-dithiobenzamides analogous to those described in e.g. 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) with a 5-halo- or 5-pseudohalo indole by
15 methods analogous to those described in the literature e.g. Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, where "halo" is either bromo or iodo or "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate. When R^{13} = hydrogen in formula VIII, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-
20 phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

The reduction according to method 6 is performed by standard literature methods i.e. by the use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula IX can be prepared by coupling of the corresponding 2-mercapto-benzamides
25 (synthesised by reduction of the corresponding 2,2'-dithiobenzamides analogous to those described in e.g. 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) with a 6-halo- or 6-pseudohalo indole by methods analogous to those described in the literature e.g. Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, where "halo" is either bromo or iodo
30 or "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate. When R^{13} = hydrogen in formula IX, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

- The reduction according to method 7 is performed by standard literature methods i.e. by the use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula X can be prepared by coupling of the corresponding 2-mercapto-benzamides
- 5 (synthesised by reduction of the corresponding 2,2'-dithiobenzamides analogous to those described in e.g. 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) with a 7-halo- or 7-pseudohalo indole by methods analogous to those described in the literature e.g. Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, where "halo" is either bromo or iodo or "pseudohalo" is
- 10 e.g. triflate or nonaflate. When R^{13} = hydrogen in formula X, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.
- 15 The reduction according to method 8 is performed by standard literature methods i.e. by the use of a reducing agent like borane, alane or lithium aluminium hydride. Amides of the formula X can be prepared by acidic rearrangement (e.g. treatment in a solution of trifluoroacetic acid) of amides of formula IV analogous to methods described in the literature (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocyclic Chem.* 36, 1999, 643-652;
- 20 Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, J. G.; *J. Org. Chem.* 57, 1992; 2694-2699).

- The deprotection according to method 9 can be performed by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. The
- 25 protected amine can be prepared in a similar manner as described in the literature by reaction of properly substituted (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid ester with properly substituted 4-halo indole or 4-pseudohalo indole, where "halo" is either bromo or iodo and "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate, according to Schopfer, H.; Schlapbach, U.; *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073. When R^{13} = hydrogen in formula XII, then this
- 30 position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group. The properly substituted (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid ester can be prepared from the properly

substituted (2-bromo-benzyl)-methyl-carbamic acid ester or properly substituted (2-iodo-benzyl)-methyl-carbamic acid ester in a palladium catalysed coupling reaction with a trialkylsilane thiol with subsequent desilylation with a fluoride donor such as tetrabutylammonium fluoride (Winn, M.; et al. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4393-4403).

5

The deprotection according to method 10 can be performed as described in method 9. The protected amine can be prepared from the properly substituted (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid ester and the properly substituted 5-halo indole or 5-pseudohalo indole, where "halo" is either bromo or iodo and "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate, as described in method 9. When R^{13} = hydrogen in formula XIII, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

15 The deprotection according to method 11 can be performed as described in method 9. The protected amine can be prepared from the properly substituted (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid ester and the properly substituted 6-halo indole or 6-pseudohalo indole, where "halo" is either bromo or iodo and "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate, as described in method 9. When R^{13} = hydrogen in formula XIV, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

25 The deprotection according to method 12 can be performed as described in method 9. The protected amine can be prepared from the properly substituted (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid ester and the properly substituted 7-halo indole or 7-pseudohalo indole, where "halo" is either bromo or iodo and "pseudohalo" is e.g. triflate or nonaflate, as described in method 9. When R^{13} = hydrogen in formula XV, then this position is protected prior to the coupling reaction and deprotected after the coupling reaction according to standard literature procedures with standard protection groups, e.g. a 4-methyl-phenyl-sulfonyl group or a *tert*-butoxy-carbonyl group.

The invention disclosed herein is further illustrated by the following non-limiting examples.

EXAMPLES**General Methods**

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with photoionization (APPI) ion source and Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. The LC conditions (Symmetry C18 column 4.6 × 30 mm with a particle size of 3.5 μm) were linear gradient elution with eluents A (water containing 0.05% TFA) and B (acetonitrile containing 5% water and 0.035% TFA). Gradient (time[min]/%B): (0.00/10.0); (4.00/100.0); (4.10/10.0); (5.00/10.0) with 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV trace (254 nm) and ELS (SEDERE SEDEX 55 with Heto CBN 8-30 cooling bath). The retention times, R_b , are expressed in minutes.

Mass spectra were obtained by an alternating scan method to give molecular weight information. The molecular ion, MH^+ , was obtained at low orifice voltage (5V) and fragmentation at high orifice voltage (100V).

Preparative LC-MS-separation was performed on the same instrument. The LC conditions (Symmetry C18 column 10 × 50 mm) were linear gradient elution with eluents A (water containing 0.05% TFA) and B (acetonitrile containing 5% water and 0.035% TFA): (time[min]/%B): (0.00/20.0); (7.00/100.0); (7.10/20.0); (8.00/20.0) with 5.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

For column chromatography silica gel of formula Kieselgel 60, 230-400 mesh ASTM was used. For ion-exchange chromatography (SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776) was used. Prior to use the SCX-columns were pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL).

Preparation of intermediates

Example 1 *2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)-N,N-dimethyl benzamide*
N,N,N',N'-Tetramethyl-2,2'-dithiodibenzamide (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) was dissolved in 1,2-dichloroethane (200 mL) under Ar, and sulfonylchloride (2.9 mL, 4.84 g, 35.9 mmol) was carefully added with stirring under Ar. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature and the resulting solution was added slowly (dropwise) to an icecold solution (0°C) of indole (8.4 g, 71.7 mmol) in dry DMF (180 mL) under Ar. The mixture was stirred at 0°C under Ar for 2.5 hours and then quenched by addition of water (180 mL) and sat. aqueous NaHCO₃ (150 mL). To the resulting emulsion was added ethyl acetate (250 mL). The organic phases were combined and washed with brine (100 mL). The water phase was further extracted with ethyl acetate (2x100 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo* to a dark orange oil which crystallized upon standing. The product was purified and isolated by recrystallisation (acetonitrile) to give 5.53 g (26%) crystalline product (m.p. 195.6-197.6°C). From the motherliq. was further 4.45 g (21%) product isolated (m.p. 194.3-196.4°C).

15 The following compounds were prepared in a similar way:

2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

20 2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

N,N-Dimethyl-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide

2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

25 *N,N*-Dimethyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide

2-(6-Hydroxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(7-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

N,N-Dimethyl-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide

N,N-Dimethyl-2-(7-nitro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide

30 2-(4-Hydroxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(4-Cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

2-(6-Cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide

- 2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide
 2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide
N,N-Dimethyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide
 2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide
 5 *N,N*-Dimethyl-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzamide

Example 2 2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide

- Carbonyldiimidazole (11 mmol) was added to a solution of 2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl) benzoic acid (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocycl.Chem.* 36, 1999, 643 – 652)
 10 (10 mmol) in dry THF (200 mL) and refluxed for 60 minutes under argon. Methyl amine (1M in THF; 40 ml) was added slowly to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated *in vacuo* and the product purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as an eluent.

- 15 The following compounds were prepared in a similar way:
 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide
 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide
 2-(2-Methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide
 2-(4-Methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide
 20 2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-*N*-methyl benzamide

Example 3 (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester

- (2-Iodo-benzyl)-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (5.0g, 14.4mmol) in dry toluene (30mL) was placed in two Emrys Optimizer EXP 20mL tubes. To each tube
 25 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (66 mg, 0.072 mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (78 mg, 0.14 mmol), triisopropylsilanethiol (1.44 g, 7.56 mmol) and sodium *tert*-butoxide (900 mg, 9.36 mmol) were added sequentially. The tubes were sealed and subjected to microwave heating at 160°C for 15 minutes. After cooling the mixture, the product was eluted through a plug of silica with ethyl acetate-heptane (1:10) to
 30 give 5.2 g (88%) of methyl-(2-trisopropylsilylsulfanyl-benzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester. This product was dissolved in THF (70mL) and cooled to 0°C. Tetrabutylammonium fluoride trihydrate (4.21 g, 13.3 mmol) dissolved in THF (40 mL) was added dropwise at

0°C and the mixture was stirred at this temperature for 15 minutes. The crude mixture was poured onto a plug of silica gel and the product was eluted with ethyl acetate-heptane (1:2) to give 3.2 g (100%) of (2-mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester contaminated with traces of triisopropylsilane fluoride.

5

Example 4 Compounds of the invention of formula I

Synthesis of

1. [2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine

- 2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)-*N,N*-dimethyl benzamide (1 mmol) was dissolved in dry
 10 tetrahydrofuran (30 mL). To the mixture was added 3 mL 1 M borane in tetrahydrofuran and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Methanol (5 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for 30 min and then evaporated *in vacuo*. The mixture was redissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with saturated sodium hydrogen carbonate (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The
 15 product was crystallized as an oxalate salt by dissolution in acetone and addition of one equivalent of oxalic acid.

The following compounds were prepared in a similar way and analytical data are shown in table 1.:

- 20 2. [2-(5-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 3. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 4. [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 5. [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 6. [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 25 7. Dimethyl-[2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
 8. [2-(7-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 9. [2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 10. [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 11. [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 30 12. Dimethyl-[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
 13. Dimethyl-[2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
 14. [2-(4-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
 15. Dimethyl-[2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine

16. Dimethyl-[2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
17. Dimethyl-[2-(4-hydroxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
18. [2-(6-cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
19. [2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
5 20. [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
21. [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine

Example 5 Compounds of formula I

Synthesis of

- 10 22. [2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
2-Methyl-2,3-dihydro-benzisothiazole (VI) (Hoffmann, R. W.; Goldman, S. *Chem. Ber.* 111, 1978, 2716-2725) (75 mg, 0.50 mmol) was dissolved in THF (1 mL) and added to indole (V) (140 mg, 0.60 mmol) under Ar. Trichloroacetic acid (90 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. 2 mL 1N
15 NaOH (aq) was added. Extraction with ethyl acetate (2 x 10 mL) and purification by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate then ethyl acetate/methanol/triethylamine) gave 88 mg [2-(1*H*-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine (67% yield).
- 20 The following compounds were prepared in a similar way and analytical data are shown in Table 1:
23. [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
24. [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
25. Methyl-[2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
25 26. [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
27. Methyl-[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
28. [2-(5-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
29. Methyl-[2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
30. Methyl-[2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
30 31. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
32. [2-(7-Ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
33. [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
34. [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine

35. [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
36. [2-(5-Methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
37. [2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
38. [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- 5 39. Methyl-[2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
40. [2-(4,7-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
41. [2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
42. [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
43. [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- 10 44. [2-(7-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
45. [5-Chloro-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
46. Methyl-[2-(6-trifluoromethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
47. [5-Hydroxy-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
48. [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- 15 49. [2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
50. [2-(5-Iodo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
51. [2-(6-Cyano-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
52. [2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]methyl amine
53. [2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
- 20 54. [2-(5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
55. [5-Fluoro-2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
56. [5-Fluoro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
57. [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
58. [2-(7-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
- 25 59. [5-Fluoro-2-(6-trifluoromethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
60. [5-Fluoro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
61. [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
62. 3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-2-methyl-1*H*-indol-4-ol
63. 3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-6-ol
- 30 64. [5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
65. [5-Fluoro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
66. [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
67. [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine

68. [5-Fluoro-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
69. [5-Fluoro-2-(5-methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
70. [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
71. [5-Fluoro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
5 72. [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
73. [5-Fluoro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
74. [5-Fluoro-2-(6-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
75. [5-Fluoro-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
76. [5-Fluoro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
10 77. [5-Fluoro-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
78. [5-Fluoro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
79. [5-Fluoro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
80. [5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
81. [5-Chloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
15 82. [5-Chloro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
83. [5-Chloro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
84. [5-Chloro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
85. [5-Chloro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
86. [5-Chloro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
20 87. [5-Chloro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
88. [5-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
89. [2-(5-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
90. Methyl-[5-methyl-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
91. [2-(7-Ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
25 92. [2-(6-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
93. Methyl-[5-methyl-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
94. [2-(4-Methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
95. [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
96. [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
30 97. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
98. 3-(4-Methyl-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-6-ol
99. [5-Chloro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
100. [2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine

101. [2-(5-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
105. [4-Chloro-2-(6-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
106. [4-Chloro-2-(2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
107. [4-Chloro-2-(5-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
5 108. [4-Chloro-2-(7-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
109. [4-Chloro-2-(4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
110. [4-Chloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
111. [4-Chloro-2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
112. [4-Chloro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
10 113. [4-Chloro-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
114. [4-Chloro-2-(7-ethyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
115. [4-Chloro-2-(5-methoxy-4-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
116. [4-Chloro-2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
117. [4-Chloro-2-(6-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
15 118. [4-Chloro-2-(7-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
119. [4-Chloro-2-(4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
120. [4-Chloro-2-(5-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
121. [4-Chloro-2-(6-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
122. [4-Chloro-2-(4-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
20 123. [4-Chloro-2-(7-chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
124. [4-Chloro-2-(1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
125. [4-Chloro-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
126. [4-Chloro-2-(3-methyl-1*H*-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
127. [4-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
25 129. [2-(5-Fluoro-4-methoxy-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
130. [2-(4,5-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
131. [2-(4,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
132. 3-(2-Methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-4-ol
134. [2-(5,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
30 135. 6-Fluoro-3-(2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indol-5-ol
136. [2-(4-Chloro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine

Example 6 **Compounds of formula I**

*Synthesis of***102. 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole**

- 6 mL conc. H₂SO₄ was added to 2,2'-dithiodibenzoic acid (20 g, 65.3 mmol) in 150 mL methanol. The reaction mixture was refluxed for three days, cooled to room temperature and
- 5 neutralized with sat. aqueous NaHCO₃. Methanol was removed *in vacuo*. The residue was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 17.8 g dimethyl 2,2'-dithiodibenzoic acid ester (53.2 mmol, 82%). 1.20 mL Sulfurylchloride (15 mmol) was added to 5.00 g dimethyl 2,2'-dithiodibenzoic acid ester (15 mmol) in 40 mL dry 1,2-dichloroethane under Ar at 0°C. The
- 10 reaction mixture was stirred 15 min at room temperature and added to 4.10 g fluoro-1H-indole (30.3 mmol) in 50 mL dry THF under Ar. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature and then quenched by addition of sat. aqueous NaHCO₃. Ethyl acetate was added, the two phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. 8.30 g 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-
- 15 ylsulfanyl)-benzoic acid methyl ester (27.5 mmol, 92%) was isolated after flash chromatography on silica gel. 4.15 g 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzoic acid methyl ester (13.8 mmol) in 50 mL dry THF was added dropwise to 0.58 g LiAlH₄ (15.4 mmol) in 20 mL dry diethyl ether at 0°C. 150 mL dry THF was added and the reaction mixture was stirred 16 hours at room temperature. The reaction was quenched with 1 mL
- 20 water and 1 mL 2N NaOH. The reaction mixture was stirred for 1 hour, then 2.5 mL water was added and stirring was continued for another hour. The mixture was filtered, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 3.00 g 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-phenyl]-methanol (11.0 mmol, 80%). 0.275 g *p*-Toluenesulfonylchloride (1.44 mmol) was added to 0.375 g 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-phenyl]-methanol (1.37 mmol) in 5 mL
- 25 dry THF at 0°C. The reaction mixture was stirred 2 hours at 0°C and then added to 2.75 mmol piperidine in 10 mL dry THF and stirred 16 hours at room temperature. Water and ethyl acetate were added to the reaction mixture. The two phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole was isolated after flash
- 30 chromatography.

The following compounds were prepared in a similar way and analytical data are shown in Table 1:

103. 5-Fluoro-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indole

104. 5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1*H*-indole

5

Example 7 Compounds of formula I

Synthesis of

128. 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine

- 4.50 g NaBH₄ (119 mmol) was added in portions to 7.50 g allyl bromide (62.0 mmol) and
- 10 8.35 g 2,2'-dithiodibenzamide (27.4 mmol, prepared from 2,2'-dithiodibenzoic acid via 2,2'-dithiodibenzoic acid chloride) in 80 mL methanol at 0°C. The reaction mixture was stirred 1 hour at room temperature. 50 mL 1N HCl was added and stirring was continued 1 hour. Methanol was removed *in vacuo*. The residue was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 10.0 g 2-
- 15 allylsulfanyl-benzamide (51.7 mmol, 94%). 2.1 g LiAlH₄ (55 mmol) was added to 6.0 g 2-allylsulfanyl-benzamide (31 mmol) in 50 mL dry THF at 0°C. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction was quenched with 4 mL water and 3 mL 2N NaOH. The reaction mixture was stirred for 1 hour, then 9 mL water was added and stirring was continued for another hour. The mixture was filtered, dried with MgSO₄ and
- 20 concentrated *in vacuo* to give 5.05 g 2-allylsulfanyl-benzylamine (28.2 mmol, 91%). 2.05 g Di-*tert*-butyl dicarbonate (9.37 mmol) was added to 1.40 g 2-allylsulfanyl-benzylamine (7.81 mmol) and a catalytic amount of *N,N*-dimethyl-4-amino pyridine in 20 mL THF. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. 10 mL 20% citric acid was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was
- 25 extracted with ethyl acetate, the two phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give (2-allylsulfanyl-benzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester in quantitative yield. 0.70g NaIO₄ (3.3 mmol) in 20 mL water was added to 0.75 g (2-allylsulfanyl-benzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (2.7 mmol) in 20 mL methanol and stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture
- 30 was filtered and methanol was removed *in vacuo*. The residue was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in 5 mL THF and added to 0.50 g fluoro-1*H*-indole (3.7 mmol) and 0.65 g trichloro acetic acid (4.0 mmol) in 5 mL THF and stirred for 16 hours at

50°C. Sat. aqueous NaHCO₃ and ethyl acetate was added, the two phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography and 0.157g [2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.42 mmol, 16%) was isolated after
 5 recrystallization from ethyl acetate/heptane. 8 mL diethyl ether saturated with HCl was added to 0.157g [2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.42 mmol) in 8 mL methanol and stirred 16 hours. The reaction was neutralized with 2N NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 0.112 g 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-
 10 benzylamine (98%).

The following compound was prepared in a similar way and analytical data are shown in Table 1:

133. 2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine

15

Example 8 Compounds of formula I

Synthesis of

[2-(1H-Indol-5-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

(2-Mercapto-benzyl)-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.85g, 7.30mmol) in dry
 20 toluene (15mL) is placed in an Emrys Optimizer EXP 20mL tube. Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (334 mg, 0.37 mmol), bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (197 mg, 0.37 mmol), *tert*-butyl-5-bromoindole-1-carboxylate (2.38 g, 8.03 mmol) and potassium *tert*-butoxide (860 mg, 7.67 mmol) are added. The reaction vessel is sealed and subjected to microwave heating at 160°C for 15
 25 minutes. Upon cooling the mixture is poured onto a plug of silica and the product is eluted with ethyl acetate-heptane (1:4). 0.67 g (20%) of 5-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-phenylsulfanyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester is isolated and used in the next step without further purification. 5-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-phenylsulfanyl}-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.67g,
 30 1.43mmol) in methanol (15mL) and diethyl ether saturated with hydrochloric acid (15mL) is stirred at room temperature for 1 hour and concentrated *in vacuo*. Ice/water is added to the remanence and 28% aqueous NaOH is added until pH 9. The aqueous fraction is extracted with ethyl acetate (3 x 15mL). Combined organic fractions are dried with MgSO₄

and concentrated *in vacuo*. The product is purified by silica gel chromatography eluting with ethyl acetate-triethyl amine (100:4) followed by ethyl acetate-ethanol-triethyl amine (100:5:5). Upon evaporation of the volatiles, 40 mg (10%) of [2-(1*H*-indol-5-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine is isolated.

