Q.F

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 06-121181

54 TITULO **"3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS"**

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/04

71 SOLICITANTE **F HOFFMANN-LA ROCHE AG.**

DOMICILIO Basilea, Suiza

A G K 21/4041

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA, D C 30 NOV 2006

(FORMA P 10)

55.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-121181- -00000-0000
Fec 2006 11-30 17 10:26 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTES NACIONALES
Fol 579 FASE NACIONAL
Anexos SIN DESCRIPTIVO

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01/01/07

1 SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre F HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea Suiza Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza Lugar de Constitución Suiza Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail. jlicco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Bogotá- Colombia Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jlicco@lloredacamacho com	C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53 215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre GREENHOUSE, Robert; JAIME-FIGUEROA, Saul, RAPTOVA, Lubica, REUTER Deborah, Carol STEIN Karin Ann y WEIKERT, Robert, James Dirección 7173 Arbeau Drive Newark CA 94560 4790 Canvasback Common, Fremont CA 94555 411 East Duane Avenue, Sunnyvale CA 94085, 300 Oak Ridge Road, Los Gatos, CA 95033 1174 Nilda Avenue, Mountain View, CA 94040 y 1027 Doeg Road Boulder Creek CA 95006 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No PCT/EP2005/005734 Fecha 27/05/05
Publicación Internacional No WO2005/118539 A1 Fecha 15/12/05

6 Título (54) 3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 209/04

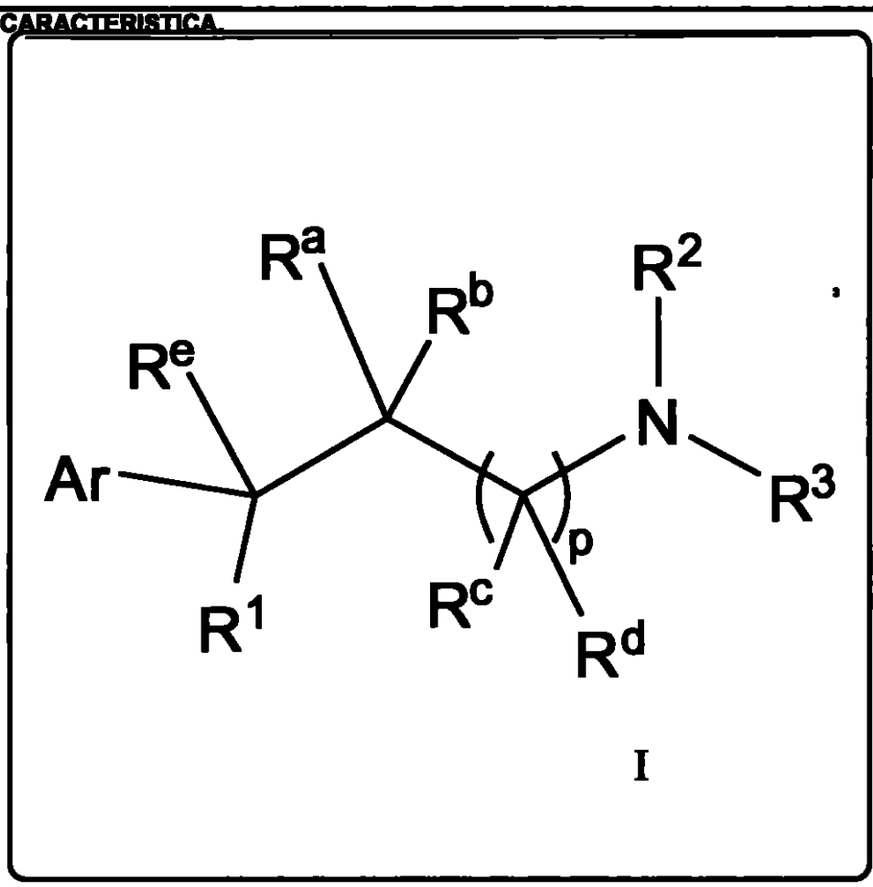
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	01 06 04	60/576 044

9
Comprobante de Pago No 06-88.785 **Fecha** 17 de Noviembre de 2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Documento de Representación Legal
- [x] Documento de cesión de los inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y de ROCHE PALO ALTO LLC a F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (resumen descripción reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen descripción reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- [x] Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- [ ] 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
- [x] 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción Publicación con su traducción Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones

(11) **FIGURA CARACTERISTICA.**



I

(12)

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-121161- -00000-0000
Fec 2006-11-30 17 10:25 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII
Fol 579 FASENACIONALE
Am 411 PRPRESENTACION Folios 105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 88,785
FECHA NOVIEMBRE 17 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	55643021	17/11/2006	4,837,000 00

C O N C E P T O

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

: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud

En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en el contenida

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

TRADUCCION OFICIAL No

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

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, confiendo a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza

---

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea) 6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello 10 Firma

Cancillería de Estado - Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T
Traductora Juramentada
Resolucion 10607/81 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL C ROLO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

2 NOV 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

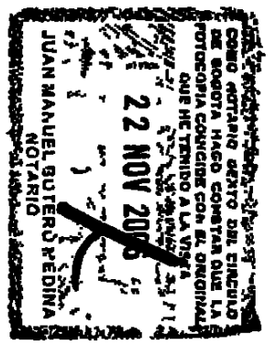
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urioechea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SET -3 P 12 12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, F H FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83 piso 6o , nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes declaraciones reclamos recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones instaurar cancelaciones renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned F HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83 Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants, before the competent judges with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 11th day of August 2000

F Hoffmann-La Roche AG

Waldo in Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 NOV 2000
JUAN MANUEL OTERO LEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea (ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F HOFFMANN-LA ROCHE AG la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 junio 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Publico)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

b

Switzerland
Basel (ss

On this 17th day of August , 2004 , personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof, and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel

17.08.2004

2 Fr

DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, DAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

FORMATO DE DIGITALIZACIÓN
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No	06121891	No de Folio
			No de unidades	√
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA		1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS			

Observaciones

Acc final

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function as

4 and certified by the seal of the

Certified

5 in Basel (Bâle) 6 on 18. Aug. 2004

7 by the State Chancellery of the Canton of Basel Stadt

8 No. 1935 / 19 776

9 Seal/Stamp 10 Signature

STATE CHANCELLERY BASLE CITY

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

22 NOV 2006

JUAN MANUEL BOTERO B EDINA NOTARIO

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005734

A CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D 209/04 A61K31/4045
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato CHEM ABS

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/101492 A (NEUROSEARCH A/S SCHEEL-KRUEGER, JOERGEN BLACKBURN-MUNRO, GORDON, JOH) 11 de diciembre de 2003 (2003-12-11) documento completo	1-31
X	GB 705 652 A(FARBEWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 17 de marzo de 1954 (1954-03-17) reivindicaciones 8-13	1-31
A	US 3 972 935 A (MOLLOY ET AL) 3 de agosto de 1976 (1976-08-03) documento completo	1-31

-/-

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse que comprenda un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
26 de Octubre 2005	14/11/2005

Nombre y dirección del correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office P B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040, Tx, 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Deutsch, W

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005734

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	TSAI Y ET AL. "N1-(bencenosulfonil)triptaminas como antagonistas de 5-HT6 novedosos" 16 de octubre de 2000 (2000-10-16), BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, PAGINA(S) 2295-2299, XP004224204 ISSN 0960-894X documento completo	1-31
A	EP 0 624 575 A (ADIR ET COMPAGNIE) 17 de noviembre de 1994 (1994-11-17) Documento completo	1-31
X	US 2 708 197 A (SPEETER MERRILL E) 10 de mayo de 1955 (1955-05-10) columna 7, líneas 58-60 ejemplo 9 ejemplo 10, línea 58-59	1-31
P,A	WO 2005/012291 A (WYETH, HATZENBUHLER, NICOLE, THERIAULT, EVRARD, DEBORAH, ANN, MEWSHAW,) 10 de febrero de 2005 (2005-02-10) documento completo	1-31
X	LINDBNER, ERNST "Un Nuevo antihistamínico, 1-fenil-2-(2-piridi)-3-metilamunopropano y sus sales con ácido p-amnosalicílico" NAUNYN-SCHMIEDBERGS ARCHIV FUER PHARMAKOLOGIE UND EXPEIMENTELLE PATHOLOGIE, vol 211, 1950, páginas 328-344, XP009055913 RN 854084-89-2 2- alfa -(dimetilamnoetil)bencil ' benzotiazol hidrochlorhidro	1-31

10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/005734

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes			Fecha de publicación
WO	03101492	A	11-12-2003	AU	2003227521	A1	19-12-2003
GB	705652	A	17-03-1954	NINGUNA			
US	3972935	A	03-08-1976	NINGUNA			
EP	0624575	A	17-11-1994	AU	6197494	A	15-09-1994
				CA	2123267	A1	13-11-1994
				FR	2705095	A1	18-11-1994
				JP	7002770	A	06-01-1995
				NZ	260505	A	26-09-1995
				ZA	9403255	A	11-01-1995
US	2708197	A	10-05-1955	NINGUNA			
WO	2005012291	A	10-02-2005	US	2005032873	A1	10-02-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/04 A61K31/4045

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/101492 A (NEUROSEARCH A/S, SCHEEL-KRUEGER, JOERGEN, BLACKBURN-MUNRO, GORDON, JOH) 11 December 2003 (2003-12-11) the whole document	1-31
X	GB 705 652 A (FARBEWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 17 March 1954 (1954-03-17) claims 8-13	1-31
A	US 3 972 935 A (MOLLOY ET AL) 3 August 1976 (1976-08-03) the whole document	1-31

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 2005	14/11/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Deutsch, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

12

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TSAI Y ET AL "N1-(Benzenesulfonyl)tryptamines as novel 5-HT6 antagonists" 16 October 2000 (2000-10-16), BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, PAGE(S) 2295-2299 , XP004224204 ISSN 0960-894X the whole document	1-31
A	EP 0 624 575 A (ADIR ET COMPAGNIE) 17 November 1994 (1994-11-17) the whole document	1-31
X	US 2 708 197 A (SPEETER MERRILL E) 10 May 1955 (1955-05-10) Column 7, lines 58-60 Example 9 Example 10, line 58-59	1-31
P,A	WO 2005/012291 A (WYETH, HATZENBUHLER, NICOLE, THERIAULT, EVRARD, DEBORAH, ANN, MEWSHAW,) 10 February 2005 (2005-02-10) the whole document	1-31
X	LINDBNER, ERNST "A new antihistaminic, 1-phenyl-1-(2-pyridy)-3-methylaminopropane and its salt with p-aminosalicylic acid" NAUNYN-SCHMIEDBERGS ARCHIV FUER PHARMAKOLOGIE UND EXPEIMENTELLE PATHOLOGIE, vol 211, 1950, pages 328-344, XP009055913 RN 854084-89-2 2-'alpha -(dimethylaminoethyl)benzyl! benzothiazole hydrochloride	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/005734

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03101492 A	11-12-2003	AU 2003227521 A1	19-12-2003
GB 705652 A	17-03-1954	NONE	
US 3972935 A	03-08-1976	NONE	
EP 0624575 A	17-11-1994	AU 6197494 A	15-09-1994
		CA 2123267 A1	13-11-1994
		FR 2705095 A1	18-11-1994
		JP 7002770 A	06-01-1995
		NZ 260505 A	26-09-1995
		ZA 9403255 A	11-01-1995
US 2708197 A	10-05-1955	NONE	
WO 2005012291 A	10-02-2005	US 2005032873 A1	10-02-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/118539 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 209/04, A61K 31/4045

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005734

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de mayo de 2005 (27.05.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
60/576,044 01 de junio de 2004 (01.06.2004) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (para US solamente) GREENHOUSE, Robert [US/US], 7173 Arbeau Drive, Newark, CA 94560 (US). JAIME-FIGUEROA, Saul [MX/US], 4790 Canvasback Common, Fremont, CA 94555 (US) RAPTOVA, Lubica [SK/US], 411 East Duane Avenue, Sunnyvale, CA 94085 (US). REUTER, Deborah, Carol [US/US], 300 Oak Ridge Road, Los Gatos, CA 95033 (US). STEIN, Karin, Ann [US/US] 1174 Nilda Avenue, Mountain View CA 94040 (US) WEIKERT, Robert, James [US/US], 1027 Doeg Road, Boulder Creek, CA 95006 (US)

(74) Agente: BRAUN, Axel Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU ID IL, IN IS JP KE, KG, KM, KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT LU LV MA, MD, MG MK, MN MW MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM PG PH, PL, PT RO, RU SC, SD, SE, SG SK, SL, SM, SY TJ TM, TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ, VC, VN YU ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida) ARIPO (BW GH, GM, KE, LS MW MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM, ZW), Euroasiatica (AM, AZ, BY KG, KZ, MD, RU TJ TM) Europea (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).

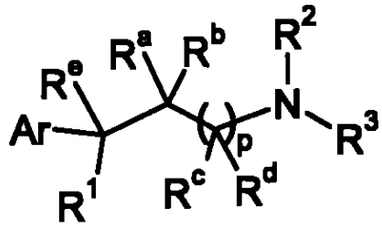
Publicado:

Con reporte de Búsqueda Internacional

- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54)Título: 3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS



(57) Resumen: Compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que p, Ar, R^1, R^2, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e tienen los significados definidos en esta solicitud, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para el uso de los mismos en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la depresión o ansiedad

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/118539 A1

(51) International Patent Classification[7] C07D 209/04, A61K 31/4045

(21) International Application Number: PCT/EP2005/005734

(22) International Filing Date: 27 May 2005 (27.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
60/576,044 1 June 2004 (01.06.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: GREENHOUSE, Robert [US/US] 7173 Arbeau Drive, Newark, CA 94560 (US). JAIME-FIGUEROA, Saul [MX/US], 4790 Canvasback Common, Fremont, CA 94555 (US). RAPTOVA, Lubica [SK/US] 411 East Duane Avenue, Sunnyvale, CA 94085 (US). REUTER, Deborah, Carol [US/US] 300 Oak Ridge Road, Los Gatos, CA 95033 (US). STEIN, Karin, Ann [US/US], 1174 Nilda Avenue, Mountain View, CA 94040 (US). WEIKERT, Robert, James [US/US] 1027 Doeg Road Boulder Creek, CA 95006 (US).

(74) Agent: BRAUN, Axel, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(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, GB GD GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN IS, JP KE, KG, KM KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC SD, SE, SG SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN YU ZA, ZM, ZW

(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).

Published.

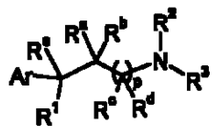
— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/118539 A1

(54) Title: 3 AMINO-1-ARYLPROPYL INDOLES AS MONOAMINE REUPTAKE INHIBITOR



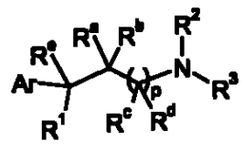
(I)

(57) Abstract: Compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein p, Ar, R^1 R^2, R^3, R^a R^b, R^c, R^d and R^e are defined herein, pharmaceutical compositions containing them and methods of using them for the preparation of medicaments for treating depression or anxiety

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula I



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

18

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo,

cicloalquilmetilo, o

alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxialquilo,

alcoxialquilo,

bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es

hidrógeno, o

alquilo,

R^b es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxi,

alcoxi, o

hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es

hidrógeno, o

alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y además con la condición de que cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 1

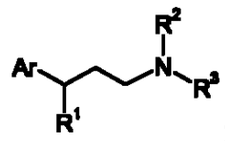
3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^e es hidrógeno

5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es arilo o heteroarilo

6 El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

7 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula II



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

con la condición de que cuando Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y además con la condición de que cuando Ar es indol-3-ilo y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es fenilo o piridilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

9 El compuesto de la reivindicación 8, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro

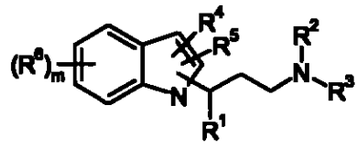
veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

10 El compuesto de la reivindicación 9, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

12 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 7, dicho compuesto es de la fórmula III



III,

en la que

m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$,

$-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 6

14 El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido

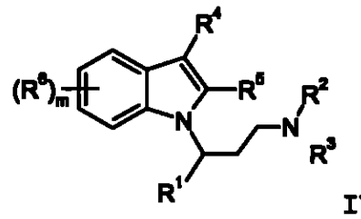
15 El compuesto de la reivindicación 14, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

16 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

17 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

18 El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno

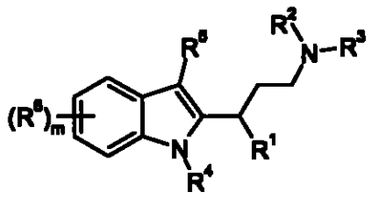
19 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula IV



IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

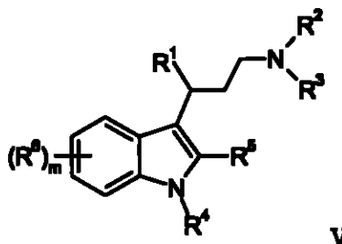
20 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula I



V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

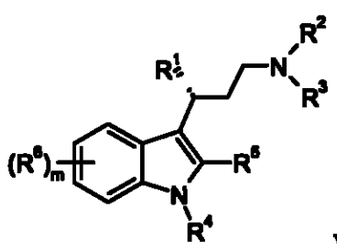
21 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VI



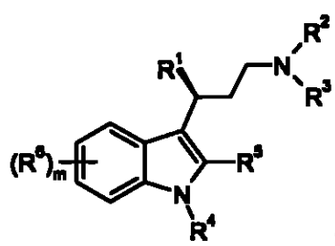
VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