5

The following compounds are prepared in a similar way:

[2-(1*H*-Indol-4-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

[2-(1*H*-Indol-6-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

[2-(1*H*-Indol-7-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

10

Table 1. Measured molecular mass, measured HPLC-retention time (R_t , min) and UV- and ELSD-purities (%).

compound	R_t (min.)	UV-purity (%)	ELSD-purity (%)	$M+H^+$
1	1.79	97.9	100	283.2
2	1.75	80.6	96.5	307.9
3	1.83	98.0	97.1	300.8
4	1.91	95.4	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	1.79	98.9	100	313.2
10	1.91	99.5	100	301.1
11	2.08	96.1	100	316.8
12	1.87	95.2	99.1	297
13	1.82	98.7	100.0	297.2
14	1.56	95.2	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	299
18	1.68	90.0	95.0	308
19	1.96	90.5	95.6	316.8
20	1.77	88.7	96.0	313.1
21	1.75	87.3	96.9	313
22	1.79	98.5	97.5	269
23	1.95	100	95.4	287
24	1.94	99.2	95.8	286.8
25	1.93	97.2	97.0	283.3

26	1.90	98.2	96.3	303
27	1.87	97.4	96.8	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	286.9
32	2.02	97.9	100	297.1
33	1.72	99.5	99.9	299.1
34	1.92	97.7	100	303.1
35	1.97	96.5	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	80.6	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	87.6	99.4	299
43	1.98	93.7	98.7	348.8
44	1.78	93.7	99.3	299.1
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	1.92	90.6	99.9	303
50	2.00	88.6	99.6	395.1
51	1.62	86.1	98.5	293.8
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	299.1
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	1.92	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	95.29	99.88	317.1
72	2.04	95.56	99.80	367.0
73	1.85	95.67	100.00	305.0
74	1.76	96.68	99.95	317.1
75	1.82	97.23	100.00	301.1
76	1.91	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	86.65	99.91	320.9
82	1.85	72.56	100.00	332.8
83	2.03	94.94	99.91	317.1
84	2.05	92.54	99.90	317.1
85	1.85	86.79	99.70	332.9
86	1.95	82.70	99.69	333.0
87	1.97	85.03	99.85	320.9
88	1.99	88.12	100.00	335.0
89	1.95	99.44	100.00	315.1
90	1.97	98.16	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	98.90	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	299.1
99	1.51	86.97	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	98.90	317.0
107	2.03	90.96	99.55	316.8
108	2.04	91.97	99.87	316.8
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	88.36	99.15	320.9
113	1.98	90.52	99.39	320.9
114	2.18	87.86	99.70	331.0
115	1.97	87.81	99.17	347.0

116	1.88	89.22	99.38	333.0
117	1.89	95.36	99.65	332.9
118	1.96	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	91.92	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	335.1
128	1.74	88.20	98.40	273.0
129	1.77	93.93	99.83	317.1
130	1.78	95.85	99.64	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	305.0
135	1.38	92.53	98.73	303.1
136	1.86	93.25	97.20	317.0

Example 9 Transporter binding assay**Measurements of [³H]-5-HT uptake into rat cortical synaptosomes**

- Whole brains from male Wistar rats (125-225 g), excluding cerebellum, are homogenized in
- 5 0.32 M sucrose supplemented with 1mM nialamid with a glass/teflon homogenizer. The homogenate is centrifuged at 600 x g for 10 min at 4 °C. The pellet is discarded and the supernatant is centrifuged at 20.000 x g for 55 min. The final pellet is homogenized (20 sec) in this assay buffer (0.5 mg original tissue/well). Test compounds (or buffer) and 10 nM [³H]-5-HT are added to 96 well plates and shaken briefly. Composition of assay buffer: 123 mM
- 10 NaCl, 4.82 mM KCl, 0.973 mM CaCl₂, 1.12 mM MgSO₄, 12.66 mM Na₂HPO₄, 2.97 mM NaH₂PO₄, 0.162 mM EDTA, 10 mM glucose and 1 mM ascorbic acid. Buffer is oxygenated with 95% O₂/5% CO₂ for 10 min at 37 °C and pH is adjusted 7.4. The incubation is started by adding tissue to a final assay volume of 0.2 mL. After 15 min incubation with radioligand at 37 °C, samples are filtered directly on Unifilter GF/C glass fiber filters (soaked for 1 hour in
- 15 0.1% polyethylenimine) under vacuum and immediately washed with 3 x 0.2 ml assay buffer. Non-specific uptake is determined using citalopram (10 µM final concentration). Citalopram is included as reference in all experiments as dose-response curve.

Measurements of [³H]noradrenaline uptake into rat cortical synaptosomes

- 20 Fresh cortex from male Wistar rats (125-225 g) are homogenized in 0.4M sucrose with a glass/teflon homogenizer. The homogenate is centrifuged at 600 x g for 10 min at 4 °C. The pellet is discarded and the supernatant is centrifuged at 20.000 x g for 55 min. The final pellet is homogenized (20 sec) in this assay buffer (6 mg original tissue/mL = 4 mg/well). Test compounds (or buffer) and 10 nM [³H]-noradrenaline are added to deep 96 well plates
- 25 and shaken briefly. Composition of assay buffer: 123 mM NaCl, 4.82 mM KCl, 0.973 mM CaCl₂, 1.12 mM MgSO₄, 12.66 mM Na₂HPO₄, 2.97 mM NaH₂PO₄, 0.162 mM EDTA, 10 mM glucose and 1 mM ascorbic acid. Buffer is oxygenated with 95% O₂/5% CO₂ for 10 min at 37 °C and pH is adjusted 7.4. The incubation is started by adding tissue to a final assay volume of 1 mL. After 15 min incubation with radioligand at 37 °C, samples are filtered
- 30 directly on Unifilter GF/C glass fiber filters (soaked for 1 hour in 0.1% polyethylenimine) under vacuum and immediately washed with 3 x 1 mL assay buffer. Non-specific uptake is determined using talsupram (10 µM final concentration). Duloxetine is included as reference in all experiments as dose-response curve.

Results of the experiments showed that the tested compounds of the invention inhibit the serotonin and norepinephrine reuptake with IC_{50} below 200 nM.

5 **Measurements of [3H]dopamine uptake into rat synaptosomes**

Tissue preparation: male wistar rats (125-250 g) are sacrificed by decapitated and striatum quickly dissected out and placed in 40 vol (w/v) ice cold 0,40 M sucrose. The tissue is gently homogenised (glass teflon homogeniser) and the P2 fraction is obtained by centrifugation (1000 g, 10 minutes and 40000 g, 20 minutes, 4°C) and suspended in 560

10 volumes of a modified Krebs-Ringer-phosphate buffer, pH 7.4.

Tissue 0,25 mg/well(140µl) (original tissue) is mixed with test suspension. After 5 minutes pre-incubation 12.5 nM 3H-dopamine is added and the mixture is incubated for 5 minutes at RT.

The incubation is terminated by filtering the samples under vacuum through Whatman GF/C
15 filters with a wash of 1 ml buffer. The filters are dried and appropriate scintillation fluid (Optiphase Supermix) is added. After storage for 2 hours in the dark the content of radioactivity is determined by liquid scintillation counting. Uptake is obtained by subtracting the non-specific binding and passive transport measured in the presence of 100 µM of benztropin. For determination of the inhibition of uptake ten concentrations of drugs
20 covering 6 decades are used.

3H -DA = 3,4-(ring-2,5,6- 3H)dopamine hydrochloride from New England Nuclear, specific activity 30-50 Ci/mmol.

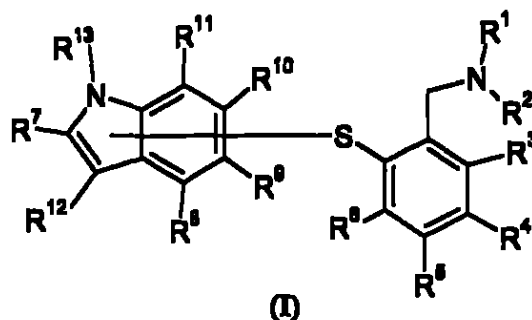
Hyttel, Biochem. Pharmacol. 1978, 27, 1063-1068;

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

Hyttel & Larsen, Acta Pharmacol. Tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

CLAIMS

1. A compound of the general formula I:



wherein the sulphur atom is attached to the indole via any ring carbon of the indole and wherein

- R^1 - R^2 are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or R^1 and R^2 together with the nitrogen form a 4-7 membered ring containing zero or one double bond, optionally said ring in addition to said nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;
- R^3 - R^{12} are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylamino, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)amino, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylaminocarbonyl, di- $(C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl)aminocarbonyl, hydroxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylthio, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl and C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl; and
- R^{13} is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl and C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl;

as the free base or a salt thereof;

with the provisos that:

- when the sulphur atom is attached via atom nr. 2 of the indole then R^7 does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 3 of the indole then R^{12} does not exist;
- when the sulphur atom is attached via atom nr. 4 of the indole then R^8 does not exist;

- when the sulphur atom is attached via atom nr. 5 of the indole then R⁹ does not exist;
 - when the sulphur atom is attached via atom nr. 6 of the indole then R¹⁰ does not exist; and
 - 5 - when the sulphur atom is attached via atom nr. 7 of the indole then R¹¹ does not exist.
2. A compound according to claim 1 wherein R¹ and R² are independently selected from hydrogen and C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or R¹ and R² together with the nitrogen form a 4-7
10 membered ring containing zero or one double bond, optionally the ring in addition to the nitrogen comprises one further heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.
3. A compound according to any one of claims 1 and 2 wherein R³-R¹² are independently
15 selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy, C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
4. A compound according to any one of claims 1-3 wherein R³-R⁶ are independently
20 selected from hydrogen, halogen and C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
5. A compound according to any one of claims 1-4 wherein R⁷-R¹² are independently
selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy,
C₁₋₆-alk(en/yn)yl oxy and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
- 25 6. A compound according to any one of claims 1-5 wherein R¹³ is selected from
hydrogen and C₁₋₆-alk(en/yn)yl.
7. A compound according to any one of claims 1-6, said compound being selected from
the following list of compounds:

Compound no.	Compound name
1	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine

2	[2-(5-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
3	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
4	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
5	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
6	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
7	Dimethyl-[2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
8	[2-(7-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
9	[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
10	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
11	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
12	Dimethyl-[2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
13	Dimethyl-[2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]-amine
14	[2-(4-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
15	Dimethyl-[2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
16	Dimethyl-[2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
17	[2-(4-Hydroxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
18	[2-(6-cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
19	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
20	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
21	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] dimethyl amine
22	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
23	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
24	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
25	Methyl-[2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
26	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
27	Methyl-[2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
28	[2-(5-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
29	Methyl-[2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
30	Methyl-[2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl] amine
31	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
32	[2-(7-Ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
33	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
34	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
35	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
36	[2-(5-Methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine

37	[2-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
38	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
39	Methyl-[2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
40	[2-(4,7-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
41	[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
42	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
43	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
44	[2-(7-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine
45	[5-Chloro-2-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
46	Methyl-[2-(6-trifluoromethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl] amine
47	[2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
48	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
49	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
50	[2-(5-Iodo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
51	[2-(6-Cyano-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]methyl amine
52	[2-(1H-Indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]methyl amine
53	Methyl-[2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl] amine
54	[2-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
55	[5-Fluoro-2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
56	[5-Fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
57	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
58	[2-(7-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
59	[5-Fluoro-2-(6-trifluoromethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
60	[5-Fluoro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
61	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
62	3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-2-methyl-1H-indol-4-ol
63	3-(4-Fluoro-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-6-ol
64	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
65	[5-Fluoro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
66	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
67	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
68	[5-Fluoro-2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
69	[5-Fluoro-2-(5-methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
70	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine

71	[5-Fluoro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
72	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-fluoro-benzyl]-methyl-amine
73	[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
74	[5-Fluoro-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
75	[5-Fluoro-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
76	[5-Fluoro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
77	[5-Fluoro-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
78	[5-Fluoro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
79	[5-Fluoro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
80	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
81	[5-Chloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
82	[5-Chloro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
83	[5-Chloro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
84	[5-Chloro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
85	[5-Chloro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
86	[5-Chloro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
87	[5-Chloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
88	[5-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
89	[2-(5-Fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
90	Methyl-[5-methyl-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
91	[2-(7-Ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
92	[2-(6-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
93	Methyl-[5-methyl-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-amine
94	[2-(4-Methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
95	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
96	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
98	3-(4-Methyl-2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-6-ol
99	[5-Chloro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
100	[2-(6-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
101	[2-(5-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
102	5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
103	5-Fluoro-3-(2-morpholin-4-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
104	5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylsulfanyl)-1H-indole
105	[4-Chloro-2-(6-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

106	[4-Chloro-2-(2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
107	[4-Chloro-2-(5-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
108	[4-Chloro-2-(7-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
109	[4-Chloro-2-(4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
110	[4-Chloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
111	[4-Chloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
112	[4-Chloro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
113	[4-Chloro-2-(7-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
114	[4-Chloro-2-(7-ethyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
115	[4-Chloro-2-(5-methoxy-4-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
116	[4-Chloro-2-(5-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
117	[4-Chloro-2-(6-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
118	[4-Chloro-2-(7-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
119	[4-Chloro-2-(4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
120	[4-Chloro-2-(5-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
121	[4-Chloro-2-(6-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
122	[4-Chloro-2-(4-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
123	[4-Chloro-2-(7-chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
124	[4-Chloro-2-(1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
125	[4-Chloro-2-(1-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
126	[4-Chloro-2-(3-methyl-1H-indol-2-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
127	[4-Chloro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
128	2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine
129	[2-(5-Fluoro-4-methoxy-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
130	[2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
131	[2-(4,6-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
132	3-(2-Methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-4-ol
133	2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzylamine
134	[2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
135	6-Fluoro-3-(2-methylaminomethyl-phenylsulfanyl)-1H-indol-5-ol
136	[2-(4-Chloro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-5-methyl-benzyl]-methyl-amine
137	[2-(1H-Indol-5-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
138	[2-(1H-Indol-4-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine
139	[2-(1H-Indol-6-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

140 [2-(1H-Indol-7-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine

as the free base or a salt thereof.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-7 and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 5
9. Use of a pharmaceutical composition according to claim 8 for the inhibition of the serotonin transporter.
- 10
10. Use according to claim 9 for the treatment of a disease or disorder wherein a serotonin reuptake inhibitor is beneficial.
11. Use of a pharmaceutical composition according to claim 8 for the inhibition of the serotonin and noradrenaline transporters.
- 15
12. Use according to claim 11 for the treatment of a disease or disorder, wherein a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor is beneficial.
13. Use of a pharmaceutical composition according to claim 8 for the inhibition of the serotonin, noradrenaline and dopamine transporters.
- 20
14. Use according to claim 13 for the treatment of a disease or disorder, wherein a combined serotonin, norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor is beneficial.
15. Use according to any one of claims 10, 12 and 14, wherein said disorder or disease is an affective disorder.
- 25
16. Use according to claim 15, wherein the affective disorder is a depressive disorder such as major depressive disorder, postnatal depression, dysthymia or depression associated with bipolar disorder, alzheimers, psychosis or parkinsons.
- 30
17. Use according to claim 15, wherein the affective disorder is an anxiety disorder such as general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder,

obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia.

18. Use according to any one of claims 12 and 14, wherein said disorder or disease is a
5 pain disorder such as fibromyalgia syndrome, overall pain, back pain, shoulder pain, headache as well as pain while awake and during daily activities.
19. Use according to any one of claims 12 and 14, wherein said disorder or disease is attention deficit hyperactivity disorder.
- 10 20. Use according to any one of claims 4 and 6, wherein said disorder or disease is stress urinary incontinence.

98

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).

21

21

211.947
DPG

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 tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es generalmente un efecto colateral común en los ISRS. 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 Venlafaxine (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).

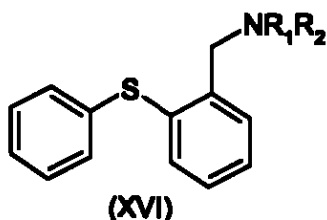
Además, se demostró que los IRSN son eficaces en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski R.R. et al. "Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence", *Journal of Urology*. 2003, 170:4, 1259-1263.)

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 antidepresiva. 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* 1998, 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 antidepresivos. J. Jilek et al., 1989, Collect. Czech Chem. Commun., 54, 3294-3338 también describe diversos derivados de sulfuros de difenilo, "fenil-tio-bencilaminas" como antidepresivos. Además, los sulfuros de difenilo se describen también en US 3803143 y se reivindica su utilidad como antidepresivos.



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.,

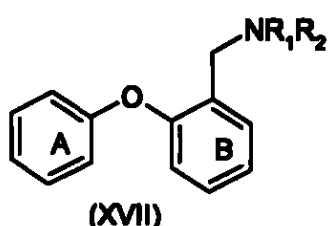
"S. Oya et al. J. Med Chem. 2002, 45, 4716-4723" y "S. Oya et al. J. Med. Chem. 42, 3, 333-335". P. Emond et al (J. Med. Chem (2002) 45, 1253-1258) y "S. Oya et al. (J. Med. Chem. 42, 3, 333-335) examinan y tratan también los "sulfuros de difenilo" sustituidos como ligandos selectivos de los transportadores 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 "feniltioaralquilaminas" y "2-feniltiobencilaminas" representadas estructuralmente como " Ar_1-S-Ar_2 en las cuales Ar_1 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.

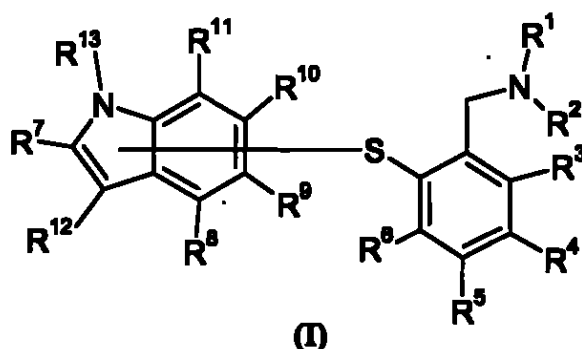
US 6.596.741 B2 y US 6.436.938 B1 y US 6.410.736 B1 describen derivados de diaril éter (XVII) de los cuales se informa que inhiben la recaptación de monoaminas, por ej., serotonina, dopamina y/o norepinefrina.



Ninguno de los compuestos desarrollados en las referencias anteriores comprende un grupo indol como las indolil-sulfanil 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.

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 postraumático, 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 postraumático, 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/in)ilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆, un alquenilo C₂₋₆ o un alquinilo C₂₋₆.

El término "alquilo C₁₋₆" 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 C₁₋₄" 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_{3-8} " significa un grupo cicloalquilo C_{3-8} o un cicloalquenilo C_{3-8} .

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 "cicloalquenilo 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 $(\text{alqu(en/in)ilo } C_{1-6})_2 -N-CO-$, 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 C₁₋₆ -sulfanilo", "alqu(en/in)ilo C₁₋₆ sulfonilo", y "alqu(en/in)ilo C₁₋₆ sulfanilo" etc., los términos "alqu(en/in)ilo C₁₋₆ " y "halo" son los definidos anteriormente.

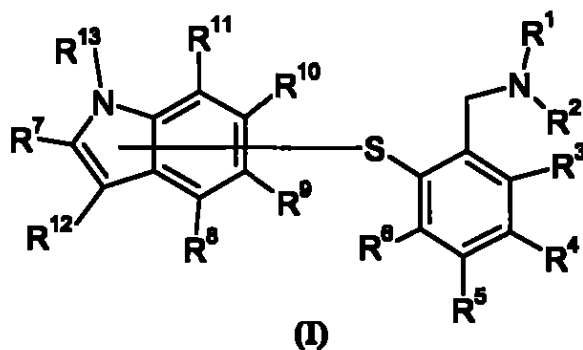
La expresión "R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprende un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un sistema anular heterocíclico de 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, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ tio, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y alquilo C₁₋₆ 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_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , y cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} 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_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-8} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-8})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-8} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-8} aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-8})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)ilo C_{1-8} oxy, alqu(en/in)ilo C_{1-8} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfanilo y alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo; y

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

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, R¹⁰ no existe; y

- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 7 del indol, R¹¹ no existe.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R¹-R² 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:

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;

R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R¹ es hidrógeno y R² es metilo;

R¹ y R² son metilo;

R¹ y R² son hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R¹-R² 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:

R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y 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 el anillo junto con el nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R¹-R² 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:

R¹ y R² 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;

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 hidroxilo, 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;

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 hidroxilo, 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.

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, metiltio 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 alquiltio C_{1-6} , tal como metiltio;

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, metiltio 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)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)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^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 iodo 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;

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

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.

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.

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, 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;

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 C₁₋₈ amino)carbónilo, hidroxí, C₁₋₈-alkoxi, alquiltio C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈ sulfonilo, halo-alquilo C₁₋₈ sulfanilo y alquilo C₁₋₈ sulfonilo;

R³-R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₈ y alquilo C₁₋₈;

R³-R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metoxi y metilo;

R³-R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metoxi y metilo.

En la invención, existen realizaciones en las cuales un número limitado de R³-R⁶ son diferentes de hidrógeno, por ej.:

solamente uno o dos entre R³-R⁶ son diferentes de hidrógeno;

tres entre R³-R⁶ son hidrógeno y uno entre R³-R⁶ es halógeno;

tres entre R³-R⁶ son hidrógeno y uno entre R³-R⁶ es metilo;

R⁴ es diferente de hidrógeno;

R⁵ es diferente de hidrógeno;

R⁴ es diferente de hidrógeno, por ej., cloro, flúor, metil o metoxi, y el resto entre R³-R⁶ son hidrógeno;

R⁵ es diferente de hidrógeno, por ej., cloro, flúor, metil o metoxi, y el resto entre R³-R⁶ son hidrógeno;

solamente uno entre R³-R⁶ es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste de flúor, cloro, metilo y metoxi;

R³-R⁶ son hidrógeno.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R³-R⁶ están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R³-R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ y cicloalqu(en)ilo C₃₋₈-alqu(en/in)ilo C₁₋₈;

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} ;

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;

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:

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} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfanilo y alqu(en/in)ilo C_{1-6} sulfonilo.