22 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VIa o VIb



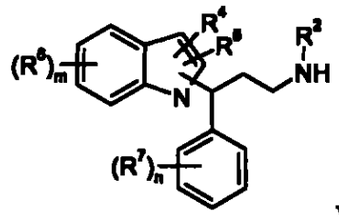
VIa,



VIb,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

23 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VII



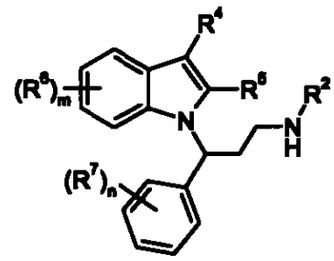
VII,

en la que

n es de 0 a 4,

cada R^7 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o ciano, o dos de R^7 pueden formar un resto alquileno-dioxi, y m, R^2, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

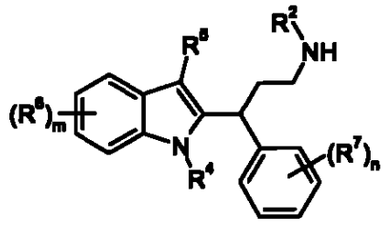
24 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula VIII



VIII,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

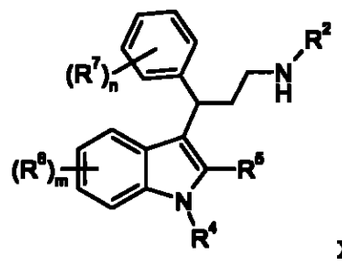
25 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula IX



IX,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

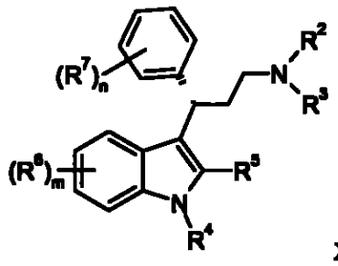
26 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula X



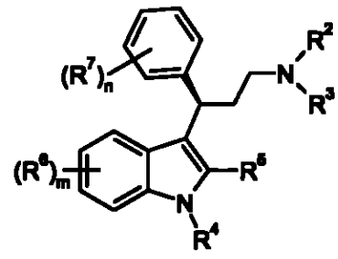
X,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

27 El compuesto de la reivindicación 26, dicho compuesto es de la fórmula IXa o IXb



Xa,



Xb,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 25

28 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable

29 Uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1

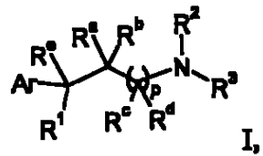
30 El uso según la reivindicación 29, en el que dicha enfermedad es la depresión o la ansiedad

31 La invención tal como se ha descrito anteriormente

28

CLAIMS

1 A compound of formula I:



I,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein,

p is 1 or 2,

Ar is:

indolyl selected from indol-1-yl, indol-2-yl and indol-3-yl, each optionally substituted,

2,3-dihydroindolyl selected from 2,3-dihydroindol-1-yl, 2,3-dihydroindol-2-yl and 2,3-dihydroindol-3-yl, each optionally substituted,

indazolyl selected from indazol-1-yl, indazol-2-yl and indazol-3-yl, each optionally substituted,

benzimidazolyl selected from benzimidazol-1-yl and benzimidazol-2-yl, each optionally substituted,

benzofuranyl selected from benzofuran-2-yl and benzofuran-3-yl, each optionally substituted,

benzothiophenyl selected from benzothiophen-2-yl and benzothiophen-3-yl, each optionally substituted,

optionally substituted benzoxazol-2-yl, or

optionally substituted benzothiazol-2-yl,

R^1 is

aryl selected from phenyl and naphthyl, each optionally substituted,

heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl quinolinyl and isoquinolinyl, each optionally substituted,

optionally substituted arylalkyl,

optionally substituted heteroarylalkyl,

cycloalkyl,

cycloalkylmethyl, or

branched alkyl,

R^2 and R^3 each independently is

hydrogen,

alkyl,

hydroxyalkyl,

alkoxyalkyl,

benzyl,

or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached may form an optionally substituted four to seven membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from N, O and S,

R^a is

hydrogen, or

alkyl,

R^b is

hydrogen,

alkyl,

hydroxy;

alkoxy; or

hydroxyalkyl,

R^c and R^d each independently is

hydrogen, or

alkyl,

or one of R^2 and R^3 together with one of R^a and R^b and the atoms to which they are attached may form a five or six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S,

or one of R^2 and R^3 together with one of R^c and R^d together with the atoms to which they are attached may form a four to six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S, and

R^e is hydrogen or alkyl,

provided that when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl and do not form a six-membered ring, and further provided that when Ar is indol-3-yl, p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen.

2 The compound of claim 1, wherein p is 1

30

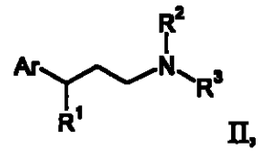
3 The compound of claim 2, wherein R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen.

4. The compound of claim 3, wherein R^e is hydrogen.

5 The compound of claim 4, wherein R^1 is aryl or heteroaryl.

6. The compound of claim 2, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

7 The compound of claim 1, wherein said compound is of formula II.



II,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^2 and R^3 each independently is hydrogen or alkyl, and

Ar and R^1 are as recited in claim 1,

provided that when Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl, and further provided that when Ar is indol-3-yl and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen

8 The compound of claim 7, wherein R^1 is phenyl or pyridyl, each optionally substituted.

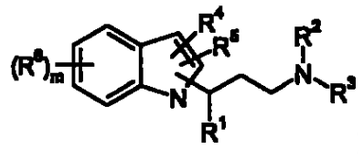
9 The compound of claim 8, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted one, two or three or four times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl, $-(CH_2)_q-S(O)_r-R^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

10 The compound of claim 9, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted one, two or three times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-S(O)$_r$$R^f$; –$(CH_2)_q$-$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-C(=O)–$NR^gR^h$, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-$SO_2$–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–$R^i$; –$(CH_2)_q$-C(=O)–$R^i$; or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–$SO_2$–$R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

11 The compound of claim 10, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted.

12. The compound of claim 10, wherein Ar is indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted.

13 The compound of claim 7, wherein said compound is of the formula III



III,

wherein

m is from 0 to 4,

R^4 and R^5 each independently is. hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-S(O)$_r$$R^f$; –$(CH_2)_q$-$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-C(=O)–$NR^gR^h$, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-$SO_2$–$NR^gR^h$, –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–$R^i$; –$(CH_2)_q$-C(=O)–$R^i$; or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–$SO_2$–$R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy;

each R^6 is independently alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-S(O)$_r$$R^f$; –$(CH_2)_q$-$NR^gR^h$, –$(CH_2)_q$-C(=O)–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-$SO_2$–$NR^gR^h$; –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–$R^i$; –$(CH_2)_q$-C(=O)–$R^i$; or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–$SO_2$–$R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each

independently is hydrogen or alkyl, and each R^1 is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy; and

R^1, R^2 and R^3 are as recited in claim 6

14. The compound of claim 13, wherein R^1 is optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridinyl.

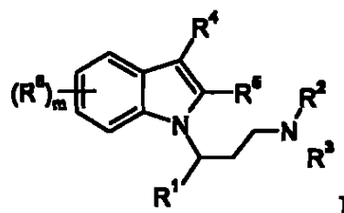
15 The compound of claim 14, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl.

16 The compound of claim 15, wherein m is 0, 1 or 2 and R^6 is halo, alkyl, alkoxy or cyano

17 The compound of claim 15, wherein m is 1, and R^6 is halo or alkoxy at the 4- or 7 position of the indole ring system

18 The compound of claim 15, wherein R^4 and R^5 are hydrogen.

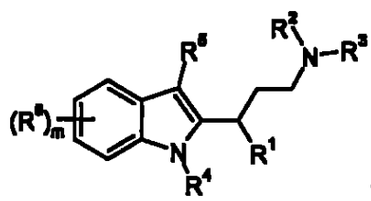
19 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula IV



IV,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

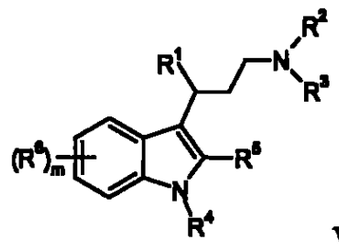
20 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula I



V,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

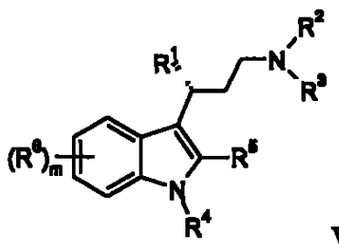
21 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VI



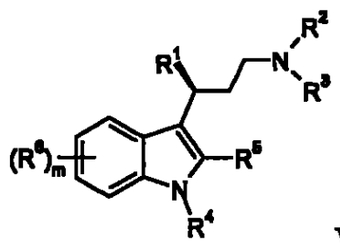
VI,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

22 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula V Ia or VIb



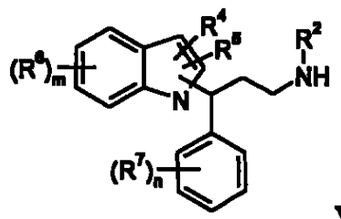
VIa,



VIb,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

23 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VII



VII,

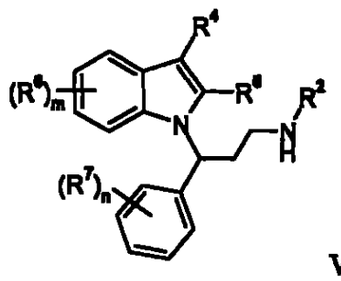
wherein.

n is from 0 to 4,

each R^7 independently is halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or cyano, or two of R^7 may form an alkylene dioxy; and

m, R^2, R^4, R^5, and R^6 are as recited in claim 13

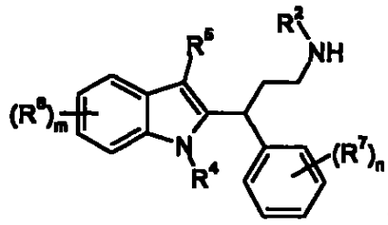
24. The compound of claim 23, wherein said compound is of formula VIII



VIII,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

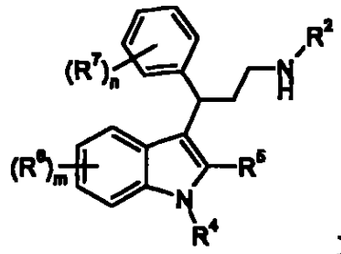
25 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula IX.



IX,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

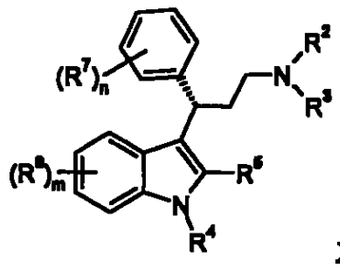
26 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula X.



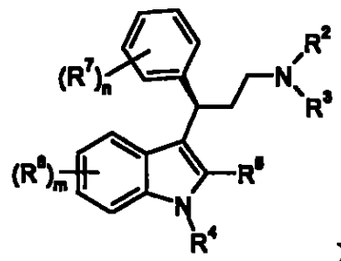
X,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

27 The compound of claim 26, wherein said compound is of formula IXa or IXb



Xa,



Xb,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 25

28 A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 together with a pharmaceutically acceptable carrier

29 Use of the compounds of formula I according to any one of claims 1 to 27 for the preparation of a medicament for treating a disease mediated by serotonin and norepinephrine neurotransmission, said method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of claim 1

35

30 The use of claim 29, wherein said disease is depression or anxiety

31 The invention as described hereinabove.

36

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22601	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No PCT/EP 2005/005734	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27 05 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01 06.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV C07D 209/04 A61K 31/4045

Solicitante
F HOFFMANN-LA ROCHE AG

1 Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2 Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluyendo esta carátula.

3 Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden

a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 20 hojas, como sigue:

☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No I y la Casilla Suplementaria

b ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas)

4 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

☒	Casilla No I	Bases del Reporte
☒	Casilla No II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No VI	Ciertos documentos citados
☒	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
02 12.2005	29 08 2006
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx. 523656 epmu d Fax. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Deutsch, W Teléfono No +49 89 2399-8281

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Abril 2005)

37

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/EP2005/005734

Casilla No. I Bases del reporte

1 Respecto al idioma, este reporte se basó en.

☒ **La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó**

☐ **Una traducción de la solicitud internacional al, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:**

- ☐ **búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23 1 (b))**
- ☐ **publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12 4(a))**
- ☐ **examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 (a) y/o 55 3(a))**

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, páginas

1-114 **como se presentaron originalmente**

Reivindicaciones, números

1-33 **recibido el 16.02.2006 con carta del 13.02.2006**

☐ **la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada**

3 ☐ **Las modificaciones resultaron en la cancelación de**

- ☐ **la descripción, páginas**
- ☐ **las reivindicaciones, Nos**
- ☐ **los dibujos, hojas/figuras**
- ☐ **listado de secuencia (especificar)**
- ☐ **cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)**

4 ☐ **Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)**

- ☐ **la descripción, páginas**
- ☐ **las reivindicaciones, Nos**
- ☐ **los dibujos, hojas/figuras**
- ☐ **secuencia que enumera (especificar)**
- ☐ **algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)**

***si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"**

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No PCT/EP2005/005734

Casilla No. II Prioridad

1 ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a la falta de suministro dentro del tiempo límite presentado para el requerimiento

☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66 7(a))

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66 7(b))

2. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Regla 64.1) Por consiguiente, para los fines de este reporte, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante

3 Observaciones adicionales, si es necesario

Ver hoja separada

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No PCT/EP2005/005734

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a.

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 33

porque

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos.33 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

Ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*)

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no

☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella

☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter 1(a) o (b) y 13ter 2

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja Suplementaria para más detalles

40

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No PCT/EP2005/005734

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Si.	Reivindicaciones 1-32
	No	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si	Reivindicaciones 1-32
	No	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si.	Reivindicaciones 1-32
	No	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70 7)

ver hoja separada

CASILLA No.VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma y los contenidos de la solicitud internacional han sido notados.

ver hoja separada

CASILLA No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción, y los dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están satisfactoriamente soportadas por la descripción, son formuladas.

ver hoja separada

36

II

Las presentes reivindicaciones están solamente parcialmente tituladas a la fecha de prioridad Cuando la fecha de prioridad no es valida, D7 (ver más adelante) es relevante para el examen de novedad y nivel inventivo

III

La expresión "la invención tal como se ha descrito anteriormente" está abierta a interpretación arbitraria y deja a la reivindicación 33 totalmente no clara

V

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 03/101492 A (NEUROSEARCH a/S, SCHEEL-KRUEGER, JOERGEN, BLACKBURN-MUNRO, GORDON, JOH), Diciembre 11 de 2003 (2003-12-11)

D2 GB 705 652 A (FARBEWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) Marzo 17 de 1954 (1954-03-17)

D3 US-A-3 972 935 (MOLLOY ET AL) Agosto 3 de 1976 (1976-08-03)

D4 TSAI Y ET AL "N1-(bencenosulfonil)triptaminas como antagonistas de 5-HT6 novedosos", Octubre 16 de 2000 (2000-10-16), BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, PÁGINA(S) 2295-2299, XP004224204 ISSN 0960-894X

D5 EP-A-0 624-575 (ADIR ET COMPAGNIE) Noviembre 17 de 1994 (1994-11-17)

D6 US-A-2 708 197 (SPEETER MERRILL E) Mayo 10 de 1955 (1955-05-10)

D7 WO 2005/012291 A (WYETH, HETZENBUHLER, NICOLE, THERIAULT, EVRARD, DEBORAH, ANN, MEWSHAW) Febrero 10 de 2005 (2005-02-10)

D8 LINDBNER, ERNST "Un Nuevo antihistamínico, 1-fenil-2-(2-piridi)-3-metilaminopropano y sus sales con ácido p-aminosalicilico" NAUNYN-SCHMIEDBERGS ARCHIV FUER PHARMAKOLOGIE UND EXPEIMENTELLE PATHOLOGIE, vol 211, 1950, páginas 328-344, XP002350674

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (HOJA SEPARADA)

Solicitud internacional No PCT/EP2005/005734

Novedad

Los compuestos de las reivindicaciones presentes no están revelados en D1 (de los compuestos listados como antimicóticos atípicos e inhibidores de la absorción de recaptación de serotonina)

Los compuestos de las reivindicaciones 11 y 12 de D2 no están reivindicados en la presente reivindicación 1

Los compuestos de la reivindicación 13, sin embargo, anticipan las reivindicaciones presentes

La coincidencia entre la reivindicación 1 de las reivindicaciones presentes y la reivindicación 10 de D2 ha sido excluida por medio de la introducción en una condición. Esta condición también excluye el compuesto de la reivindicación 13 (de condición, en donde p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y Ar es indolilo el otro es alquilo) La condición también excluye el compuesto de la reivindicación 13 de D2

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de los de D3, por el grupo Ar que siempre contiene heteroátomos

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de los de D4 y D5 por el grupo R^1 y el hecho que p no puede ser 0 (ver, e g., los compuestos de la Tabla 1 de D4)

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de 5-(para,para'-dimetil-bencilhidroxiloxi)-3-[1-metil-3-(N,N-dibencilamino)propil]-indol de la columna 7 de D6, ejemplo 9 y del 5-hidroxi-3-[1-etil-3[(N-metilamino)propil]indol por el hecho de cuando R1 es un alquilo ramificado

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de los de D7 por el hecho que el nitrógeno no puede estar sustituido por grupos tetralina o cromano y por los significados de R^1

El compuesto 12 (hay un error en la descripción de la estructura en este documento) de D8 en la Tabla 5 está excluido mediante una condición introducida a la reivindicación 1 b (p es Ar es benzotiazol)

Nivel Inventivo

Se considera que la técnica precia más cercana es D4

Este documento revela derivados de indol (ver, eg , compuesto 2b) que son antagonistas de serotonina encontrados en el sistema nerviosos y tienen uno en el tratamiento de trastornos tales como depresión

Cuando la prioridad no es válida, D4 aún se considera la técnica previa más cercana que D7

Se considera que el problema que subyace la presente solicitud es la provisión de compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la neurotransmisión de serotonina y/o la neuro transmusión de norepinefrina.

En vista de las diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los de D4, se reconoce un nivel inventivo para los ejemplos y las generalizaciones racionales de estos

Las siguientes objeciones podrían aparecer en la etapa regional de examen

La expresión "opcionalmente" sustituido" incluye posibilidades, que no serían inherentemente adecuadas para resolver el problema que subyace la invención

La reivindicación 1 incluye posibilidades que no se considera que sean razonables de los ejemplos y que podría esperarse que no resuelvan el problema que subyace la invención.

VI

Ciertos Documentos Publicados

D7 no constituye técnica previa dentro del significado de la Regla 64 1(b), cuando la prioridad de la solicitud es válida.

VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5 1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1-D8 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí

VIII

- El término "profármaco" usado en las reivindicaciones no parecer ser permisible por las siguientes razones

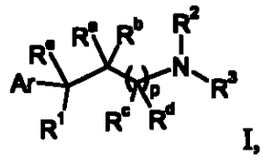
  Dicho término no satisface el Artículo 6 PCT El término se verá como una característica funcional Sin embargo, las característica funcionales solo son permisibles si el resultado es uno que pueda ser verificado directamente y positivamente por medio de pruebas o procedimientos adecuadamente especificados en la descripción y que no requieran de experimentación indebida.

- Las razones completas para las condiciones en las reivindicaciones no son totalmente obvias a partir de técnica previa citada

-115-

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,
heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilo,
cicloalquilmetilo, o
alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es
hidrógeno,
alquilo,
hidroxialquilo,
alcoxialquilo,
bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es
hidrógeno, o
alquilo,

R^b es
hidrógeno,
alquilo,
hidroxi,
alcoxi, o
hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es
hidrógeno, o
alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es benzotiazol-2-ilo y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo , y además con la condición que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indolilo y R^1 es heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 1

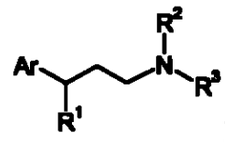
3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^e es hidrógeno

5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es arilo o heteroarilo

6 El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

7 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula II



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y
Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,
con la condición de que cuando Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y cuando Ar es indol-3-ilo y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando Ar es benzotiazol-2-ilo, y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, y con la condición además que cuando Ar es indolilo, y R^1 es un heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro sea alquilo

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es fenilo o pirídilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

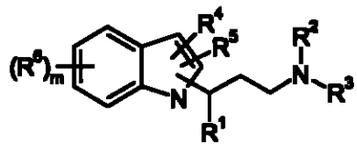
9 El compuesto de la reivindicación 8, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

10 El compuesto de la reivindicación 9, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

12 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 7, dicho compuesto es de la fórmula III



III,

en la que

m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 6

VB/IG 13 02.2006

HOJA ENMENDADA 16/12/2006

14 El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido

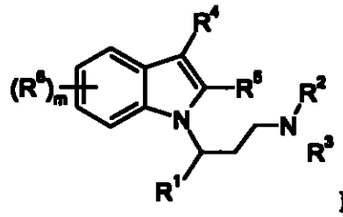
15 El compuesto de la reivindicación 14, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

16 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

17 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

18 El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno

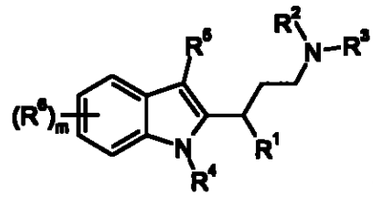
19 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula IV



IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

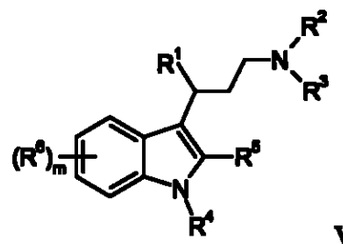
20 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula I



V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

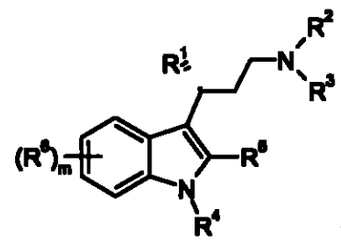
21 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VI



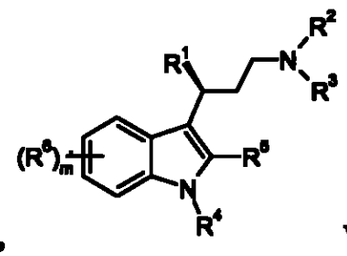
VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

22 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VIa o VIb



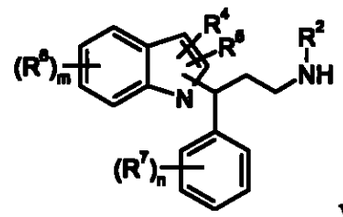
VIa,



VIb,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

23 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VII



VII,

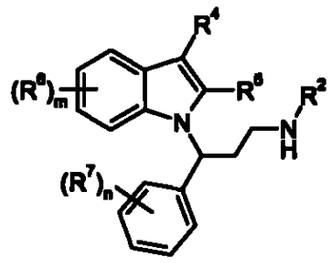
en la que

n es de 0 a 4,

cada R^7 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o ciano, o dos de R^7 pueden formar un resto alquileno-dioxi, y

m, R^2, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

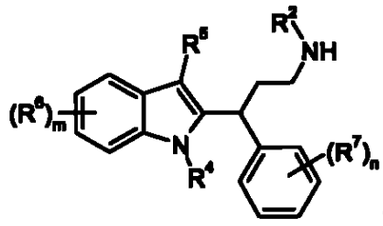
24 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula VIII



VIII,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

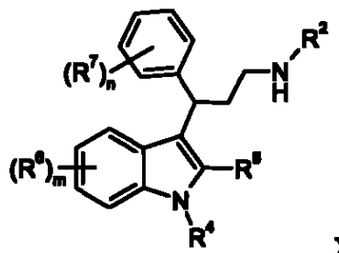
25 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula IX



IX,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

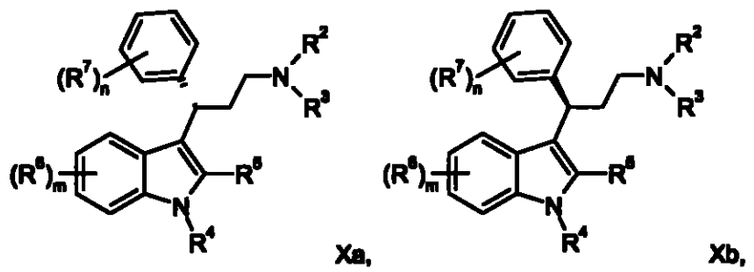
26 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula X



X,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

27 El compuesto de la reivindicación 26, dicho compuesto es de la fórmula IXa o IXb



Xa, Xb,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 25

28 El compuesto de la reivindicación 1, en donde

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido, o

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilo,
cicloalquilmetilo, o
alquilo ramificado,

29 Un compuesto elegido del grupo de
[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-propil]-metil-amina, y
[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-2-il-propil]-metil-amina.

30 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable

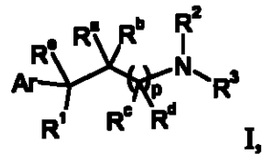
31 Uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 28 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1

32 El uso según la reivindicación 31, en el que dicha enfermedad es la depresión o la ansiedad

33 La invención tal como se ha descrito anteriormente

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,
heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilo,
cicloalquilmetilo, o
alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es
hidrógeno,
alquilo,
hidroxialquilo,
alcoxialquilo,
bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es
hidrógeno, o
alquilo,

R^b es
hidrógeno,
alquilo,
hidroxi,
alcoxi, o
hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es
hidrógeno, o
alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y ~~que se de la condición que~~ cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es benzotiazol-2-ilo y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo , y además con la condición que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indolilo y R^1 es heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 1

3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^e es hidrógeno

5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es arilo o heteroarilo

6 El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

7 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula II



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y
Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,
con la condición de que cuando Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y ~~que se de la condición de que~~ cuando Ar es indol-3-ilo y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando Ar es benzotiazol-2-ilo, y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, y con la condición además que cuando Ar es indolilo, y R^1 es un heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro sea alquilo.

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es fenilo o piridilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

9 El compuesto de la reivindicación 8, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

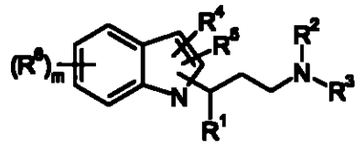
10 El compuesto de la reivindicación 9, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

VB/IG 13 02.2006

11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

12 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 7, dicho compuesto es de la fórmula III



III,

en la que

m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 6

14 El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido

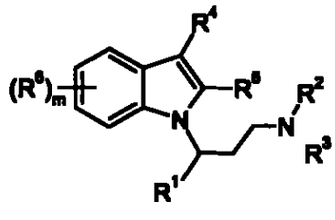
15 El compuesto de la reivindicación 14, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

16 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

17 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

18 El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno

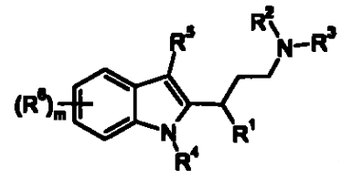
19 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula IV



IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

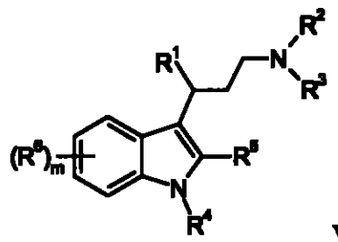
20 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula I



V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

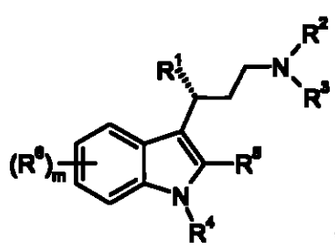
21 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VI



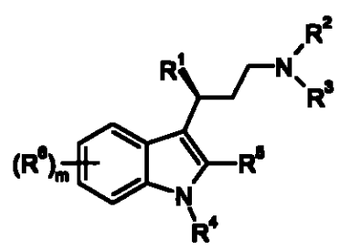
VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

22 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VIa o VIb



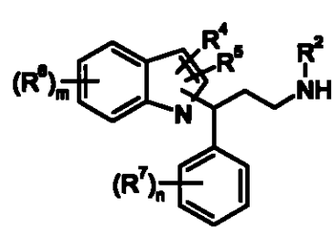
VIa,



VIb,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

23 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VII



VII,

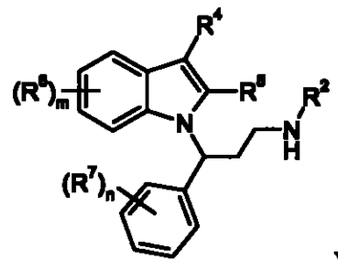
en la que

n es de 0 a 4,

cada R^7 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o ciano, o dos de R^7 pueden formar un resto alquileno-dioxi, y

m, R^2, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

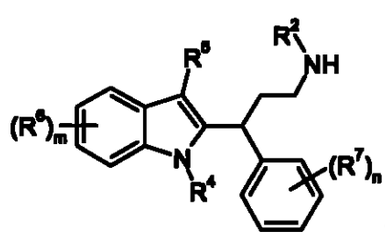
24 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula VIII



VIII,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

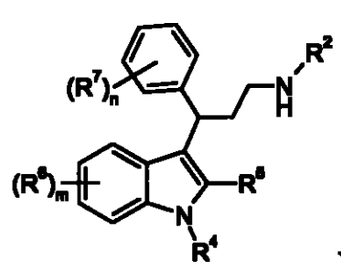
25 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula IX



IX,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

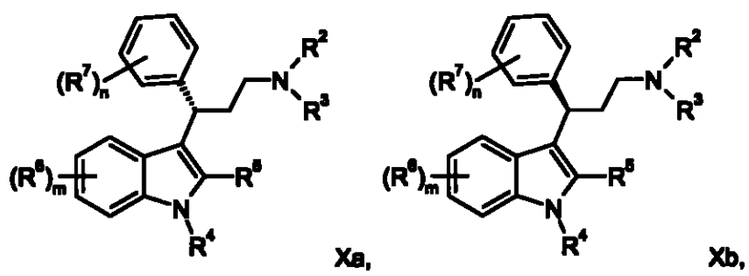
26 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula X



X,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

27 El compuesto de la reivindicación 26, dicho compuesto es de la fórmula IXa o IXb



Xa, Xb,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 25

28 El compuesto de la reivindicación 1, en donde

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido, o

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
cicloalquilo,
cicloalquilmetilo, o
alquilo ramificado.

29 Un compuesto elegido del grupo de
[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-propil]-metil-amina, y
[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-2-il-propil]-metil-amina.

~~28~~ 30 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable

~~29~~ 31 Uso de los compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a ~~27~~28 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1

~~30~~ 32 El uso según la reivindicación ~~29~~31, en el que dicha enfermedad es la depresión o la ansiedad

~~31~~ 33 La invención tal como se ha descrito anteriormente

VB/IG 13 02.2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22601	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No PCT/EP2005/005734	International filing date *(day/month/year)* 27 05 2005	Priority date *(day/month/year)* 01 06 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D209/04 A61K31/4045		
Applicant F HOFFMANN LA ROCHE AG et al		

1 This report is the international preliminary examination report established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36

2 This REPORT consists of a total of 9 sheets including this cover sheet

3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising

a ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 20 sheets as follows

- ☒ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions)
- ☐ sheets which supersede earlier sheets but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box

b ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto In electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)

4 This report contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the report
- ☒ Box No II Priority
- ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty Inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☒ Box No VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No VIII Certain observations on the International application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
02 12 2005	29 08 2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized officer Deutsch, W Telephone No +49 89 2399-8281

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No PCT/EP2005/005734

Box No I Basis of the report

1 With regard to the **language**, this report is based on

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of

- ☐ international search (under Rules 12 3(a) and 23 1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12 4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2(a) and/or 55 3(a))

2 With regard to the **elements*** of the international application this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1 114 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 received on 16 02 2006 with letter of 13 02 2006

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No PCT/EP2005/005734

Box No II Priority

1 ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested

☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66 7(a))

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66 7(b))

2 ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64 1) Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date

3 Additional observations, if necessary

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No PCT/EP2005/005734

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 33

because

☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*

☒ the description claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos 33 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

☐ no international search report has been established for the said claims Nos

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing, the applicant did not within the prescribed time limit

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter* 1(a) or (b) and 13*ter* 2

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C *bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C *bis* of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No PCT/EP2005/005734

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 32
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-32
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-32
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

see separate sheet

Box No VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made

see separate sheet

II

The present claims are only partially entitled to the priority date
Where the priority is not valid D7 (see below) is relevant for both the examination of novelty and inventive step

III

The expression "the invention as described herein above" is open to arbitrary interpretation and leaves claim 33 totally unclear

V

Reference is made to the following documents

D1 WO 03/101492 A (NEUROSEARCH a/S, SCHEEL-KRUEGER, JOERGEN, BLACKBURN-MUNRO, GORDON, JOH) 11 December 2003 (2003-12-11)
D2 GB 705 652 A (FARBEWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 17 March 1954 (1954-03-17)
D3 US-A-3 972 935 (MOLLOY ET AL) 3 August 1976 (1976-08-03)
D4 TSAI Y ET AL "N1-(Benzenesulfonyl)tryptamines as novel 5-HT6 antagonists" 16 October 2000 (2000-10-16), BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, PAGE(S) 2295-2299 , XP004224204 ISSN 0960-894X
D5 EP-A-0 624 575 (ADIR ET COMPAGNIE) 17 November 1994 (1994-11-17)
D6 US-A-2 708 197 (SPEETER MERRILL E) 10 May 1955 (1955-05-10)
D7 WO 2005/012291 A (WYETH, HATZENBUHLER, NICOLE, THERIAULT, EVRARD, DEBORAH, ANN, MEWSHAW,) 10 February 2005 (2005-02-10)
D8 LINDBNER, ERNST "A new antihistaminic, 1-phenyl-1-(2-pyridy)-3-methylaminopropane and its salt with p-aminosalicylic acid" NAUNYN-SCHMIEDBERGS ARCHIV FUER PHARMAKOLOGIE UND EXPEIMENTELLE PATHOLOGIE, vol 211, 1950, pages 328-344, XP002350674

Novelty

The compounds of the present claims are not disclosed in D1 (cf compounds listed as atypical antipsychotics and serotonin uptake inhibitors)

The compounds of claims 11 and 12 of D2 are disclaimed in the present claim 1

The compound of claim 13 however anticipates the present claims

The overlap between claim 1 of the present claims and claim 10 of D2 has been excluded by means of the introduction of a proviso This proviso also excludes the compound of claim 13 (cf proviso wherein p is 1, R^a, R^b,R^c and R^d are hydrogen and Ar is indolyl the other is alkyl) The proviso also excludes the compound of claim 13 of D2

The compounds of the present claims differ from those of D3, through the group Ar, which always contain heteroatoms

The compounds of the present claims differ from those of D4 an D5 through the R^1 group and the the fact that p cannot be 0 (see e g compounds in table 1 of D4)

The compounds of the present claims differ from 5-(para,para'-dimethyl-benzhydryloxy)-3-[1-methyl-3-(N,N-dibenzylamino)propyl]-indole in column 7 of D6, example 9 and the 5-hydroxy-3-[1-ethyl-3[(N-methyamino) propyl]indole through the fact that when R1 is a branched alkyl