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;

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.

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_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} , hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-8} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} ;

R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , hidroxí, alqu(en/in)ilo C_{1-8} oxi y halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} ;

R^7 se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-8} ;

R^7 es alqu(en/in)ilo C_{1-8} tal como alquilo C_{1-8} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , hidroxí y alqu(en/in)ilo C_{1-8} 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_{1-8} tal como alquilo C_{1-8} por ej., metilo;

R^8 es hidroxí;

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

R^9 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , hidroxí y alqu(en/in)ilo C_{1-8} 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_{1-8} tal como alquilo C_{1-8} por ej., metilo;

R⁹ es hidroxí;

R⁹ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ oxi tal como alquilo C₁₋₆ oxi por ej., metoxi;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxí, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ oxi y halo-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R¹⁰ es hidrógeno;

R¹⁰ es halógeno tal como flúor, cloro o bromo;

R¹⁰ es ciano;

R¹⁰ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ por ej., metilo;

R¹⁰ es hidroxí;

R¹⁰ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ oxi tal como alquilo C₁₋₆ oxi por ej., metoxi;

R¹⁰ es halo-alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como halo-alquilo C₁₋₆ por ej., trifluoro-metilo;

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆ y alqu(en/in)ilo C₁₋₆ oxi;

R¹¹ es hidrógeno;

R¹¹ es halógeno tal como flúor o cloro;

R¹¹ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ por ej., metil o etilo;

R¹¹ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ oxi tal como alquilo C₁₋₆ oxi por ej., metoxi;

R¹² se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno;

R¹² es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ por ej., metilo.

A fin de ilustrar extensamente la invención, sin limitaciones, las siguientes realizaciones de R⁷ están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos, así como la base libre o las sales de los mismos:

R⁷ es hidrógeno;

R⁷ 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:

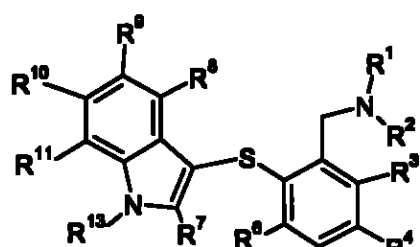
R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-8} ;

R^{13} es hidrógeno;

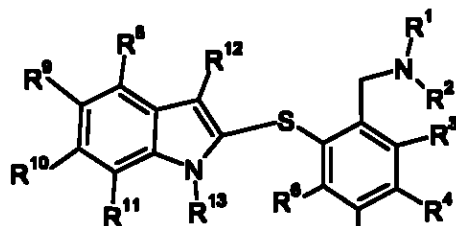
R^{13} es alqu(en/in)ilo C_{1-8} tal como alquilo C_{1-8} por ej., metilo.

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

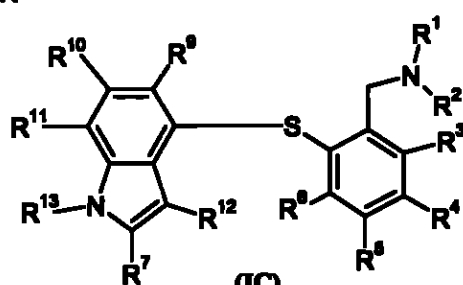
En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I en el cual el átomo de azufre está unido al indol como se indica a continuación en las fórmulas IA to IF:



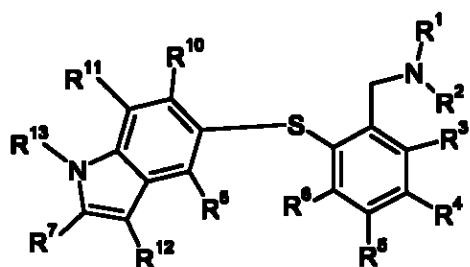
(IA)



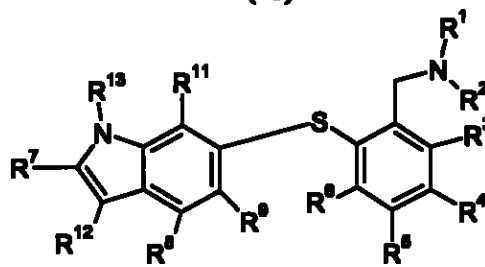
(IB)



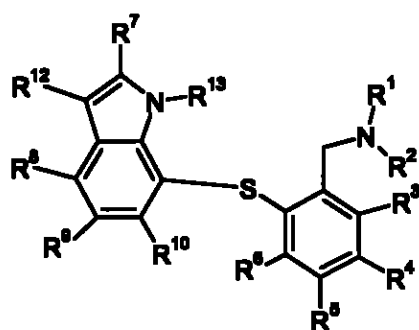
(IC)



(ID)



(IE)



(IF)

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

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_{1-8} (por ej., alquilo C_{1-8} , tal como metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-8} (por ej., cicloalquilo C_{3-8}), cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} (por ej., cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8}), amino, alqu(en/in)ilo C_{1-8} amino (por ej., alquilo C_{1-8} amino), di-(alqu(en/in)ilo C_{1-8})amino (por ej., di-(alquilo C_{1-8})amino), alqu(en/in)ilo C_{1-8} carbonilo (por ej., alquilo C_{1-8} carbonilo), aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-8} aminocarbonilo (por ej., alquilo C_{1-8} aminocarbonilo), di-(alqu(en)ilo C_{1-8})aminocarbonilo (por ej., di-(alquilo C_{1-8})aminocarbonilo)), hidroxi, alqu(en/in)ilo C_{1-8} oxi (por ej., alcoxi C_{1-8} ; tal como metoxi), alqu(en/in)ilo C_{1-8} tio (por ej., alquilo C_{1-8} tio, tal como metiltio), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} (por ej., halo-alquilo C_{1-8} , tal como trifluorometilo), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo (por ej., trifluorometilsulfonilo), halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfanilo (por ej., trifluorometilsulfanilo), y alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo (por ej., alquilo C_{1-8} sulfonilo);

- R^{13} se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-8} (por ej., alquilo C_{1-8} , tal como metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-8} (por ej., cicloalquilo C_{3-8}), y cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} (por ej., cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8});

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.

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.

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.

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.

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, hidroxilo, 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;

R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxilo, 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.

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;

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:

R^6 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.

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^{8-11} es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste de halógeno (por ej., flúor o cloro), metilo, metoxi, hidroxilo y ciano.

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 es hidroxilo; R^8 es metoxi; R^8 es metilo; R^8 es ciano; R^8 es cloro; R^8 es flúor; en una realización preferida, el resto entre R^8 a 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:

R^9 es flúor; R^9 es cloro; R^9 es bromo; R^9 es iodo; R^9 es metoxi; R^9 es metilo; R^9 es hidroxilo; en una realización preferida, el resto entre R^8 a 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:

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^8 to 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:

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^8 to 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: 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:

- R^{13} es hidrógeno;
- R^{13} es alquilo C_{1-6} ;
- R^{13} es alquilo C_{1-4} ;
- R^{13} es metilo.

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.

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:

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^8 - 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:

Compuesto N°	Nombre del Compuesto
--------------	----------------------

1	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
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-(5-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
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
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-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
21	[2-(4-Metoxi-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-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
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
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
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	[2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
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
53	Metil-[2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil] amina
54	[2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
55	[5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
56	[5-Fluoro-2-(4-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
57	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
58	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-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-flúor-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-flúor-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-flúor-bencil]-metil-amina
67	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
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-flúor-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-flúor-bencil]-metil-amina
73	[5-Fluoro-2-(6-flúor-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-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-flúor-2-metil-1H-Indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
81	[5-Cloro-2-(5-flúor-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-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
88	[5-Cloro-2-(5-flúor-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

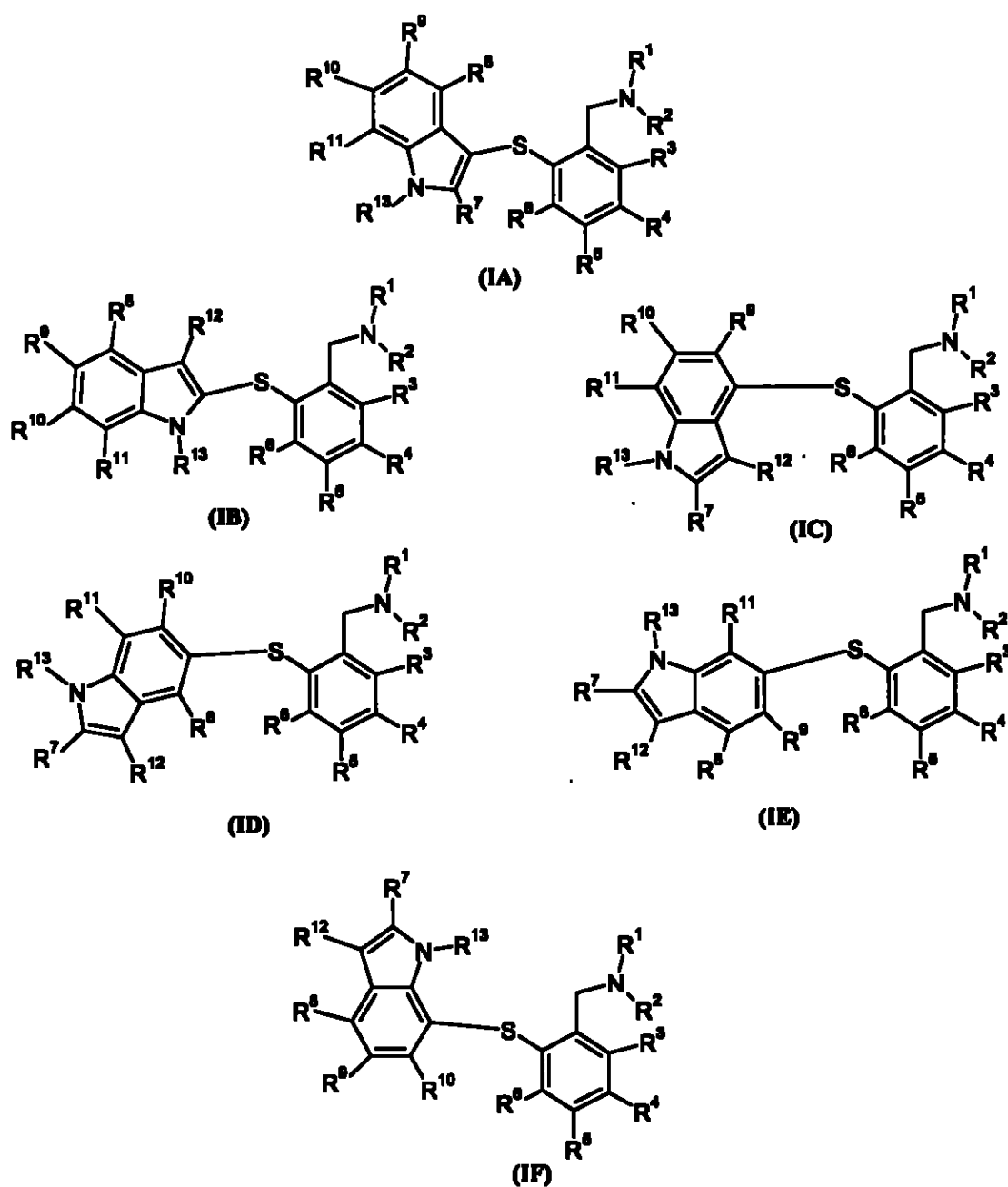
95	[2-(6-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
96	[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
98	3-(4-Metil-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol
99	[5-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
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-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
111	[4-Cloro-2-(6-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
112	[4-Cloro-2-(4-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
113	[4-Cloro-2-(7-flúor-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-flúor-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:



en las cuales

- 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 cero o una ligadura doble, opcionalmente dicho anillo junto con dicho nitrógeno comprenden un heteroátomo adicional seleccionados 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)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; 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} ;