The compounds of the present claims differ from those of D7 through the fact that the nitrogen cannot be substituted by tetralin or chroman groups and through the meanings of R^1

Compound 12 (there is an error in the depiction of the structure in this document) of D8 in table 5 is excluded by means of a proviso introduced into claim 1 b(p is 1 Ar is benzothiazol)

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D4

This document discloses indole derivatives (see e g compound 2b), which are serotonin antagonists found in the nervous system and find use in the treatment in disorders such as depression

Where the priority is not valid the D4 is still considered to be closer prior art than D7

The problem underlying the present application is considered to be the provision of compounds which are useful in the treatment of diseases associated with serotonin neurotransmission and/or noreinephrine neuro transmission

In view of the structural differences between the claimed compounds and those of D4 an inventive step is acknowledged for the examples and reasonable generalisations of these

The following objections could arise at the regional stage of examination

The expression "optionally" substituted" includes possibilities, which would inherently not be suitable for solving the problem underlying the invention

Claim 1 includes possibilities which are not considered to be reasonable generlisations of the examples and which could not be expected to solve the problem underlying the invention

VI

Certain Published Documents

D7 does not constitute prior art within the meaning of Rule 64 1 (b), where the priority of the application is valid

VII

Contrary to the requirements of Rule 5 1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D8 are not mentioned in the description, nor are these documents identified therein

VIII

-The term "prodrug" used in the claims does not appear to be allowable for the following reasons

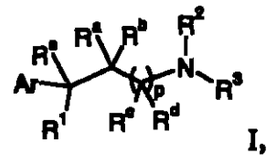
The said term does not satisfy Article 6 PCT The term is to be seen as a functional feature Functional features are however allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and which do not require undue experimentation

-The full reasons for the provisos in the claims is not fully apparent from the cited prior art

74

CLAIMS

1 A compound of formula I



I,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

p is 1 or 2,

Ar is

indolyl selected from indol-1-yl, indol-2-yl and indol-3-yl, each optionally substituted,

2,3-dihydroindolyl selected from 2,3-dihydroindol-1-yl, 2,3-dihydroindol-2-yl and 2,3-dihydroindol-3-yl, each optionally substituted,

indazolyl selected from indazol-1-yl, indazol-2-yl and indazol-3-yl, each optionally substituted,

benzimidazolyl selected from benzimidazol-1-yl and benzimidazol-2-yl, each optionally substituted,

benzofuranyl selected from benzofuran-2-yl and benzofuran-3-yl, each optionally substituted,

benzothiophenyl selected from benzothiophen-2-yl and benzothiophen-3-yl, each optionally substituted,

optionally substituted benzoxazol-2-yl, or

optionally substituted benzothiazol-2-yl,

R^1 is

aryl selected from phenyl and naphthyl, each optionally substituted,

heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl quinolinyl and isoquinolinyl, each optionally substituted,

VB/IG 13 02 2006

optionally substituted arylalkyl,
optionally substituted heteroarylalkyl,
cycloalkyl,
cycloalkylmethyl, or
branched alkyl,

R^2 and R^3 each independently is.
hydrogen,
alkyl,
hydroxyalkyl,
alkoxyalkyl,
benzyl,
or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached may form an optionally substituted four to seven membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from N, O and S,

R^a is.
hydrogen, or
alkyl,

R^b is
hydrogen,
alkyl,
hydroxy;
alkoxy; or
hydroxyalkyl,

R^c and R^d each independently is
hydrogen, or
alkyl,

or one of R^2 and R^3 together with one of R^a and R^b and the atoms to which they are attached may form a five or six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S,

VB/IG 13 02 2006

or one of R^2 and R^3 together with one of R^c and R^d together with the atoms to which they are attached may form a four to six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S, and

R^e is hydrogen or alkyl,

provided that when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl and do not form a six-membered ring, andwhen Ar is indol-3-yl, p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen, and when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is benzothiazol-2-yl and R^1 is phenyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl, and further provided that when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is indolyl and R^1 is a heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, and quinolinyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

2 The compound of claim 1, wherein p is 1

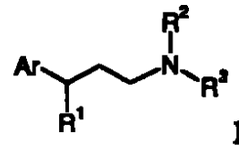
3 The compound of claim 2, wherein R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen

4 The compound of claim 3, wherein R^e is hydrogen

5 The compound of claim 4, wherein R^1 is aryl or heteroaryl

6 The compound of claim 2, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

7 The compound of claim 1, wherein said compound is of formula II



II,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

R^2 and R^3 each independently is hydrogen or alkyl, and

Ar and R^1 are as recited in claim 1,

provided that when Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl, andwhen Ar is indol-3-yl and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen, and when Ar is benzothiazol-2-yl and R^1 is phenyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl, and further provided that when Ar is indolyl and R^1 is a heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, and quinolinyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

8 The compound of claim 7, wherein R^1 is phenyl or pyridyl, each optionally substituted

9 The compound of claim 8, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted one, two or three or four times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl,$-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

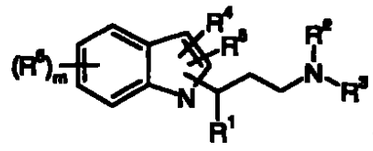
10 The compound of claim 9, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted one, two or three times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl,$-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

VB/IG 13 02 2006

11 The compound of claim 10, wherein Ar is. indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted.

12 The compound of claim 10, wherein Ar is indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted

13 The compound of claim 7, wherein said compound is of the formula III



III,

wherein

m is from 0 to 4,

R^4 and R^5 each independently is hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$, –$(CH_2)_q$-NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-SO_2–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–R^i; –$(CH_2)_q$-C(=O)–R^i; or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–SO_2–R^g; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy;

each R^6 is independently alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$, –$(CH_2)_q$-NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-SO_2–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–R^i, –$(CH_2)_q$-C(=O)–R^i; or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–SO_2–R^g, where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy; and

R^1, R^2 and R^3 are as recited in claim 6

VB/IG 13 02 2006

14 The compound of claim 13, wherein R^1 is optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridinyl

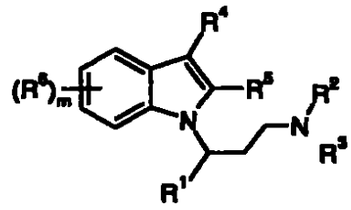
15 The compound of claim 14, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

16 The compound of claim 15, wherein m is 0, 1 or 2 and R^6 is halo, alkyl, alkoxy or cyano

17 The compound of claim 15, wherein m is 1, and R^6 is halo or alkoxy at the 4- or 7 position of the indole ring system

18 The compound of claim 15, wherein R^4 and R^5 are hydrogen

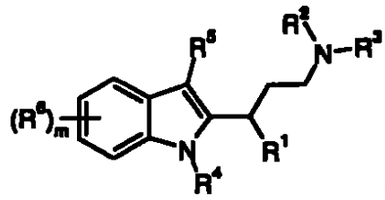
19 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula IV



IV,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

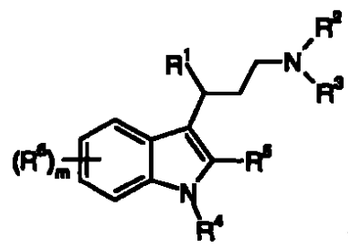
20 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula I



V,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

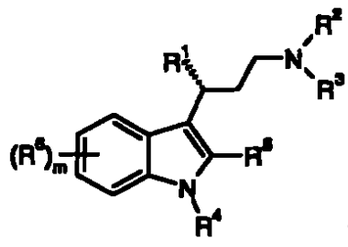
21 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VI



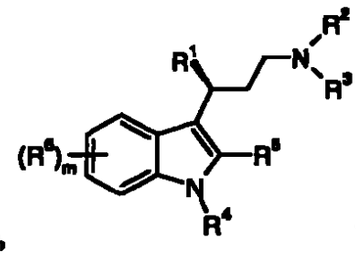
VI,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

22 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula V Ia or VIb



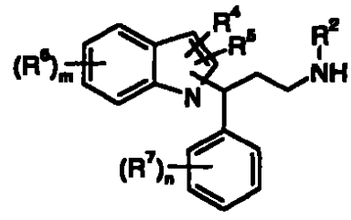
VIa,



VIb,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

23 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VII



VII,

wherein

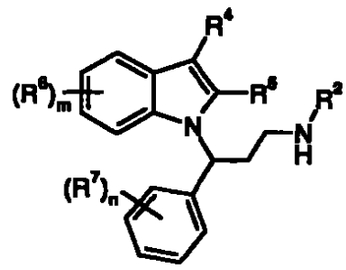
n is from 0 to 4,

each R^7 independently is halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or cyano, or two of R^7 may form an alkylene dioxy; and

m, R^2, R^4, R^5, and R^6 are as recited in claim 13

24 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula VIII

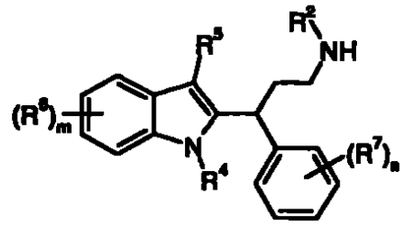
VB/IG 13 02 2006



VIII,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

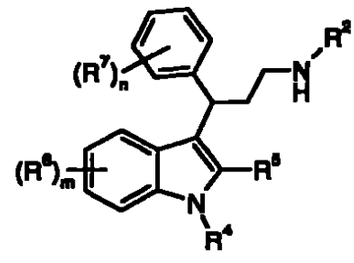
25 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula IX.



IX,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

26 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula X.

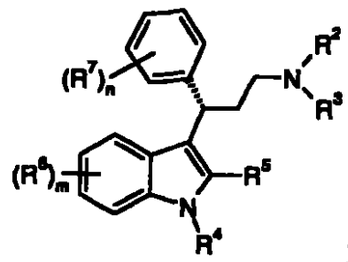


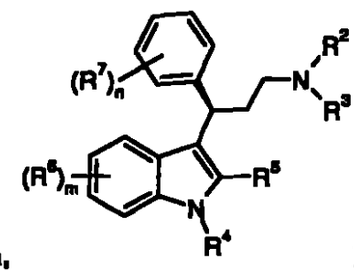
X,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

27 The compound of claim 26, wherein said compound is of formula IXa or IXb

VB/IG 13.02 2006


Xa,


Xb,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 25

28 The compound of claim 1, wherein

Ar is

indolyl selected from indol-1-yl, indol-2-yl and indol-3-yl, each optionally substituted,

2,3-dihydroindolyl selected from 2,3-dihydroindol-1-yl, 2,3-dihydroindol-2-yl and 2,3-dihydroindol-3-yl, each optionally substituted,

indazolyl selected from indazol-1-yl, indazol-2-yl and indazol-3-yl, each optionally substituted,

benzimidazolyl selected from benzimidazol-1-yl and benzimidazol-2-yl, each optionally substituted,

benzofuranyl selected from benzofuran-2-yl and benzofuran-3-yl, each optionally substituted,

benzothiophenyl selected from benzothiophen-2-yl and benzothiophen-3-yl, each optionally substituted or;

optionally substituted benzoxazol-2-yl,

R^1 is

aryl selected from phenyl and naphthyl, each optionally substituted,

heteroaryl selected from pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl and isoquinolinyl, each optionally substituted,

optionally substituted arylalkyl,

VB/IG 13 02 2006

optionally substituted heteroarylalkyl,
cycloalkyl,
cycloalkylmethyl, or
branched alkyl,

29 A compound selected from the group of
[3-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)-3-thiophen-3-yl-propyl]-methyl-amine, and
[3-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)-3-thiophen-2-yl-propyl]-methyl-amine

30 A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 together with a pharmaceutically acceptable carrier

31 Use of the compounds of formula I according to any one of claims 1 to 28 for the preparation of a medicament for treating a disease mediated by serotonin and norepinephrine neurotransmission, said method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of claim 1

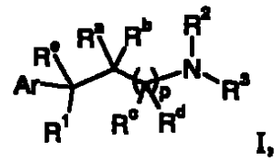
32 The use of claim 31, wherein said disease is depression or anxiety

33 The invention as described hereinabove

VB/IG 13 02 2006

CLAIMS

1 A compound of formula I



I,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

p is 1 or 2,

Ar is

indolyl selected from indol-1-yl, indol-2-yl and indol-3-yl, each optionally substituted,

2,3-dihydroindolyl selected from 2,3-dihydroindol-1-yl, 2,3-dihydroindol-2-yl and 2,3-dihydroindol-3-yl, each optionally substituted,

indazolyl selected from indazol-1-yl, indazol-2-yl and indazol-3-yl, each optionally substituted,

benzimidazolyl selected from benzimidazol-1-yl and benzimidazol-2-yl, each optionally substituted,

benzofuranyl selected from benzofuran-2-yl and benzofuran-3-yl, each optionally substituted,

benzothiophenyl selected from benzothiophen-2-yl and benzothiophen-3-yl, each optionally substituted,

optionally substituted benzoxazol-2-yl, or

optionally substituted benzothiazol-2-yl,

R^1 is

aryl selected from phenyl and naphthyl, each optionally substituted,

heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl quinolinyl and isoquinolinyl, each optionally substituted,

VB/IG 13 02 2006

optionally substituted arylalkyl,
optionally substituted heteroarylalkyl,
cycloalkyl,
cycloalkylmethyl, or
branched alkyl,

R^2 and R^3 each independently is
hydrogen,
alkyl,
hydroxyalkyl,
alkoxyalkyl,
benzyl,
or R^2 and R^3 together with the nitrogen to which they are attached may form an optionally substituted four to seven membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from N, O and S,

R^a is
hydrogen, or
alkyl,

R^b is
hydrogen,
alkyl,
hydroxy;
alkoxy; or
hydroxyalkyl,

R^c and R^d each independently is
hydrogen, or
alkyl,

or one of R^2 and R^3 together with one of R^a and R^b and the atoms to which they are attached may form a five or six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S,

VB/IG 13 02 2006

or one of R^2 and R^3 together with one of R^c and R^d together with the atoms to which they are attached may form a four to six membered ring that optionally includes an additional heteroatom selected from O, N and S, and

R^e is hydrogen or alkyl,

provided that when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl and do not form a six-membered ring, and ~~further provided that~~ when Ar is indol-3-yl, p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen, and when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is benzothiazol-2-yl and R^1 is phenyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl, and further provided that when p is 1, R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen, Ar is indolyl and R^1 is a heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, and quinolinyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl.

2 The compound of claim 1, wherein p is 1

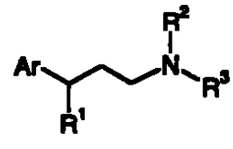
3 The compound of claim 2, wherein R^a, R^b, R^c and R^d are hydrogen

4 The compound of claim 3, wherein R^e is hydrogen

5 The compound of claim 4, wherein R^1 is aryl or heteroaryl

6 The compound of claim 2, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

7 The compound of claim 1, wherein said compound is of formula II



II,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
wherein

VB/IG 13 02 2006

R^2 and R^3 each independently is hydrogen or alkyl, and

Ar and R^1 are as recited in claim 1,

provided that when Ar is indol-1-yl and R^1 is phenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously methyl, and ~~further provided that~~ when Ar is indol-3-yl and R^1 is phenyl or 3-methoxyphenyl, then R^2 and R^3 are not simultaneously hydrogen, and when Ar is benzothiazol-2-yl and R^1 is phenyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl, and further provided that when Ar is indolyl and R^1 is a heteroaryl selected from thienyl, furanyl, pyridinyl, and quinolinyl, then one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl.

8 The compound of claim 7, wherein R^1 is phenyl or pyridyl, each optionally substituted

9 The compound of claim 8, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted one, two or three or four times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

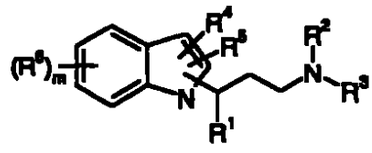
10 The compound of claim 9, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted one, two or three times with alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyridinyl, morpholinocarbonyl, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, or $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy

VB/IG 13 02 2006

11 The compound of claim 10, wherein Ar is indol-1-yl, indol-2-yl, or indol-3-yl, each optionally substituted.

12 The compound of claim 10, wherein Ar is indazol-1-yl, indazol-2-yl, or indazol-3-yl, each optionally substituted

13 The compound of claim 7, wherein said compound is of the formula III



III,

wherein

m is from 0 to 4,

R^4 and R^5 each independently is hydrogen, alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$, –$(CH_2)_q$-NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-SO_2–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–R^i, –$(CH_2)_q$-C(=O)–R^i, or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–SO_2–R^g, where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy;

each R^6 is independently alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, cyano, nitro, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, heteroalkyl, benzyloxy, cycloalkoxy, cycloalkylalkoxy, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, morpholinocarbonyl,–$(CH_2)_q$-$S(O)_rR^f$, –$(CH_2)_q$-NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-C(=O)-C(=O)–NR^gR^h, –$(CH_2)_q$-SO_2–NR^gR^h; –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–C(=O)–R^i; –$(CH_2)_q$-C(=O)–R^i, or –$(CH_2)_q$-$N(R^f)$–SO_2–R^g; where q is 0 or 1, r is from 0 to 2, R^f, R^g, and R^h each independently is hydrogen or alkyl, and each R^i is independently hydrogen, alkyl, hydroxy, or alkoxy; and

R^1, R^2 and R^3 are as recited in claim 6

VB/IG 13 02 2006

14 The compound of claim 13, wherein R^1 is optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridinyl

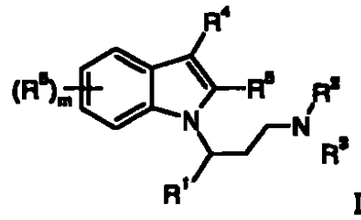
15 The compound of claim 14, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and the other is alkyl

16 The compound of claim 15, wherein m is 0, 1 or 2 and R^6 is halo, alkyl, alkoxy or cyano

17 The compound of claim 15, wherein m is 1, and R^6 is halo or alkoxy at the 4- or 7 position of the indole ring system

18 The compound of claim 15, wherein R^4 and R^5 are hydrogen

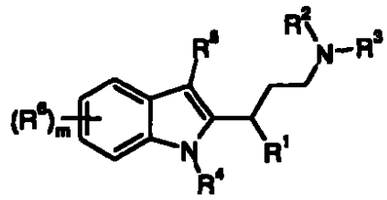
19 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula IV



IV,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

20 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula I

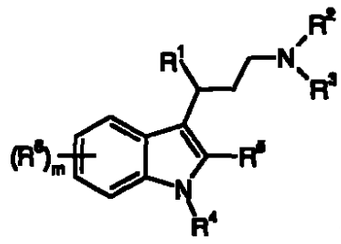


V,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

21 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VI

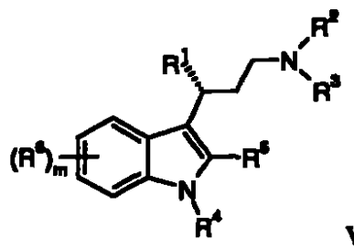
VB/IG 13 02.2006



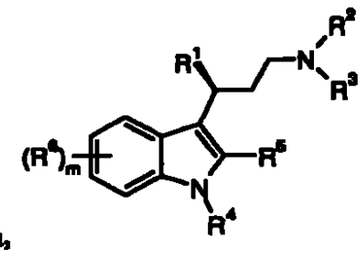
VI,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

22 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula V Ia or VIb



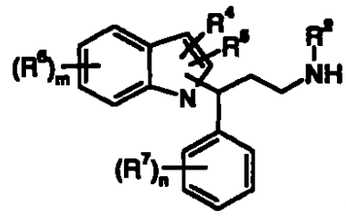
VIa,



VIb,

and wherein m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as recited in claim 13

23 The compound of claim 13, wherein said compound is of formula VII



VII,

wherein

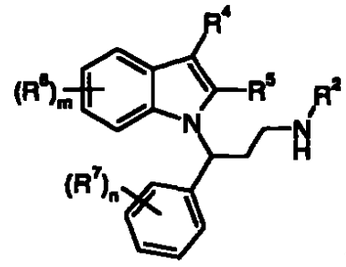
n is from 0 to 4,

each R^7 independently is halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, or cyano, or two of R^7 may form an alkylene dioxy; and

m, R^2, R^4, R^5, and R^6 are as recited in claim 13

24 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula VIII

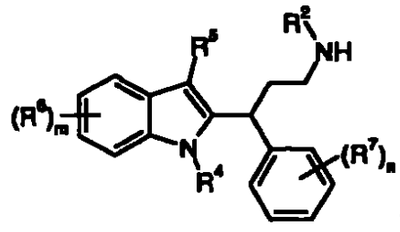
VB/IG 13 02 2006



VIII,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

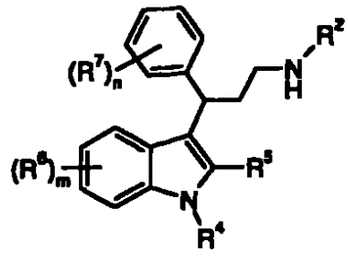
25 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula IX.



IX,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

26 The compound of claim 23, wherein said compound is of formula X

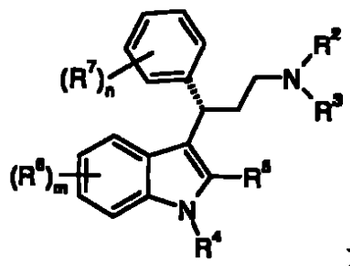


X,

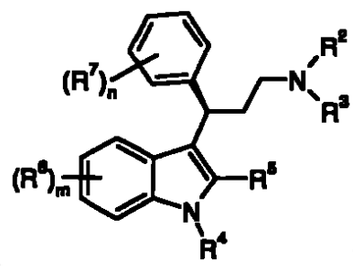
and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 23

27 The compound of claim 26, wherein said compound is of formula IXa or IXb

VB/IG 13 02 2006



Xa,



Xb,

and wherein m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as recited in claim 25

28. The compound of claim 1, wherein,

Ar is

indolyl selected from indol-1-yl, indol-2-yl and indol-3-yl, each optionally substituted,

2,3-dihydroindolyl selected from 2,3-dihydroindol-1-yl, 2,3-dihydroindol-2-yl and 2,3-dihydroindol-3-yl, each optionally substituted,

indazolyl selected from indazol-1-yl, indazol-2-yl and indazol-3-yl, each optionally substituted,

benzimidazolyl selected from benzimidazol-1-yl and benzimidazol-2-yl, each optionally substituted,

benzofuranyl selected from benzofuran-2-yl and benzofuran-3-yl, each optionally substituted,

benzothiophenyl selected from benzothiophen-2-yl and benzothiophen-3-yl, each optionally substituted or;

optionally substituted benzoxazol-2-yl,

R^1 is,

aryl selected from phenyl and naphthyl, each optionally substituted,

heteroaryl selected from pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl and isoquinolinyl, each optionally substituted,

optionally substituted arylalkyl,

VB/IG 13.02 2006

optionally substituted heteroarylalkyl,
cycloalkyl,
cycloalkylmethyl, or
branched alkyl.

29. A compound selected from the group of
[3-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)-3-thiophen-3-yl-propyl]-methyl-amine, and
[3-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)-3-thiophen-2-yl-propyl]-methyl-amine.

~~28~~30 A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 together with a pharmaceutically acceptable carrier

~~29~~31 Use of the compounds of formula I according to any one of claims 1 to ~~27~~28 for the preparation of a medicament for treating a disease mediated by serotonin and norepinephrine neurotransmission, said method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of claim 1

~~30~~32 The use of claim ~~29~~31, wherein said disease is depression or anxiety

~~31~~33 The invention as described hereinabove

VB/IG 13 02 2006

94

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

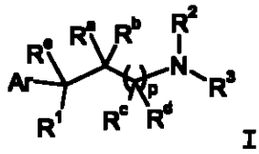
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula I

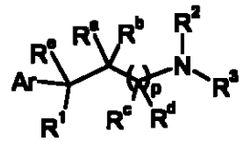


I,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que p, Ar, R^1, R^2, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e tienen los significados definidos en esta solicitud, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para el uso de los mismos en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la depresión o ansiedad

3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I y a métodos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con inhibidores de recaptación de monoaminas



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo,

cicloalquilmetilo, o

alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxialquilo,

alcoxialquilo,

bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es

hidrógeno, o

alquilo,

R^b es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxi,

alcoxi, o

hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es

hidrógeno, o

alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y además con la condición de que cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos mencionados anteriormente

Más en particular, esta invención proporciona compuestos utilizables como inhibidores de recaptación dual de serotonina y norepinefrina, así como los métodos oportunos para obtener y utilizar dichos compuestos

La deficiencia de monoamina se ha relacionado desde hace mucho tiempo con trastornos depresivos, ansiolíticos y diversos (véase, p ej Charney y col , J Clin Psychiatry (1998) 59, 1-14, Delgado y col , J Clin Psychiatry (2000) 67, 7-11, Resser y col , Depress Anxiety (2000) 12 (supl 1) 2-19, y Hirschfeld y col , J Clin Psychiatry (2000) 61, 4-6 En particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la norepinefrina se han reconocido como neurotransmisores moduladores clave que desempeñan un papel importante en la regulación del humor Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), por ejemplo la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram, han proporcionado tratamientos de trastornos depresivos (Masand y col , Harv Rev Psychiatry (1999) 7, 69-84) Los inhibidores de recaptación de noradrenalina o norepinefrina, como son la reboxetina, atomoxetina, desipramina y nortriptilina han proporcionado tratamientos eficaces contra trastornos depresivos, de déficit de atención y de hiperactividad (Scates y col , Ann Pharmacother (2000) 34, 1302-1312, Tatsumi y col , Eur J Pharmacol (1997) 340, 249-258)

Se ha reconocido que la ampliación de la neutrotransmisión de la serotonina y la norepinefrina es sinergética en la farmacoterapia de trastornos depresivos y ansiolíticos, en

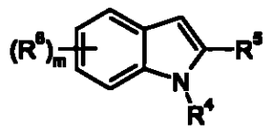
100

comparación con la ampliación únicamente de la neurotransmisión de la serotonina o de norepinefrina solas (Thase y col , Br J Psychiatry (2001) 178, 234, 241, Tran y col , J Clin Psychopharmacology (2003) 23, 78-86) Los inhibidores tanto de la serotonina y como de la norepinefrina, por ejemplo la duloxetina, milnacipran y venlafaxina, se hallan actualmente en desarrollo para el tratamiento de trastornos depresivos y ansiolíticos (Mallinckrodt y col , J Clin Psychiatry (2003) 5(1) 19-28, Bymaster y col , Expert Opin Investig Drugs (2003) 12(4) 531-543) Los inhibidores duales de recaptación de la serotonina y de la norepinefrina ofrecen además un potencial tratamiento de la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a los fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, conducta obsesiva-compulsiva, trastornos de déficit de atención, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo la obesidad, anorexia, bulimia y "comilonas excesivas" ("binge-eating"), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de la apoplejía, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias Los inhibidores duales de recaptación de la serotonina y la norepinefrina ofrecen además tratamientos potenciales de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, del dolor y de la inflamación

Existe, por consiguiente, demanda de compuestos que sean eficaces como inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación de norepinefrina y/o inhibidores de recaptación dual de serotonina y norepinefrina, así como de métodos de obtención y de utilización de tales compuestos en el tratamiento de trastornos depresivos, ansiolíticos, genitourinarios y diversos La presente invención satisface esta demanda

Los métodos de obtención de los compuestos de la invención consisten, en ciertas formas de ejecución, en

hacer reaccionar un indol **a**

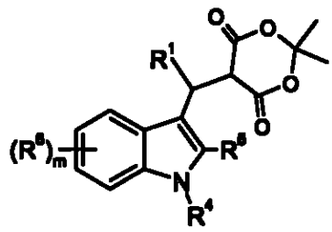


con un aldehído **b**



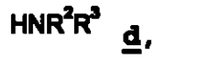
b,

en presencia de la 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, para obtener un compuesto **c**



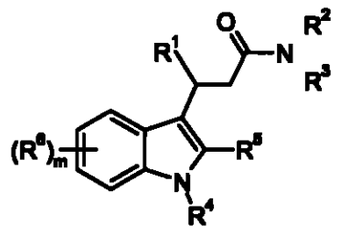
c,

hacer reaccionar el compuesto **c** con una amina **d**



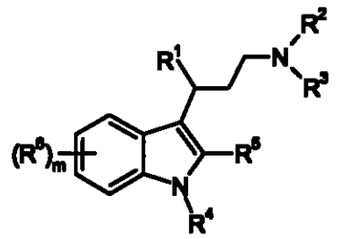
d,

para obtener un compuesto de la fórmula **e**



e, y

reducir el compuesto e para obtener un compuesto de la fórmula VI

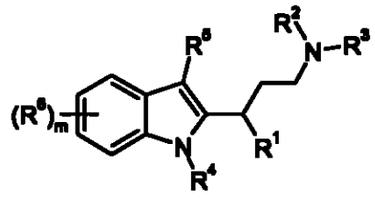


VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En otras formas de ejecución, los métodos en cuestión consisten en

calentar un compuesto de la fórmula VI en la que R^5 es hidrógeno, en presencia de ácido polifosfórico, para obtener un compuesto de la fórmula V

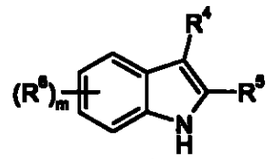


V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

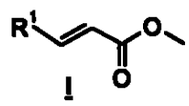
En otras formas de ejecución adicionales, los métodos en cuestión consisten en

hacer reaccionar un indol k



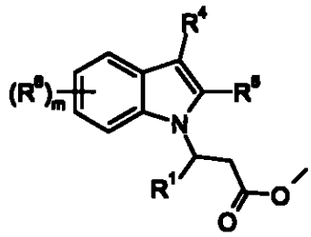
k ,

con un éster acrílico l



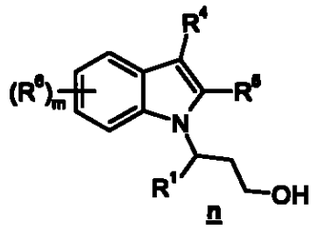
l ,

para obtener un éster indol-propiónico m



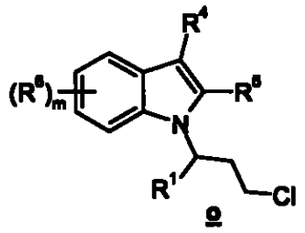
,

reducir el éster indol-propiónico m, para obtener un indol-propanol n



n ,

tratar el indol-propanol n con cloruro de metanosulfonilo y después con cloruro de litio, para obtener un cloruro de indol-propilo o



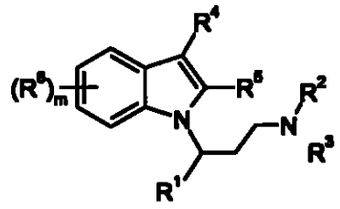
o , y

hacer reaccionar el cloruro de indol-propilo **e** con una amina **d**

HNR^2R^3

d

en presencia de yoduro sódico, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV,

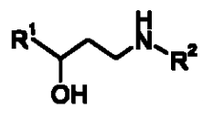


IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

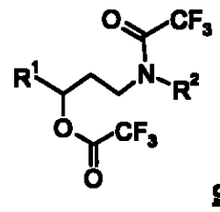
En otras formas de ejecución adicionales, los métodos pueden consistir en

hace reaccionar un compuesto aminopropilo **f**



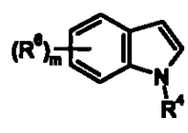
f;

con anhídrido trifluoracético para obtener un compuesto trifluoracetato **g**



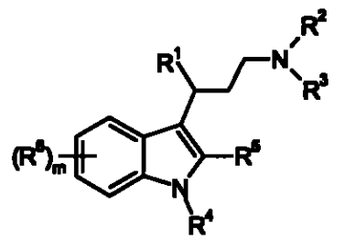
g,

hacer reaccionar el compuesto trifluoracetato **g** con un compuesto indol **h**



h, y

tratar el compuesto resultante con una base, obteniéndose un compuesto de la fórmula VI,



VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

A menos que se diga lo contrario, los términos siguientes que se emplean en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados siguientes Cabe reseñar que tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario

"Agonista" significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor

"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, y que consta de uno a doce átomos de carbono "Alquilo inferior" significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C_1-C_6 Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo

106

y similares "Alquilo ramificado" significa isopropilo, isobutilo, tert-butilo

"Alquileno" significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de tres a seis átomos de carbono, p ej , metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares

"Alcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un reto alquilo, ya definido antes Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, isopropoxi y similares

"Alcoxialquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno y R" es alcoxi, definidos en esta descripción Los ejemplos de restos alcoxialquilo incluyen a título ilustrativo el 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo

"Alquilcarbonilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo, ya definido

"Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es $-SO_2-$ y R" es alquilo, ya definido

"Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de la fórmula $R^a-SO_2-R^b-$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno, ya definido Los ejemplos de restos alquilsulfonilalquilo incluyen a título ilustrativo el 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares

"Antagonista" significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor

"Arilo" significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico El resto arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos

"Ariloxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto arilo, ya definido antes

"Arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un resto alquileno y R^b es un resto arilo, ya definidos antes, p ej , fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo

"Aralcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto aralquilo ya definido antes

"Cianoalquilo" denota un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno ya definido y R" es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que contiene anillos mono- o bicíclicos Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente con independencia de su aparición es hidroxi, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno y R" es cicloalquilo ya definidos antes

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, incluido un alquilo C_4-C_7 ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino Los ejemplos representativos incluyen, pero no se

limitan a 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares

"Heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo será en un anillo aromático El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos

42

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo

"Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o diferentes Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p ej $-CF_3$) y similares

"Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo ya definido antes Los ejemplos de restos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a trifluormetoxi, difluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi y similares

"Hidroxialquilo" denota un subgrupo de heteroalquilo y significa en particular un resto alquilo ya definido antes que está sustituido por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxi, con la condición de que el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxi Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo

"Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileno

"Heteroarılalquılo" y "heteroaralquilo", que pueden utilizarse ındistintamente, sıgnıfıcan un resto -RaRb en el que Ra es un grupo alquıleno y Rb es un grupo heteroarılo ya defınıdos antes

"Heterocıclılo" sıgnifıca un resto saturado monovalente, que contiene de uno a tres anıllos y que ıncorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nıtrógeno, oxígeno y azufre) El anıllo heterocíclıco puede estar opcıonalmente sustituıdo del modo defınıdo en esta descripción Los ejemplos de restos heterocíclıco ıncluyen, pero no se lımıtan a pıperıdınılo opcıonalmente sustituido, pıperazınılo, homopıperazınılo, azepınılo, pirrolidinilo, pırazolıdınılo, ımıdazolınılo, ımıdazolidinılo, pirıdinilo, pırıdazınılo, pırımıdınılo, oxazolıdınılo, ısoxazolidinılo, morfolınılo, tıazolıdınılo, ısotiazolıdinılo, quınuclıdınılo, quinolınılo, ısoquınolınılo, bencımıdazolılo, tıadıazolılıdınilo, benzotiazolıdınilo, benzoazolılıdınılo, dıhıdrofurılo, tetrahıdrofurılo, dıhıdropiranılo, tetrahıdropıranılo, tiamorfolınilo, sulfóxıdo de tiamorfolinilo, tiamorfolınılsulfona, dıhıdroquınolınılo, dıhıdrısoquınolınılo, tetrahidroquınolınılo, tetrahıdrısoquınolınılo y sımılares