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 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 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 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 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} , 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; o una sal del mismo.

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

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

13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el cual R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metoxi 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.

16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, 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 1-9, 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.

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 1-9, en el cual R^3 - R^6 son hidrógeno; o una sal del mismo.

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

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.

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.

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.

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, 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, hidroxilo, 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 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 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, hidroxilo, 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; o una sal del mismo.

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 realizaciones 30-33, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y R^8-R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} , amino, alqu(en/in)ilo C_{1-8} amino, di-(alqu(en/in)ilo C_{1-8})amino, alqu(en/in)ilo C_{1-8} carbonilo, aminocarbonilo, alqu(en/in)ilo C_{1-8} aminocarbonilo, di-(alqu(en)ilo C_{1-8})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)ilo C_{1-8} oxi, alqu(en/in)ilo C_{1-8} tio, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} , halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo, halo-alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfanilo, y alqu(en/in)ilo C_{1-8} sulfonilo; 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 independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , amino, alquilo C_{1-8} amino, di-(alquilo C_{1-8})amino, alquilo C_{1-8} carbonilo, aminocarbonilo, alquilo C_{1-8} aminocarbonilo, di-(alquilo C_{1-8} amino)carbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} tio, halo-alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} sulfonilo, halo-alquilo C_{1-8} sulfanilo, y alquilo C_{1-8} sulfonilo; 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^8-R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxil, metoxi 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^8-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^8-R^{11} es diferente de hidrógeno mientras que el resto entre R^8-R^{11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

39. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 34-36, en el cual el compuesto tiene la fórmula IA y dos entre R^{8-11} son diferentes de hidrógeno y dos entre R^{8-11} 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^{8-11} 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^{8-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.

47. El compuesto de la realización 38 o 39, en el cual el sustituyente(s) entre R^{8-11} que es diferente de hidrógeno es/se seleccionan entre el grupo que consiste de halógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, 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^{13} es hidrógeno.

o una sal del mismo.

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
- R^8-R^{11} son los definidos en las reivindicaciones 36-47
- R^{13} es hidrógeno;

o una sal del mismo.

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^8 es hidroxilo; 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^8 es metoxi; o una sal del mismo.

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^8 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^8 es ciano; o una sal del mismo.

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 R⁸ es Cl; o una sal del mismo.

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 R⁸ 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 R⁸ es ciano; o una sal del mismo.

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 R⁸ 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 R⁸ 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 R⁸ 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 R⁸ 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 R⁸ 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 R⁸ 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 hidroxil; 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.

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^8 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-clano-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
 [2-(6-ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
 [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 Metil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 Metil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(5-metil-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 Metil-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
 [2-(4-Fluoro-1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(7-Etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina

[2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(5,6-Dimetoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
 [2-(4,7-Dimetoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
 [5-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
 Metil-[2-(6-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina;
 [5-Hidroxi-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(5-Iodo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(6-Hidro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]metil amina;
 [2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]metil amina;
 [2-(5,6-Dimetoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

[5-Fluoro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-4-ol;
 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-6-ol;
 [5-Fluoro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-flúor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;



[5-Cloro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-flúor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 Metil-[5-metil-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina;
 [2-(7-Etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 Metil-[5-metil-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina;
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(6-Bromo-1*H*-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;
 [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;
 5-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;
 [4-Cloro-2-(8-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;
 [4-Cloro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;

[4-Cloro-2-(7-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(6-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;
 [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;
 [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-flúor-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;
 [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;
 6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-5-ol; [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-4-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-6-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina; y
 [2-(1*H*-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 IB y R¹² es hidrógeno o metilo; o una sal del mismo.

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.

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 postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia.

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.

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.

86. Un método para el tratamiento de 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 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.

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.

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, yohídrico, 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, plcrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanedisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilincéticos, 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. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resoluciones", 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-indolilsulfanil)-bencilamina, 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 μ M o menos, comúnmente de 1 μ M 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 (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.

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_{3-6} , 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 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_{3-6} , 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, hidroxilo, 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} ;

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, R¹⁰ no existe; y
- cuando el átomo de azufre está unido a través del átomo n° 7 del indol, R¹¹ 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.

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 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 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 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 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 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 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 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 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 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, 19 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 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 de 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 malz, 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.

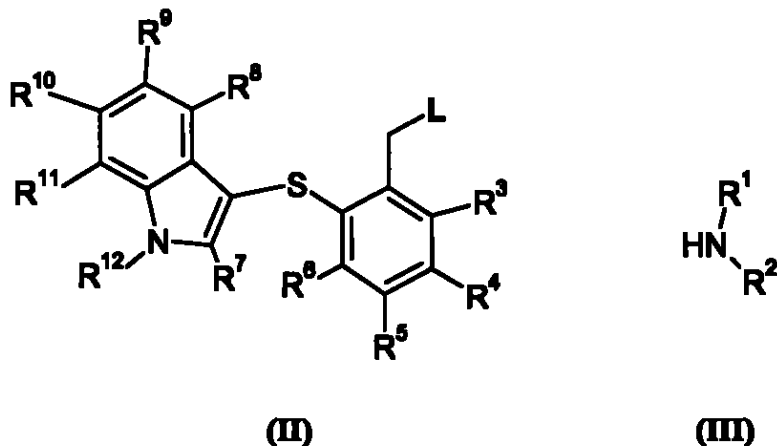
Las soluciones para inyección pueden prepararse disolviendo el principio activo y los posibles aditivos en parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizándola y envasándola en ampollas o viales adecuados. Puede agregarse cualquier 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:

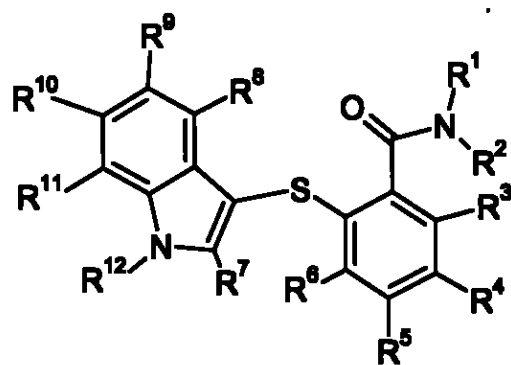
Método 1 (para compuestos de fórmula IA) Alquilación de una amina de fórmula III con un derivado alquilante de fórmula II:



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:

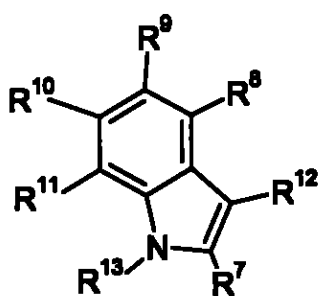


(IV)

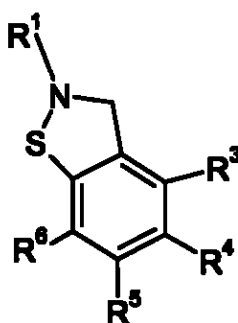
en el cual R^1 - R^{13} son los definidos en la presente;

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)

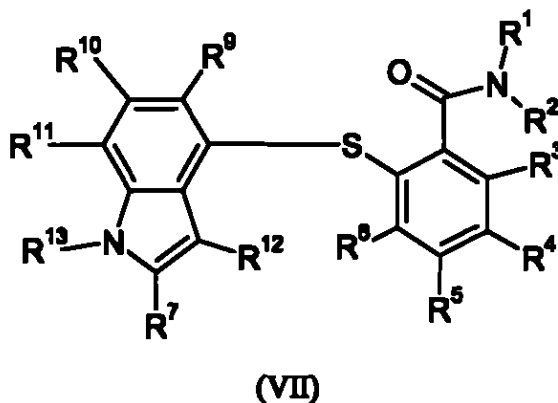


(VI)

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

en el cual el compuesto de fórmula IA o el compuesto de fórmula IB cuando R^{12} es $\neq$ 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.

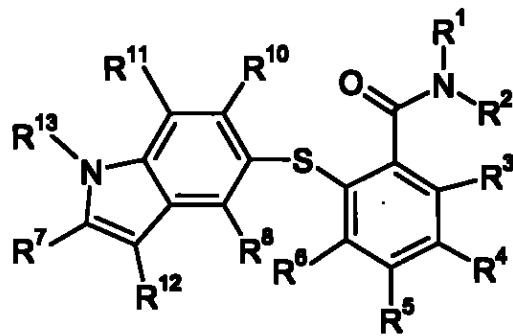
Método 4 (para compuestos de fórmula IC) Reducción de un derivado amida de fórmula VII:



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.

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

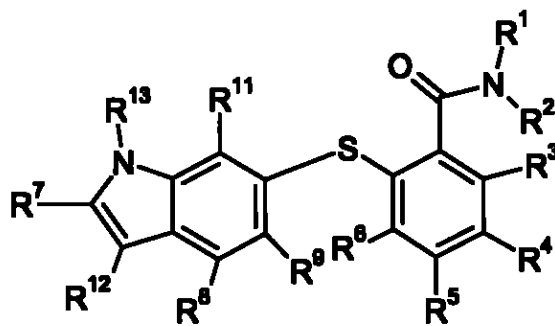


(VIII)

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.