"Opcıonalmente sustituido", utılızado en asocıación con "arılo", fenılo", "heteroarılo" (ıncluıdos el ındolilo, por ejemplo el ındol-1-ılo, ındol-2-ılo e ındol-3-ılo, el 2,3-dıhıdroındolılo, por ejemplo el 2,3-dıhıdroındol-1-ılo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroındol-3-ılo, el ındazolılo, por ejemplo el indazol-1-ilo, ındazol-2-ılo e ındazol-3-ılo, el bencimidazolılo, por ejemplo el bencimidazol-1-ılo y ben-

cimidazol-2-ilo, el benzofuranilo, por ejemplo el benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, el benzotiofenilo, por ejemplo el benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) o "heterociclilo", significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo o heterocíclico que está opcionalmente sustituido con independencia de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, y $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h cada uno con independencia de los demás es hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi

"Grupo saliente" significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a

halógeno, alcano- o arilenosulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana Las interacciones incluyen, pero no se limitan a agonista, antagonista y similares, ya definidos antes

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir, pero no de forma obligada y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no

"Enfermedad" y "estado patológico" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe en relación con el mismo, incluidos por ejemplo, el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares A menos que se indique lo contrario, los disolventes que se utilizan en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido

biológico ni en ningún otro sentido, incluyendo además que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido recién definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original Tales sales incluyen

las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, o

las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p ej , un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio, o se coordina con una base orgánica o inorgánica Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina,

trietanolamina, trometamina y similares Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio

Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas) definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido

El término "profármaco" (prodrug) indica cualquier compuesto que "in vivo" libera el fármaco activo original, ajustado a la fórmula I, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen modificando uno o varios grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula I de tal manera que la o las modificaciones pueden eliminarse "in vivo" para liberar de nuevo el compuesto original Los profármacos incluyen compuestos de la fórmula I en la que un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo de un compuesto de la fórmula I está unido a cualquier grupo que pueda eliminarse "in vivo" para regenerar el grupo hidroxilo, amino y sulfhidrilo libre, respectivamente Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (p ej ,

los derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p ej , N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi de compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p ej N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol-ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído de los compuestos de la fórmula I y similares, véase Bundegaard, H "Design of Prodrugs" p 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985) y similares

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de tal manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio no protegido, en el significado asociado convencionalmente con este término en la química sintética Ciertos procesos de esta invención recurren a grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o de oxígeno que están presentes en los reactivos Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan indistintamente en esta descripción y denotan aquellos grupos orgánicos con los que se pretende proteger al átomo de nitrógeno de reacciones molestas durante los procedimientos de síntesis Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares Los expertos en la materia sabrán elegir un grupo tal que sea fácil de eliminar poste-

riormente y que sea capaz de resistir las condiciones de las reacciones inmediatas

"Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente Algunos compuestos tienen tendencia a ocluir una cantidad molar fija de moléculas de disolventes en su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato Si el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato Los hidratos se forman por combinación de una o varias moléculas de agua con una de las sustancias que retienen el agua dentro de su estado molecular en forma de H_2O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, los humanos, los primates no humanos, por ejemplo los chimpancés y otras especies de monos y simios, los animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos, los animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos, los animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo las ratas, ratones y cobayas, y similares Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a aves y similares El término "sujeto" no indica una edad o un sexo determinados

"Estados patológicos" asociados con la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina incluyen los trastornos

depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos por déficit de atención, tales como el ADHD, la conductiva obsesiva-compulsiva, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos de ingestión de comida, tales como la obesidad, anorexia, bulimia y comilonas ("binge-eating"), el estrés, la hiperglucemia, hiperlipidemia, la diabetes no dependiente de insulina, trastornos manifestados en ataques o convulsiones, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de una apoplejía, traumatismo craneal, isquemia cerebral, lesión craneal, hemorragias, trastornos y estados patológicos del tracto urinario

"Depresión" en el sentido de esta invención incluye, pero no se limita a la depresión mayor, la depresión de larga duración, la distimia, los estados mentales de humor depresivo, caracterizados por sentimientos de tristeza, desesperación, desánimo, "blues" (tristeza), melancolía, sentimientos de baja autoestima, traición y autorreproche, retraimiento de los contactos interpersonales y síntomas somáticos tales como los trastornos de comida y de sueño

"Ansiedad" tal como se utiliza en esta descripción, incluye pero no se limita a estados emocionales molestos o indeseables, asociados a respuestas psicofisiológicas de anticipación de un peligro o un daño irreal, imaginario o exagerado y los fenómenos físicos concomitantes, por ejemplo un aumento del número de pulsaciones cardíacas, alteración

del ritmo respiratorio, sudoración, temblor, debilidad y fatiga, sentimientos de peligro inminente, impotencia, aprensión y tensión

"Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" que se utiliza indistintamente como "síntomas del tracto urinario" significa los cambios patológicos del tracto urinario Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga y similares

Los "estados patológicos asociados con el tracto urinario" o "estados patológicos del tracto urinario" o "uropatía" que se utilizan indistintamente con los "síntomas del tracto urinario" significan las alteraciones patológicas del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su inervación que provoca trastornos urinarios de almacenaje o vaciado Los síntomas del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida e hipersensibilidad pélvica

"Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye, pero no se limita a los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, alteración de la

capacidad de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares

"Obstrucción de la salida" incluye, pero no se limita a hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estrictura (estrechez) uretral, tumores, chorro débil, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares

"Insuficiencia de la salida" incluye, pero no se limita a hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del uréter, incontinencia mixta, incontinencia por estrés y similares

"Hipersensibilidad pélvica" incluye, pero no se limita a dolor pelviano, cistitis intersticial (célula), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquidalgia, vejiga hiperactiva y similares

"Dolor" significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, embarazo o agonía, resultante de la estimulación de terminales nerviosos especializados Existen muchos tipos de dolor, incluidos, pero sin limitarse a ellos dolor por descarga eléctrica, dolores fantasma, dolores por disparo, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de complejo regional, neuralgia, neuropatía y similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28ª edición, W B Saunders Company, Philadelphia, PA) El objetivo de tratamiento del dolor consiste en reducir la gravedad del dolor percibido por un sujeto sometido a tratamiento

"Dolor neuropático" significa el dolor resultante de los trastornos funcionales y/o alteraciones patológicas así como de las lesiones no inflamatorias del sistema nervioso periférico Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor constrictivo (de opresión) y similares

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para que tal tratamiento del estado patológico produzca efecto La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, el estado patológico a tratar, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del facultativo médico o veterinario que atiende al paciente y otros factores

Los términos "ya definido anteriormente" y "definido en esta descripción" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera

"Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye

(i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del estado patológico en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico,

pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado

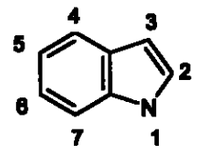
(ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

(iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" referidos a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado Se observará que la reacción que permite obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser el resultado directo de la combinación de dos reactivos, que se cargan inicialmente, es decir, puede haber uno o varios productos intermedios obtenidos en la que, en último término, conducen a la formación del producto indicado y/o deseado

En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v 4 0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC Las estructuras químicas que se presentan se preparan con el programa ISIS® versión 2 2 Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras mencionadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno Por conveniencia, la numeración de la IUPAC de las posiciones del

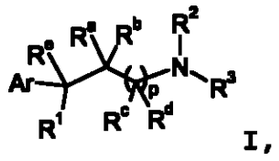
indol representativo y de compuestos afines descritos en esta memoria se ajusta a la fórmula siguiente



Siempre que en una estructura química exista un carbono quiral, se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados con este carbono quiral están comprendido en dicha estructura

Todas las patentes y publicaciones identificadas en esta descripción se incorporan a la misma como referencias en su totalidad

Tal como se mencionado con anterioridad, la invención proporciona compuestos de la fórmula I



I,

o una farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo,

cicloalquilmetilo, o

alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxialquilo,

alcoxialquilo,

bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es

hidrógeno, o

alquilo,

R^b es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxi,

alcoxi, o

hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es

hidrógeno, o

alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a

seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y además con la condición de que cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno

Se da por supuesto que el alcance de esta invención abarca no solo los diversos isómeros que puedan existir sino también las diversas mezclas de isómeros que se puedan formar Además, el alcance de la presente invención abarca también los solvatos y sales de los compuestos de la fórmula I

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, R^e es hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, con preferencia fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido En tales formas de ejecución, R^1 puede ser piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo o quinolinilo, cada uno de ellos

opcı nalmente sustıtuıdo Con preferencıa, cuando R^1 es heteroarilo opcıonalmente sustıtuido, R^1 es pırıdınılo, pırımıdınılo, pırazınilo o pırıdazınılo, cada uno de ellos opcıonalmente sustıtuido Con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinılo opcıonalmente sustıtuido, por ejemplo pırıdın-2-ilo opcionalmente sustıtuıdo, pırıdın-3-ılo opcıonalmente sustıtuido o pırıdın-4-ılo opcıonalmente sustıtuıdo y más específıcamente pırıdın-2-ılo opcıonalmente sustıtuıdo o pırıdın-3-ılo opcionalmente sustıtuıdo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es fenilo opcıonalmente sustıtuıdo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es piridinilo opcıonalmente sustıtuıdo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es arılalquılo, con preferencia bencılo opcıonalmente sustıtuıdo o feniletilo opcıonalmente sustıtuıdo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es heteroarılalquılo, con preferencıa pırıdınılmetılo opcionalmente sustıtuıdo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es cıcloalquilo, con preferencıa cıclohexılo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es alquilo ramıfıcado, por ejemplo ısobutilo o ısopropılo

En cıertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es fenılo, 3,4-metılenodıoxi-fenilo, 4-metoxı-fenılo, 3-metoxı-fenilo, 2-metoxı-fenılo, 4-fluor-fenılo, 3-fluor-fenılo, 2-fluor-fenılo, 4-cloro-fenılo, 3-cloro-fenılo, 2-cloro-fenılo, naftılen-1-ılo, naftılen-2-ílo, tıen-2-ılo, tıen-3-ilo, pırı-

din-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, naftilen-1-ilo o naftilen-2-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo o 2-cloro-fenilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ar es indolilo, indazolilo, 2,3-dihidroindolilo, bencimidazolilo o benzofuranilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido En

tales formas de ejecución, Ar es con preferencia indolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indol-1-ilo opcionalmente sustituido o indol-3-ilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indazolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indazol-1-ilo opcionalmente sustituido o indazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En muchas formas de ejecución de la fórmula I, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 2 y R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido, R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1, R^a, R^b y R^c son hidrógeno y R^d es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido, R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1, R^a, R^c y R^d son hidrógeno y R^b es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolil opcionalmente sustituido, R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1, R^a, R^c y R^d son hidrógeno y R^b es hidroxi. En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido, R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 2, R^a, R^c y R^d son hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^b junto con R^3 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de seis eslabones. En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido y R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 2, R^a, R^c y R^d son hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^b junto con R^3 y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cuatro eslabones. En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido y R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1, R^a, R^b y R^c son hidrógeno, R^2 es hidrógeno y R^3 y R^d junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco eslabones, con preferencia un anillo imidazolinilo. En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido y R^1 puede ser fenilo opcionalmente sustituid

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, p es 1 y R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^e es alquilo, con preferencia metilo. En tales formas de ejecución, Ar puede ser indolilo opcionalmente sustituido, R^1 puede ser fenilo

opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I p es 1, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son hidrógeno, Ar es indolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-1-ilo Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I p es 1, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son hidrógeno, Ar es indolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi,

cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquil o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-1-ilo Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-3-ilo En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo

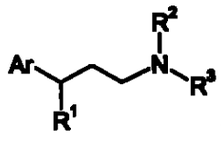
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I p es 1, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son hidrógeno, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitr , hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, bencil xi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y

cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-1-ilo Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-2-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I p es 1, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son hidrógeno, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-1-ilo Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-2-ilo En

tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I en la que p es 1 y R^a, R^b, R^c, R^d y R^e son hidrógeno, los compuestos en cuestión puede representarse mediante la fórmula II



II,

en la que

R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y

Ar y R^1 tienen los significados definidos en esta descripción,

con la condición de que cuando Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y además con la condición de que cuando Ar es indol-3-ilo y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, con preferencia fenilo opcionalmente sustituido o naftilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido En tales formas de ejecución, R^1 puede ser piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo o quinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con

preferencia, cuando R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, R^1 es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinilo o pirimidinilo Todavía con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinilo opcionalmente sustituido, por ejemplo piridin-2-ilo opcionalmente sustituido, piridin-3-ilo opcionalmente sustituido o piridin-4-ilo opcionalmente sustituido y más específicamente piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es arilalquilo, con preferencia bencilo opcionalmente sustituido o feniletilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es heteroarilalquilo, con preferencia piridinilmetilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es cicloalquilo, con preferencia ciclohexilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es alquilo ramificado, por ejemplo isobutilo o isopropilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es piridinilmetilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es cicloalquilmetilo, con preferencia ciclohexilmetilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, naftilen-1-ilo o naftilen-2-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo o 2-cloro-fenilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, R^1 es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indolilo, indazolilo, 2,3-dihidroindolilo, bencimidazolilo o benzofuranilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido En

tales formas de ejecución, Ar es con preferencia indolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indol-1-ilo opcionalmente sustituido o indol-3-ilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indazolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indazol-1-ilo opcionalmente sustituido o indazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indolilo opcionalmente sustituido o indazolilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indol-1-ilo opcionalmente sustituido o indol-3-ilo opcionalmente sustituido Cuando Ar es indazolilo opcionalmente sustituido, Ar es con mayor preferencia indazol-1-ilo opcionalmente sustituido o indazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indolilo opcionalmente sustituido elegido entre indol-1-ilo opcionalmente sustituido, indol-2-ilo opcionalmente sustituido o indol-3-ilo opcionalmente sustituido Con mayor preferencia, en tales formas de ejecución, Ar es indol-1-ilo opcionalmente sustituido o indol-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido elegido entre indazol-1-ilo opcionalmente sustituido, indazol-2-ilo opcionalmente sustituido o indazol-3-ilo opcionalmente sustituido Con mayor preferencia, en tales formas de ejecución, Ar es

indazol-1-ilo opcionalmente sustituido o indazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es 2,3-dihidroindolilo opcionalmente sustituido, con preferencia 2,3-dihidroindol-1-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es bencimidazolilo opcionalmente sustituido, con preferencia bencimidazol-1-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es benzofuranilo opcionalmente sustituido, con preferencia benzofuran-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es benzotienilo opcionalmente sustituido, con preferencia benzotiofen-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-$

$C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres o cuatro veces por flúor, cloro, bromo, metoxi, ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo, benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-ilmetanona, piridin-3-ilo y 1-metil-pirazol-4-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f,

R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por flúor, cloro, bromo, metoxi, ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo, benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-il-metanona, piridin-3-ilo o 1-metil-pirazol-4-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indazol-1-ilo, o indazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, Ar es indazol-1-ilo, o indazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por flúor, cloro, bromo, metoxi, ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo, benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-ilmetanona, piridin-3-ilo o 1-metil-pirazol-4-ilo

En muchas formas de ejecución de la fórmula II Ar es indolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-1-

ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-3-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En muchas formas de ejecución de la fórmula II Ar es indolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-1-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indol-3-ilo, que puede estar

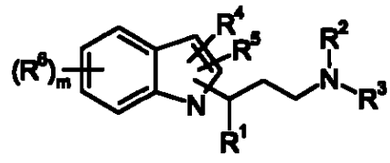
sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II Ar es indazolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-1-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-2-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es

cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II Ar es indazolilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolino-carbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno mientras que el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-1-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Como alternativa, en tales formas de ejecución, Ar puede ser indazol-2-ilo, que puede estar sustituido una vez en la posición 4 ó 7 por halógeno o alcoxi Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En los compuestos de la fórmula II en la que Ar es indolilo opcionalmente sustituido, los compuestos en cuestión pueden representarse mediante la fórmula III



III,

en la que

m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi o alcoxi,

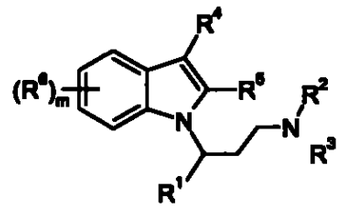
cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con

146

independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

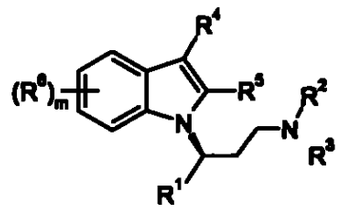
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indol-1-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula IV



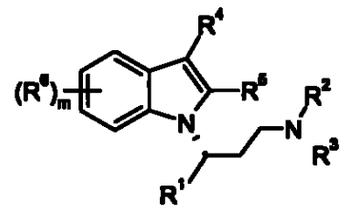
IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En ciertas formas de ejecución de la fórmula IV, los compuestos en cuestión pueden ser más específicamente de la fórmula IVa o IVb



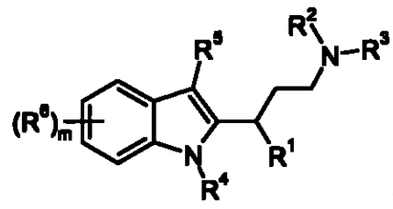
IVa,



IVb,

en las que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción Tales compuestos son con preferencia de fórmula la IVa