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

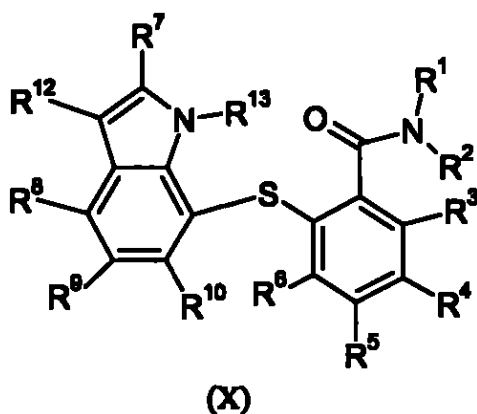


(IX)

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.

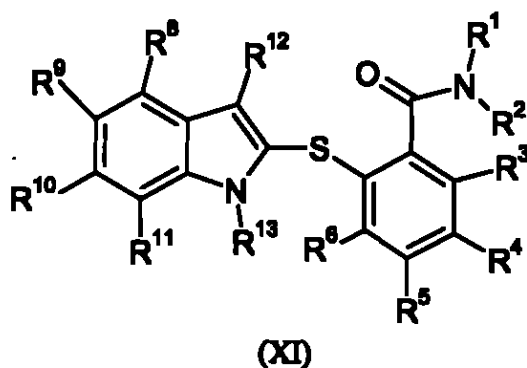
Método 7 (para compuestos de fórmula IF) Reducción de un derivado amida de fórmula X:



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.

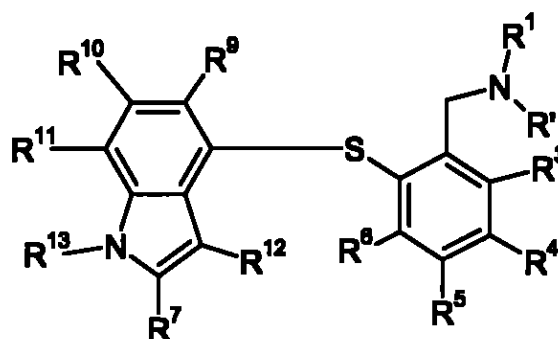
Método 8 (para compuestos de fórmula IB con R^{12} = hidrógeno) Reducción de un derivado amida de fórmula XI:



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.

Método 9 (para compuestos de fórmula IC con $R^2 = \text{hidrógeno}$) Desprotección de un compuesto de fórmula XII:

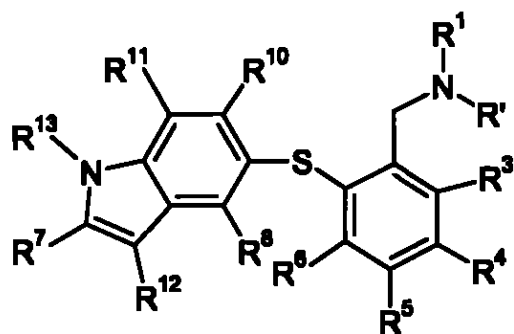


(XII)

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.

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

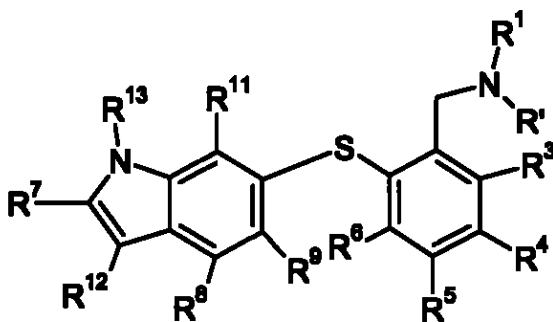


(XIII)

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);

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 = hidrógeno) Desprotección de un compuesto de fórmula XIV:

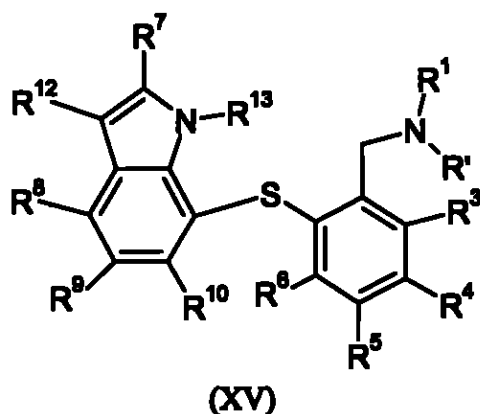


(XIV)

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 = hidrógeno) Desprotección de un compuesto de fórmula XV:



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 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 in por ej., Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocicl.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 por ej., Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocicl.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 carbodiimida.

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 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 Kanakarajan, 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 de 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., 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) con un 6-halo- o 6-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 R¹³ = hidrógeno en la fórmula IX, 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 7 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 X 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 7-halo- o 7-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 R¹³ = hidrógeno en la fórmula X, 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 8 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 X pueden prepararse por reordenamiento ácido (por ej., tratamiento en una solución de ácido trifluoroacético) de amidas de fórmula IV, análogo a los métodos descritos en la literatura (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocyclic Chem.* 36, 1999, 643-652; Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, J. G.; *J. Org. Chem.* 57, 1992; 2694-2699).

La desprotección de acuerdo con el método 9 puede realizarse mediante técnicas convencionales, conocidas por los expertos en la materia y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. La amina protegida puede prepararse en forma similar a la descrita en la literatura por reacción del éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico sustituido en forma apropiada con 4-halo indol o 4-pseudohalo indol sustituidos en forma apropiada, en los cuales "halo" es bromo o yodo, y "pseudohalo" es por ej., triflato o nonaflato, de acuerdo con Schopfer, H.; Sciapbach, U.; *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073. Cuando R^{13} = hidrógeno en la fórmula XII, 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. 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 trialquilsilano tiol con desililación 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 R^{13} = 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 R^{13} = 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 R^{13} = 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

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 × 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 × 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 usarlas, las columnas SCX se preacondicionaron con solución al 10% de ácido acético en metanol (3 ml).

Preparación de Intermedios

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

Se disolvió *N,N,N',N'*-tetrametil-2,2'-ditiodibenzamida (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 NaHCO₃ (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 MgSO₄ 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. 195,6-197,6°C). A partir de las aguas madres se aisló posteriormente 4,45 g (21%) de producto (p.f. 194,3-196,4°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-(6-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 carbonildiimidazol (11 mmol) a una solución de ácido 2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil) benzoico (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J.Heterocicl.Chem.* 36, 1999, 643 – 652) (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 Emrys 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), trisopropilsilanotiol (1,44 g, 7,56 mmol) y *ter*-butóxido 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-trisopropilsilanilsulfanil-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-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Se disolvió 2-(1*H*-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-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
3. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
4. [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
5. [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
6. [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
7. Dimetil-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
8. [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
9. [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
10. [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
11. [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
12. Dimetil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
13. Dimetil-[2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
14. [2-(4-ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
15. Dimetil-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
16. Dimetil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
17. Dimetil-[2-(4-hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] amina
18. [2-(6-ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
19. [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
20. [2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
21. [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina

Ejemplo 5 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

22. [2-(1*H*-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, 0.55 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 (67% 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
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
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
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-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
41. [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
42. [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
43. [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
44. [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil amina
45. [5-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
46. Metil-[2-(6-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil] amina
47. [5-Hidroxi-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
48. [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
49. [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
50. [2-(5-Iodo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
51. [2-(6-Hidro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
52. [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]metil amina
53. [2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]metil amina
54. [2-(5,6-Dimetoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
55. [5-Fluoro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
56. [5-Fluoro-2-(4-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
57. [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
58. [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
59. [5-Fluoro-2-(6-trifluorometil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
60. [5-Fluoro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
61. [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
62. 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-4-ol
63. 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-6-ol
64. [5-Fluoro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
65. [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
66. [2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina

67. [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
68. [5-Fluoro-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
69. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
70. [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
71. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
72. [2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
73. [5-Fluoro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
74. [5-Fluoro-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
75. [5-Fluoro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
76. [5-Fluoro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
77. [5-Fluoro-2-(4-metil-1*H*-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-flúor-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
81. [5-Cloro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
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
87. [5-Cloro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
88. [5-Cloro-2-(5-flúor-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
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
97. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
98. 3-(4-Metil-2-metilaminometil-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
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
110. [4-Cloro-2-(5-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
111. [4-Cloro-2-(6-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
112. [4-Cloro-2-(4-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
113. [4-Cloro-2-(7-flúor-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
114. [4-Cloro-2-(7-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
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
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

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
129. [2-(5-Fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
130. [2-(4,5-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-(5,6-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
135. 6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-5-ol
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 H₂SO₄ conc. a ácido 2,2'-ditiodibenzoico (20 g, 65,3 mmol) en 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 NaHCO₃. El metanol se eliminó con vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró con vacío para producir 17,8 g de éster del ácido dimetil 2,2'-ditiodibenzoico (53,2 mmol, 82%). Se agregó 1,20 ml de cloruro de sulfurilo (15 mmol) a 5,00 g de éster del ácido dimetil 2,2'-ditiodibenzoico (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 acuosa saturada de NaHCO₃. Se agregó 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 aislaron 8,30 g de éster metílico del ácido 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzoico (27,5 mmol, 92%) 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 mmol) en 50 ml de THF seco a 0,58g de LiAlH₄ (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 MgSO₄ y concentró con vacío para producir 3,00 g de 2-(5-fluor-1*H*-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-fluor-1*H*-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)-1*H*-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)-1*H*-Indol
- 104. 5-Fluoro-3-(2-pyrrolidin-1-ilmetil-fenilsulfanil)-1*H*-indol

Ejemplo 7 Compuestos de fórmula I

Síntesis de

128. 2-(5-Fluoro-1*H*-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'-ditiodibenzamida (27,4 mmol, preparada a partir de ácido 2,2'-ditiodibenzoico a través de cloruro de ácido 2,2'-ditiodibenzoico) 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 MgSO_4 y se concentró con vacío para dar 10,0 g de 2-alilsulfanil-benzamida (51,7 mmol, 94%). Se agregó 2,1 g de LiAlH_4 (55 mmol) a 6,0 g de 2-alilsulfanil-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 MgSO_4 y concentró con vacío para dar 5,05 g de 2-alilsulfanil-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-alilsulfanil-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 MgSO_4 y concentró con vacío para dar éster del ácido (2-alilsulfanil-bencil)-carbámico con rendimiento cuantitativo. Se agregó 0,70g de NaIO_4 (3,3 mmol) en 20 ml agua a 0,75 g de éster del ácido (2-alilsulfanil-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 MgSO_4 y se concentró con vacío. Se redisolvió el residuo en 5 ml de THF y se agregó a 0,50 g de flúor-1*H*-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 NaHCO_3 y 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 purificó el residuo por cromatografía flash y se aislaron

0,157g de éster *ter*-butílico 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*-butílico 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 (98%).

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*-butílico del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico (1,85g, 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*-butóxido 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*-butílico 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*-butílico 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 MgSO_4 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-(1*H*-indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina.

Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar:

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

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

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

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	80,6	96,5	307,9
3	1,83	98,0	97,1	300,8
4	1,91	95,4	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	1,79	98,9	100	313,2
10	1,91	99,5	100	301,1
11	2,08	96,1	100	316,8
12	1,87	95,2	99,1	297
13	1,82	98,7	100,0	297,2

14	1,56	95,2	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	299
18	1,68	90,0	95,0	308
19	1,96	90,5	95,6	316,8
20	1,77	88,7	96,0	313,1
21	1,75	87,3	96,9	313
22	1,79	98,5	97,5	269
23	1,95	100	95,4	287
24	1,94	99,2	95,8	286,8
25	1,93	97,2	97,0	283,3
26	1,90	98,2	96,3	303
27	1,87	97,4	96,8	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	286,9
32	2,02	97,9	100	297,1
33	1,72	99,5	99,9	299,1
34	1,92	97,7	100	303,1
35	1,97	96,5	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	80,6	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	87,6	99,4	299
43	1,98	93,7	98,7	348,8

44	1,78	93,7	99,3	299,1
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	1,92	90,6	99,9	303
50	2,00	88,6	99,6	395,1
51	1,62	86,1	98,5	293,8
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	299,1
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	1,92	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	95,29	99,88	317,1
72	2,04	95,56	99,80	367,0
73	1,85	95,67	100,00	305,0

74	1,76	96,68	99,95	317,1
75	1,82	97,23	100,00	301,1
76	1,91	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	86,65	99,91	320,9
82	1,85	72,56	100,00	332,8
83	2,03	94,94	99,91	317,1
84	2,05	92,54	99,90	317,1
85	1,85	86,79	99,70	332,9
86	1,95	82,70	99,69	333,0
87	1,97	85,03	99,85	320,9
88	1,99	88,12	100,00	335,0
89	1,95	99,44	100,00	315,1
90	1,97	98,16	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	98,90	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	299,1
99	1,51	86,97	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	98,90	317,0
107	2,03	90,96	99,55	316,8
108	2,04	91,97	99,87	316,8
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	88,36	99,15	320,9
113	1,98	90,52	99,39	320,9
114	2,18	87,86	99,70	331,0
115	1,97	87,81	99,17	347,0
116	1,88	89,22	99,38	333,0
117	1,89	95,36	99,65	332,9
118	1,96	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	91,92	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	335,1
128	1,74	88,20	98,40	273,0
129	1,77	93,93	99,83	317,1
130	1,78	95,85	99,64	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	305,0
135	1,38	92,53	98,73	303,1
136	1,86	93,25	97,20	317,0

Ejemplo 9 Ensayo de unión a transportadores

Medidas de recaptación de [³H]-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 homogeneizó 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 [³H]-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 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 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.

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 homogeneizador de vidrio/teflón. El homogenato se centrifuga a 600 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 ensayo (6 mg de tejido original/ml = 4 mg/pocillo). Los compuestos a ensayar (o el buffer) y [3 H]-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 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 polietilénimina 0,1%) bajo vacío y se lavan inmediatamente con 3 x 1 ml de buffer de ensayo. La recaptación no específica se determina usando talsupram (concentración final 10 μ M). 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.

Mediciones de recaptación de [3 H]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 (homogeneizador de vidrio-teflón) y se obtiene la fracción P2 por centrifugación (1000 g, 10 minutos y 40000 g, 20 minutos, 4°C) suspendiéndose en 560 volúmenes de buffer fosfato de Krebs-Ringer modificado, pH 7.4.

El tejido 0,25 mg/pocillo (140 μ l) (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 μ M de benzotropina. Para determinar la inhibición de la recaptación se utilizan diez concentraciones de fármacos que cubran 6 decenas.

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

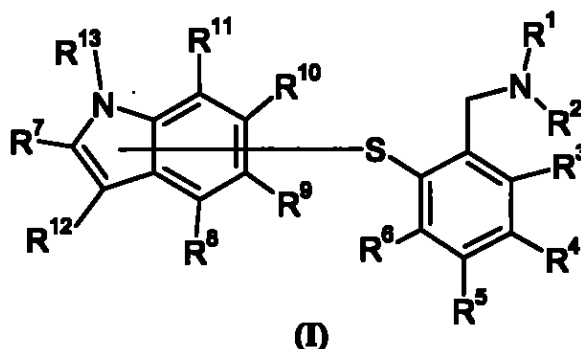
Hyttel, Biochem. Pharmacol. 1978, 27, 1063-1068;

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

Hyttel & Larsen, Acta Pharmacol. Tox. 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



en el cual el átomo de azufre está unido al indol a través de cualquier anillo carbonado del indol y en el cual

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

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

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/en)ilo C_{1-8} ; 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 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en el cual R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/en)ilo C_{1-8} , hidroxí, alqu(en/en)ilo C_{1-8} oxi y halo-alqu(en/en)ilo C_{1-8} .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el cual R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/en)ilo C_{1-8} .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el cual R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/en)ilo C_{1-8} , hidroxí, alqu(en/en)ilo C_{1-8} oxi y halo-alqu(en/en)ilo C_{1-8} .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el cual R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/en)ilo C_{1-6} .

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, dicho compuesto se selecciona entre el siguiente listado de compuestos:

Compuesto N°	Nombre del compuesto
1	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
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-(5-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
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
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-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil] dimetil amina
21	[2-(4-Metoxi-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-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
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
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
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	[2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]metil amina
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
53	Metil-[2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil] amina
54	[2-(5,6-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
55	[5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
56	[5-Fluoro-2-(4-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
57	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina

58	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-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-flúor-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-flúor-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-flúor-bencil]-metil-amina
67	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-flúor-bencil]-metil-amina
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-flúor-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-flúor-bencil]-metil-amina
73	[5-Fluoro-2-(6-flúor-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-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-flúor-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
81	[5-Cloro-2-(5-flúor-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-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
88	[5-Cloro-2-(5-flúor-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-(5-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
111	[4-Cloro-2-(6-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
112	[4-Cloro-2-(4-flúor-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
113	[4-Cloro-2-(7-flúor-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-flúor-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.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para la inhibición del transportador de serotonina.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el cual la inhibición de la recaptación de serotonina es beneficiosa.

11. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para la inhibición de los transportadores de serotonina y noradrenalina.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el cual un inhibidor combinado de la recaptación de serotonina y norepinefrina es beneficioso.

13. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para la inhibición de los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el cual un inhibidor combinado de serotonina, norepinefrina y dopamina es beneficioso.

15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10, 12 y 14, en el cual dicho trastorno o enfermedad es un trastorno afectivo.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual el trastorno afectivo es un trastorno depresivo tal como trastorno depresivo mayor, depresión postnatal, distimia o depresión asociada con trastorno bipolar, Alzheimer, psicosis o Parkinson.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual el trastorno afectivo es un trastorno de ansiedad tal como 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.

18. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 14, en el cual dicho trastorno o enfermedad es un trastorno doloroso tal como síndrome fibromiálgico, dolor generalizado, dolor de espalda, dolor en el hombro, cefalea así como también dolor al despertar y durante las actividades diarias.

19. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 14, en el cual dicho trastorno o enfermedad es trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

20. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 y 6, en el cual dicho trastorno o enfermedad es incontinencia urinaria por estrés.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/DK2004/000894

202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/30 C07D401/12 A61K31/404 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No.
A	KAREL SINDELAR ET AL.: "Potential Antidepressants and Inhibitors of 5-Hydroxytryptamine and Noradrenaline Re-uptake in the Brain: N,N-Dimethyl-(Arylthio)Thienylamines and N,N-Dimethyl-2-(Thienylthio)Benzylamines" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATION, vol. 52, 1991, pages 449-458, XP002322177 cited in the application the whole document	1,8,9, 11,13
A	EP 0 814 084 A (ELI LILLY AND COMPANY) 29 December 1997 (1997-12-29) the whole document	1,8,9, 11,13
A	WO 98/08817 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 5 March 1998 (1998-03-05) the whole document	1,8,9, 11,13
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 March 2005		Date of mailing of the international search report 08/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 6818 Patentstrasse NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2018		Authorized officer Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000894

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

204

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DK2004/000894

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0814084	A	29-12-1997	AT 203990 T 15-08-2001
			AU 3401797 A 07-01-1998
			CA 2257962 A1 24-12-1997
			DE 69706000 D1 13-09-2001
			DE 69706000 T2 04-04-2002
			DK 814084 T3 08-10-2001
			EP 0814084 A1 29-12-1997
			ES 2160894 T3 16-11-2001
			GR 3037072 T3 31-01-2002
			HK 1008525 A1 15-03-2002
			JP 2000513358 T 10-10-2000
			PT 814084 T 30-11-2001
			WO 9748698 A1 24-12-1997
			US 5912256 A 15-06-1999
WO 9808817	A	05-03-1998	AT 234281 T 15-03-2003
			AU 4091697 A 19-03-1998
			CA 2264080 A1 05-03-1998
			CN 1234023 A 03-11-1999
			DE 69719765 D1 17-04-2003
			DE 69719765 T2 16-10-2003
			DK 923548 T3 23-06-2003
			EP 0923548 A1 23-06-1999
			ES 2188970 T3 01-07-2003
			JP 2000516936 T 19-12-2000
			KR 2000035880 A 26-06-2000
			PT 923548 T 30-06-2003
			SI 923548 T1 30-06-2003
			WO 9808817 A1 05-03-1998

Extracto de p. Folio 205



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

205

Expediente No		No de Folio
Item	06051725 No de unidades	2
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS: ☒	

Observaciones:

Un sobre blanco q1 contiene
arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,146
FECHA : MAYO 15 DE 2006

708
206
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-051725-00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:38:11 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tol. 11 PATENTE/VI
Evr: 378 FABENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION
Folios: 207

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54902575	15/05/2006	47,972,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 03003-841-053-3

207

**Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones**

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION () MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

208

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor (a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	6 51725
	Solicitud internacional	DK2004/000894
	Fecha inicio fase nacional	24/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8800

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10/11/2006
adpall