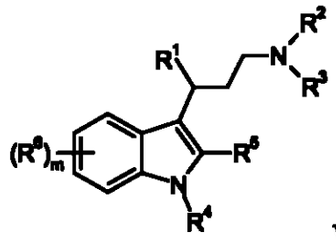
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula V



V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula V, R^4 es con preferencia hidrógeno

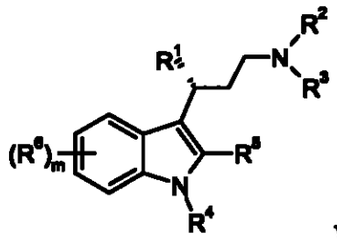
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indol-3-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula VI



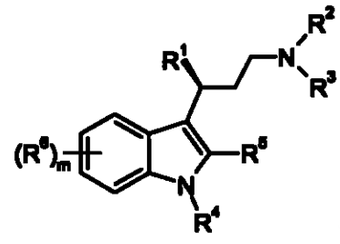
VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula VI, R^4 es con preferencia hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, los compuestos en cuestión pueden ser más específicamente de la fórmula VIa o VIb



VIa,



VIb,

en las que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción Con preferencia, tales

compuestos son de la fórmula VIa En las formas de ejecución de la fórmula VIa y VIb, R^4 es con preferencia hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, con preferencia fenilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido En tales formas de ejecución, R^1 puede ser piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo o quinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con preferencia, cuando R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, R^1 es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinilo o pirimidinilo Todavía con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinilo opcionalmente sustituido, por ejemplo piridin-2-ilo opcionalmente sustituido, piridin-3-ilo opcionalmente sustituido o piridin-4-ilo opcionalmente sustituido y más específicamente piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, IVa, IVb, V, VI, VIa o VIb, R^1 es arilalquilo, con preferencia bencilo opcionalmente sustituido o feniletilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, IVa, IVb, V, VI, VIa o VIb, R^1 es heteroarilalquilo, con preferencia piridinilmetilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R1 es cicloalquilo, con preferencia ciclohexilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es alquilo ramificado, por ejemplo isobutilo, tert-butilo o isopropilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es piridinilmetilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es cicloalquilmetilo, con preferencia ciclohexilmetilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-

metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, naftilen-1-ilo o naftilen-2-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo o 2-cloro-fenilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^1 es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, cada R^6 es con independencia de su aparición flúor, cloro, bromo, metoxi, difluormetoxi, ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo,

benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-ilmetanona, piridin-3-ilo o 1-metil-pirazol-4-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 es con independencia de su aparición cloro, metoxi, isopropoxi, ciano o ciclopropilmetoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 1 y R^6 ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 1 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi y ocupa la posición 4 ó del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 2 y R^6 ocupa las posiciones 4 y 7 del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 2 y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, ciano o alcoxi y ocupa las posiciones 4 y 7 del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, R^4 y R^5 son hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es alquilo, ciano, halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo y R^4 y R^5 son hidrógeno En tales formas de ejecución, fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxi-alquilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, ciano o alcoxi En tales formas de ejecución,

fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En formas de ejecución específicas, m es 1 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo y R^4 y R^5 son hidrógeno En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas III, IV, V, VI, VIa o VIb, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, ciano o alcoxi En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En formas de ejecución específicas, m es 1 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, m es 1, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIa, m es 1, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno o alcoxi que ocupa la posición 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno

preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, m es 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, ciano o alcoxi que ocupa las posiciones 4 y 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIa, m es 1, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, m es 1, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIa, m es 1, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3

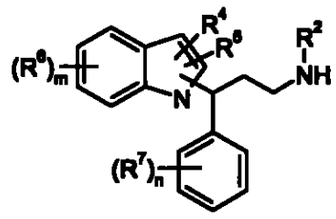
es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno o alcoxi que ocupa la posición 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VI, m es 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y cada R^6 es con independencia de su aparición halógeno, ciano o alcoxi que ocupa las posiciones 4 y 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIa, m es 1, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En las formas de ejecución de la invención en la que Ar es indolilo opcionalmente sustituido, R^1 es fenilo

opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno, los compuestos en cuestión puede representarse mediante la fórmula VII



VII,

en la que

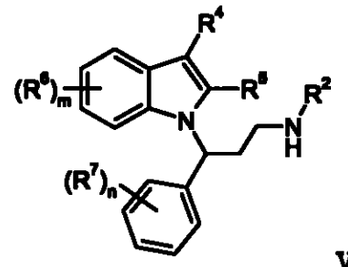
n es de 0 a 4,

R^2 es alquilo, con preferencia metilo,

cada R^7 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, o dos de R^7 pueden formar un resto alquilenodioxi, y

m, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

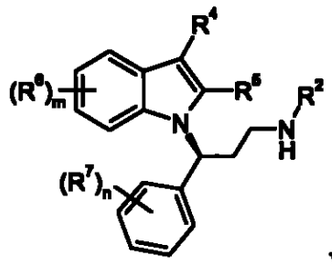
En ciertas formas de ejecución de la fórmula VII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula VIII



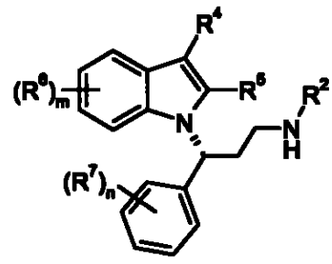
VIII,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VIII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula VIIIa o la fórmula VIIIb



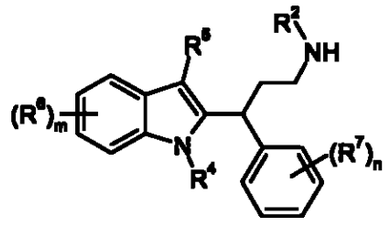
VIIIa,



VIIIb,

en las que m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción Con preferencia, tales compuestos son de la fórmula VIIIa

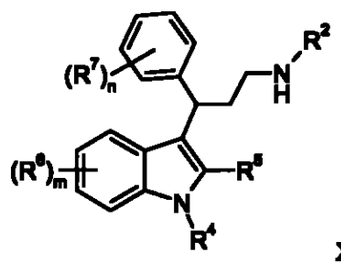
En ciertas formas de ejecución de la fórmula VII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula IX



IX,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula IX, R^4 es con preferencia hidrógeno

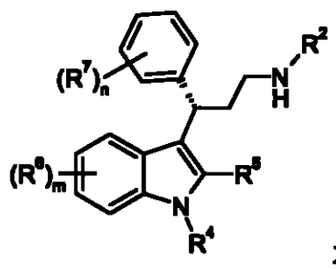
En ciertas formas de ejecución de la fórmula VII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula X



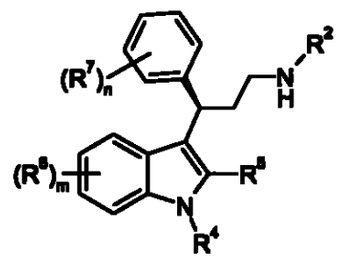
X,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula X, R^4 es con preferencia hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de la fórmula X, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula Xa o la fórmula Xb



Xa,



Xb,

en las que m, n, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción Con preferencia, en tales formas de ejecución, los compuestos son de la fórmula Xa En las formas de ejecución de la fórmula Xa y Xb, R^4 es con preferencia hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^4, R^5 y R^6 con independencia entre sí son flúor, cloro, bromo, metoxi, difluormetoxi, ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo,

benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-ilmetanona, piridin-3-ilo o 1-metil-pirazol-4-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 es con independencia de su aparición cloro, metoxi, isopropoxi, ciano o ciclopropilmetoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^4 y R^5 son hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, uno de R^4 y R^5 es hidrógeno y el otro es alquilo, ciano, halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo y R^4 y R^5 son hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno, m es 0, 1 ó 2 y n es 0, 1 ó 2

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno, m es 0, 1 ó 2, n es 0 o 2 y R^6 es halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 y R^5 son hidrógeno, m es 0, 1 ó 2, n es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

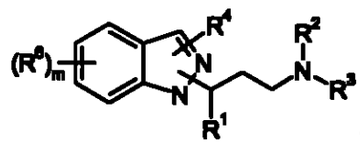
En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 1, n es 0, 1 ó 2 y R^6 es cloro o metoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 1, n es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas X, Xa o Xb, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 2, n es 0, 1 ó 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es

halógeno, ciano o alcoxi que ocupa las posiciones 4 y 7 del sistema de anillo del indol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

En los compuestos de la fórmula II en los que Ar es indazolilo opcionalmente sustituido, los compuestos en cuestión puede representarse mediante la fórmula XI



XI,

en la que

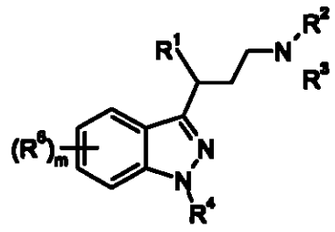
m es de 0 a 4,

R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquil , alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$,

$-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

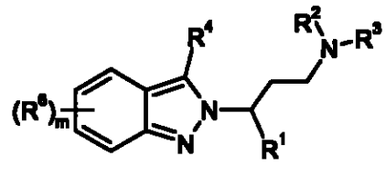
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indazol-1-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XII



XII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula XII, R^4 es con preferencia hidrógeno

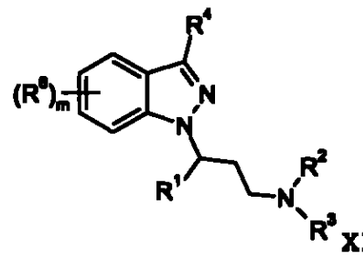
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indazol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XIII



XIII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es indazol-3-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XIV



en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, uno de R^2 y R^3 es hidrógen y el otro es alquilo, con preferencia metilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es arilo opcionalmente sustituido, con preferencia fenilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido En tales formas de ejecución, R^1 puede ser piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo o quinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con preferencia, cuando R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, R^1 es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido Con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinilo o pirimidinilo Todavía con mayor preferencia, R^1 puede ser piridinil opcionalmente sustituido, por ejemplo piridin-2-ilo opcional-

mente sustituido, piridin-3-ilo opcionalmente sustituido o piridin-4-ilo opcionalmente sustituido y más específicamente piridin-2-ilo opcionalmente sustituido o piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es arilalquilo, con preferencia bencilo opcionalmente sustituido o feniletilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es heteroarilalquilo, con preferencia piridinilmetilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es cicloalquilo, con preferencia ciclohexilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es alquilo ramificado, por ejemplo isobutilo, tert-butilo o isopropilo

En ciertas formas de ejecución de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es piridinilmetilo opcionalmente sustituido

166

En ciertas formas de ejecución de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^1 es cicloalquilmetilo, con preferencia ciclohexilmetilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula XI, XII, XIII o XIV, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, naftilen-1-ilo, o naftilen-2-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula XI, XII, XIII o XIV, R^1 es fenilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 2-fluor-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo o 2-cloro-fenilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula XI, XII, XIII o XIV, R^1 es tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de la fórmula XI, XII, XIII o XIV, R^1 es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 6-fluor-2-metil-piridin-3-ilo, 2-cloro-5-fluor-piridin-3-ilo, 5-cloro-4-metoxi-piridin-3-ilo o 4-metoxi-piridin-3-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, cada R^6 con independencia de su aparición es flúor, cloro, bromo, metoxi, difluormetoxi,

ciano, etoxi, isopropoxi, dimetilamino-oxo-acetamida, carboxilato de metilo, amida de ácido carboxílico, metilamida de ácido carboxílico, dimetilamida de ácido carboxílico, acetamida, metanosulfonamido, metanosulfonilo, benciloxi, trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretoxi, tien-2-ilo, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, morfolin-4-ilmetanona, piridin-3-ilo o 1-metil-pirazol-4-ilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 1 y R^6 ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 1 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 2 y R^6 ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, ciano o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^4 es hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, R^4 es alquilo, ciano, halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo y R^4 es hidrógeno En tales formas de ejecución, fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 es hidrógeno y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, ciano o alcoxi En tales formas de ejecución, fenilo opcionalmente sustituido puede ser fenilo opcionalmente sustituido una,

dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En formas de ejecución específicas, m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi

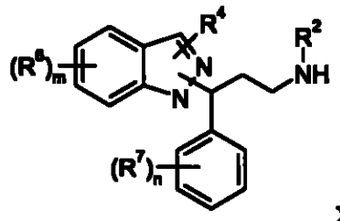
En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido y uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo y R^4 es hidrógeno En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XI, XII, XIII o XIV, m es 0, 1 ó 2, R^1 es piridinilo

opcionalmente sustituido, uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, con preferencia metilo, R^4 es hidrógeno y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, ciano o alcoxi En tales formas de ejecución, piridinilo opcionalmente sustituido puede ser piridinilo opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo En formas de ejecución específicas, m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol Un halógeno preferido en tales formas de ejecución es cloro y un alcoxi preferido en tales formas de ejecución es metoxi En tales formas de ejecución, R^1 es con preferencia piridin-3-ilo opcionalmente sustituido

En las formas de ejecución de la invención en la que Ar es indazolilo opcionalmente sustituido, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido y R^3 es hidrógeno, los compuestos en cuestión puede representarse mediante la fórmula XV



XV,

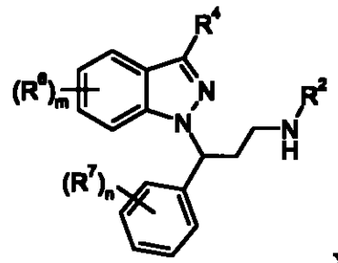
en la que

n es de 0 a 4,

cada R^7 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o hidroxialquilo, o dos de R^7 pueden formar un resto alquilenodioxi, y

m, R^2, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

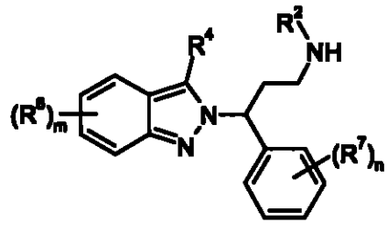
En ciertas formas de ejecución de la fórmula XV, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula XVI



XVI,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción

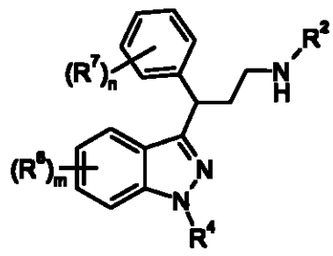
En ciertas formas de ejecución de la fórmula VII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula XVII



XVII,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción

En ciertas formas de ejecución de la fórmula VII, los compuestos de la invención pueden representarse más específicamente mediante la fórmula XVIII



XVIII,

en la que m, n, R^1, R^2, R^4, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula XVIII, R^4 es con preferencia hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, m es 0, 1 ó 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, m es 1 y R^6 es halógeno, ciano o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^4 es hidrógeno

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^4 es alquilo, ciano, halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^2 es metilo

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas VII, VIII, IX, X, Xa o Xb, R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno

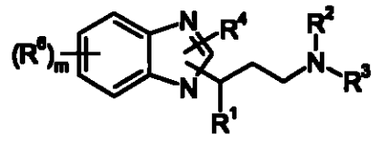
En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 0, 1 ó 2 y n es 0, 1 ó 2

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 0, 1 ó 2, n es 0 o 2 y R^6 es halógeno o alcoxi

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 0, 1 ó 2, n es 0, 1 ó 2 y cada R^6 con independencia de su aparición es halógeno o alcoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En ciertas formas de ejecución de una cualquiera de las fórmulas XV, XVI, XVII o XVIII, R^2 es metilo, R^4 es hidrógeno, m es 1, n es 0, 1 ó 2 y R^6 es cloro o metoxi que ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indazol

En los compuestos de la fórmula II en la que Ar es bencimidazolilo opcionalmente sustituido, los compuest s en cuestión pueden representarse mediante la fórmula XIX



XIX,

en la que

m es de 0 a 4,

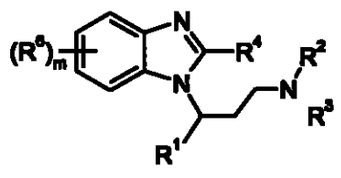
R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$,

$-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

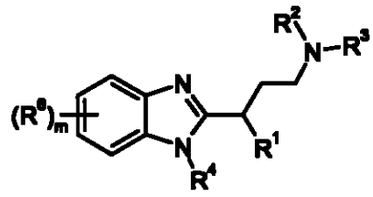
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es bencimidazol-1-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XX



XX,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

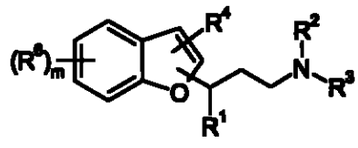
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es bencimidazol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXI



XXI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción En las formas de ejecución de la fórmula XXI, R^4 es con preferencia hidrógeno

En los compuestos de la fórmula II en la que Ar es benzofuranilo opcionalmente sustituido, los compuestos en cuestión pueden representarse mediante la fórmula XXII



XXII,

en la que

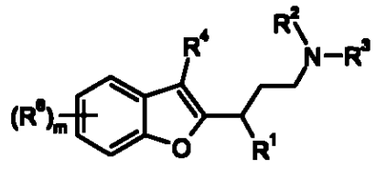
m es de 0 a 4,

R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-$

SO_2-R^g, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzofuranilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXIII

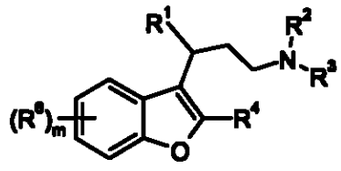


XXIII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzofuranilo opcionalmente sustituido, los compuestos

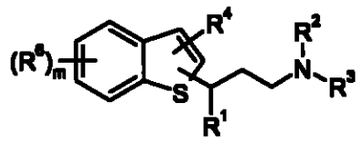
de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXIV



XXIV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En los compuestos de la fórmula II en la que Ar es benzotienilo opcionalmente sustituido, los compuestos en cuestión pueden representarse mediante la fórmula XXV



XXV,

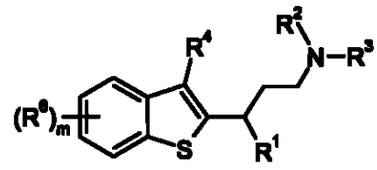
en la que

m es de 0 a 4,

R^4 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

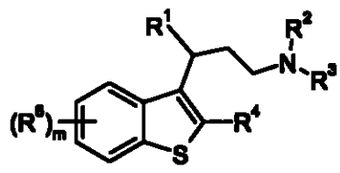
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzotienilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXVI



XXVI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

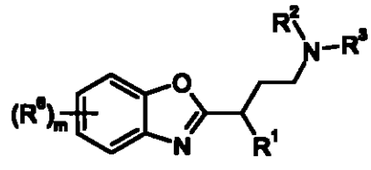
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzotienilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXVII



XXVII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

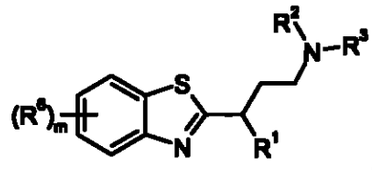
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXVIII



XXVIII,

en la que m, R^1, R^2, R^3 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

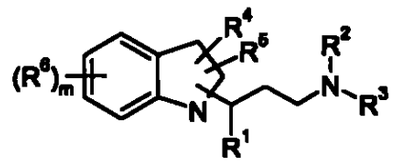
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXIX



XXIX,

en la que m, R^1, R^2, R^3 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En los compuestos de la fórmula II en la que Ar es 2,3-dihidroindolilo opcionalmente sustituido, los compuestos en cuestión pueden representarse mediante la fórmula XXX



XXX,

en la que

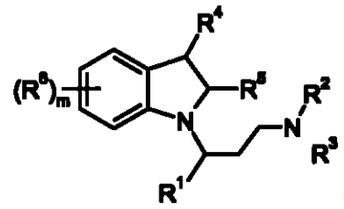
m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en esta descripción

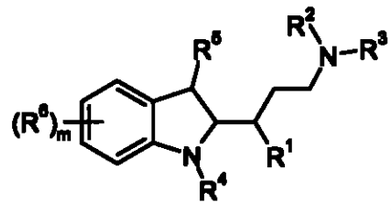
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es 2,3-dihidroindol-1-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXXI



XXXI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

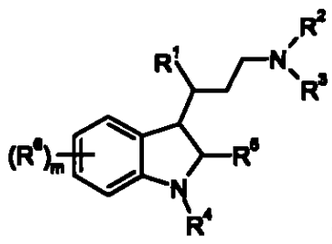
En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es 2,3-dihidroindol-2-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXXII



XXXII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

En las formas de ejecución de la fórmula II en la que Ar es 2,3-dihidroindol-3-ilo opcionalmente sustituido, los compuestos de la invención pueden ser más específicamente de la fórmula XXXIII



XXXIII,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

A menos que se indique lo contrario, cuando uno cualquiera de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g o R^h es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo es con preferencia alquilo inferior, es decir alquilo C_1-C_6 y con mayor preferencia alquilo C_1-C_4

Los compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención se recogen en la tabla 1

Tabla 1

nº	Nombre	Ejemplo	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
1	[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	295		
2	(3-indol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina	3	265	7,93	8,03
3	C-{1-[3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-4-fenil-piperidin-4-il}-metil-amina	1	424	6,26	6,12
4	[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1, 2	295	8,90	8,19

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
5	3-indol-1-il-3-fenil-propilamina	3	251	7,35	6,77
6	[3-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	344	8,53	8,02
7	4-bencil-1-[3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-piperidin-4-ol		426	5,83	5,93
8	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1, 2	300	9,28	8,00
9	1-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo	3	452	5,32	4,66
10	[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	300	8,53	7,87
11	3-[1-fenil-3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-1H-indol	1	396	5,46	5,76
12	[3-(4-etoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	309	8,32	7,83

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
13	1-{1-[3-(1H-ındol-3-il)-3-fenıl-propıl]-pıperıdin-4-il}-1,3-dıhidro-benzoımıdazol-2-ona	1	452	5,49	5,68
14	[3-(4-cloro-1H-ındol-3-il)-3-tıofen-3-il-propıl]-metıl-amına	1	306	8,62	7,83
15	{1-[3-(1H-indol-3-il)-3-fenıl-propıl]-pıperıdın-4-il}-fenil-metanol	1	426	6,04	5,64
16	[3-(4-cloro-1H-ındol-3-il)-3-tıofen-2-il-propil]-metil-amına	1	306	8,63	7,72
17	1-[3-(1H-indol-3-il)-3-fenıl-propil]-4-fenıl-pıperidin-4-ol	1	412	5,84	5,58
18	metıl-[3-(4-metıl-1H-ındol-3-il)-3-fenil-propıl]-amina	1	279	8,78	7,69
19	3-{3-[4-(2-metoxi-fenil)-pıperazın-1-il]-1-fenıl-propıl}-1H-ındol	1	427	5,13	5,20
20	3-(4-cloro-1H-ındol-3-il)-3-(4-metoxı-fenıl)-propıl]-metil-amına	1	330	8,60	7,52

nº	Nombre	Ejem-pl	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
21	[3-(4-fluor-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	283	8,33	7,43
22	[3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-il)-3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	323	7,99	7,30
23	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-(3-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	1	330	8,15	7,23
24	[3-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1, 2	300	8,45	7,16
25	[3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1, 2	265	8,18	7,11
26	metil-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-amina	1	279	7,64	7,11
27	[3-(2-fluor-fenil)-3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	283	7,90	6,98
28	[3-(2-cloro-fenil)-3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	300	8,27	6,96

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb M+H	hSERT pKi	hNET PKi
29	[3-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	300	8,79	6,89
30	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propil]-metil-amina	1	378	8,53	6,78
31	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-naftalen-2-il-propil]-metil-amina	1	350	7,85	6,64
32	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-(2-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	1	330	9,39	6,41
33	metil-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-amina	1	279	7,28	6,34
34	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-5-il)-propil]-metil-amina	1	358	8,58	6,24
35	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-naftalen-1-il-propil]-metil-amina	1	350	7,90	6,17
36	[3-(1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	4	265		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
37	[3-(1H-indol-2-il)-3-(2-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	4	295		
38	[3-(1H-indol-2-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	4	295		
39	N,N-dimetil-2-[1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida	3	364		
40	[3-(7-cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	3	299		
41	[3-(4-cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	3	299		
42	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-3-carboxilato de metilo	3	323		
43	[3-(5-cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	3	299		
44	metilamida del ácido 1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-3-carboxílico	3	321		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
45	[3-(6-cloro-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	3	299		
46	1-(3-metilamino-1-fenıl-propıl)-1H-ındol-3-carbonıtrılo	3	290		
47	metıl-[3-(3-metıl-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-amına	3	279		
48	[3-(4-cloro-fenil)-3-indol-1-ıl-propıl]-metıl-amina	3	299		
49	[3-(7-cloro-ındol-1-ıl)-3-(4-cloro-fenil)-propıl]-metıl-amina	3	333		
50	[3-(4-metoxi-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amina	3	295		
51	[3-(7-metoxı-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	3	295		
52	[3-(4-fluor-fenıl)-3-ındol-1-ıl-propıl]-metıl-amına	3	283		

nº	Nombre	Ejem-pl	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
53	[3-(4-cloro-indol-1-il)-3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amina	3	318		
54	3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propilamina	1	251		
55	[3-(6-etoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	295		
56	3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-carbonitrilo	2	290		
57	[3-(4-isopropoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	323		
58	[3-(4-benciloxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	371		
59	[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)-3-(2-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	1	330		
60	[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	295		
61	3-(7-cloro-1H-indol-3-il)-3-(3-metoxi-fenil)-propilamina	1	316		

nº	Nombre	Ejem-plo	p eb. M+H	hSERT pKi	hNET PKi
62	[3-(7-cloro-1H-ındol-3-ıl)-3-(4-metoxi-fenil)-propil]-metıl-amına	1	330		
63	(2-etılıdeno-hexa-3,5-dı-enıl)-[3-(1H-ındol-3-ıl)-3-fenıl-propıl]-amına	1	341		
64	[3-(1H-indol-3-ıl)-3-fe-nıl-propıl]-ısopropıl-amına	1	293		
65	etıl-[3-(1H-ındol-3-ıl)-3-fenil-propıl]-amına	1	279		
66	N-[3-(3-metılamıno-1-fe-nil-propil)-1H-ındol-4-ıl]-metanosulfonamıda	2	358		
67	metıl-{3-fenıl-3-[4-(2,2,2-trifluor-etoxı)-1H-ındol-3-ıl]-propıl}-amina	1	309		
68	[3-(1H-ındol-3-ıl)-3-(2-metoxı-fenıl)-propıl]-me-tıl-amina	1	295		
69	[3-(1H-ındol-3-il)-3-(4-metoxı-fenıl)-propıl]-me-tıl-amına	1			

nº	Nombre	Ejem-pl	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
70	[3-(1H-indol-3-il)-3-(3-metoxi-fenil)-propil]-metil-amina	1	295		
71	(3-indazol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina	3	266		
72	(3-benzoimidazol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina	3	266		
73	(3-benzofuran-2-il-3-fenil-propil)-metil-amina	5	266		
74	[3-(6-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	5	296		
75	[3-(4-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	5	296		
76	[3-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	5	296		
77	metil-[3-(3-metil-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-amina	5	280		
78	[3-(7-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	5	296		

nº	Nombre	Ejem-pl	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
79	metil-[3-(3-metıl-1H-ın-dol-2-ıl)-3-fenıl-pro-pıl]-amına	4	279		
80	[3-(7-fluor-1H-ındol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-me-tıl-amına	4	283		
81	[3-(7-etoxı-1H-indol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-me-til-amina	4	309		
82	[3-(4-cloro-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-me-til-amina	4	300		
83	[3-(4-metoxi-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-me-tıl-amına	4	295		
84	metil-[3-(1-metil-1H-ın-dol-2-ıl)-3-fenil-pro-pil]-amina	4	279		
85	[3-(1H-ındol-2-ıl)-3-fe-nil-propıl]-dımetıl-amına	4	279		
86	N-[2-(3-metılamino-1-fe-nil-propıl)-1H-ındol-7-ıl]-metanosulfonamıda	4	358		
87	metıl-[3-(7-metıl-1H-ın-dol-2-ıl)-3-fenıl-pro-pil]-amına	4	279		

193

nº	Nombre	Ejemplo	p eb. M+H	hSERT pKi	hNET PKi
88	[3-(7-etil-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	4	293		
89	[3-(6-cloro-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	4	300		
90	[3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	4	295		
91	[3-(6-metoxi-1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	4	295		
92	1-(1H-indol-3-il)-3-metilamino-1-fenil-propan-2-ol	1	281		
93	(*S*)-[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1, 9	300		
94	(*R*)-[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1,9	300		
95	[3-ciclohexil-3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	10	271		
96	[3-(1H-indol-3-il)-4-fenil-butil]-metil-amina	10	279		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
97	[3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-butil]-metil-amina	1	289		
98	4-cloro-3-(morfolin-2-il-fenil-metil)-1H-indol	1	328		
99	3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-5-carbonitrilo	1	290		
100	3-[2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-1-fenil-etil]-1H-indol	1	290		
101	[4-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-4-fenil-butil]-metil-amina	2	309		
102	(S)-metil-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-amina	1, 9	279		
103	3-(fenil-piperidin-4-il-metil)-1H-indol	2	291		
104	3-(azetidin-3-il-fenil-metil)-1H-indol	2	263		
105	3-(fenil-piperidin-4-il-ideno-metil)-1H-indol	2	289		
106	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	1	301		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
107	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-5-metil-hexil]-metil-amina	10	280		
108	[3-(7-fluor-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	283		
109	[3-(7-etoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	309		
110	[3-(4-metanosulfonil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	343		
111	metilamida del ácido 3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-carboxílico	1	322		
112	[3-(4-fluor-fenil)-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	313		
113	[3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-dimetil-amina	1	279		
114	N-[3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-il]-acetamida	1	322		

196

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb M+H	hSERT pKi	hNET PKi
115	metil-[3-(7-metil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-amina	1	279		
116	N-[3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-il]-metanosulfonamida	1	358		
117	[3-(7-etil-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	293		
118	[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	1	296		
119	3-(1H-indol-3-il)-1-metil-3-fenil-propilamina	1	265		
120	[3-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	244		
121	[3-(6-fluor-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	283		
122	[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-dimetil-amina	1	314		
123	3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propilamina	1	286		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb M+H	hSERT pKi	hNET PKi
124	[3-(4-fluor-1H-ındol-3-il)-3-fenil-propil]-metıl-amına	1	283		
125	[3-(1H-ındol-3-ıl)-1-metıl-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1	279		
126	[3-(4-metoxı-1H-indol-3-ıl)-3-piridın-4-ıl-propıl]-metıl-amına	6	296		
127	[3-cıclohexıl-3-(4-metoxi-1H-indol-3-ıl)-propıl]-metıl-amına	10	301		
128	(*S*)-[3-(4-ısopropoxı-1H-ındol-3-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1, 9	323		
129	(*R*)-[3-(4-ısopropoxı-1H-indol-3-il)-3-fenil-propıl]-metıl-amına	1, 9	323		
130	[3-(7-cloro-4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1	330		
131	(*R*)-[3-(4-metoxı-1H-ındol-3-il)-3-piridin-4-ıl-propıl]-metıl-amina	6	296		

198

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
132	(*R*)-[3-(4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1, 9	295		
133	(*S*)-[3-(4-metoxi-1H-ındol-3-il)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1, 9	295		
134	[3-(4-metoxı-7-metıl-1H-indol-3-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	1	309		
135	[3-(2,3-dıhıdro-indol-1-il)-3-fenıl-propıl]-metıl-amina	7	267		
136	1-[1-(4-cloro-fenıl)-2-(4,5-dihidro-1H-ımıdazol-2-il)-etil]-2,3-dıhidro-1H-ındol	7	327		
137	1-(fenil-pıperıdın-4-ıl-metıl)-2,3-dihidro-1H-ındol	7	293		
138	[3-(4-metoxı-2,3-dihidro-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	7	297		
139	[3-(7-metoxı-2,3-dihidro-indol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	7	297		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
140	[3-(7-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	7	302		
141	[3-(4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	7	302		
142	[3-(3-fluor-7-trifluor-metil-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	298		
143	[3-(4-cloro-indazol-1-il)-3-(4-fluor-fenil)-propil]-metil-amina	11	319		
144	[3-(5,6-dimetoxi-3-metil-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	340		
145	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indazol-4-carbonitrilo	11	291		
146	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indazol-3-carbonitrilo	11	291		
147	[3-(3-cloro-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	301		

nº	Nombre	Ejem-pl	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
148	[3-(3-metoxı-ındazol-1-ıl)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	11	297		
149	[3-(7-cloro-indazol-1-ıl)-3-(4-fluor-fenil)-propıl]-metıl-amına	11	319		
150	[3-(4-fluor-fenıl)-3-(7-metoxi-indazol-1-ıl)-propıl]-metıl-amına	11	314		
151	[3-(4-fluor-fenil)-3-(4-metoxı-ındazol-1-ıl)-propil]-metil-amına	11	314		
152	[3-(4-cloro-ındazol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	11	301		
153	[3-(5-cloro-indazol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	11	301		
154	[3-(6-cloro-ındazol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	11	301		
155	[3-(5-metoxı-ındazol-1-ıl)-3-fenil-propil]-metıl-amina	11	296		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
156	[3-(4-metoxi-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	296		
157	[3-(3-metoxi-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	296		
158	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indazol-5-carbonitrilo	11	291		
159	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indazol-6-carbonitrilo	11	291		
160	4-cloro-1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-3-carbonitrilo	12	325		
161	[3-(5-metoxi-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	295		
162	[3-(6-metoxi-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	295		
163	[3-(5,7-dimetoxi-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	325		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
164	[3-(4,6-dımetoxi-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	12	325		
165	[3-(4-metanosulfonıl-ındol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	343		
166	[3-(4-cloro-3-metanosulfonıl-ındol-1-ıl)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	378		
167	(3-ındol-1-il-3-piridin-3-ıl-propıl)-metıl-amına	12	266		
168	[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metil-amına	12	301		
169	[3-(4-metoxı-ındol-1-ıl)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	12	296		
170	(*S*)-[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	12	300		
171	(*R*)-[3-(4-cloro-ındol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	300		
172	[3-(7-metoxı-ındol-1-ıl)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	12	296		

203

nº	Nombre	Ejem-plo	p.eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
173	[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-(4-metoxı-fenıl)-propil]-metıl-amına	12	330		
174	[3-(4-fluor-fenıl)-3-(4-metoxı-ındol-1-ıl)-propıl]-metıl-amına	12	313		
175	[3-(4-fluor-fenil)-3-(7-metoxı-ındol-1-il)-propıl]-metıl-amına	12	313		
176	[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-(3-metoxı-fenıl)-propil]-metil-amina	12	330		
177	[3-(7-cloro-ındol-1-ıl)-3-(3-metoxı-fenıl)-propıl]-metil-amina	12	330		
178	[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-(3-fluor-fenıl)-propil]-metıl-amına	12	318		
179	[3-(7-cloro-ındol-1-ıl)-3-(3-fluor-fenıl)-propıl]-metıl-amına	12	318		
180	[3-(3-cloro-ındol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amina	12	300		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
181	[3-(3-cloro-7-metoxi-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	330		
182	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-carbonitrilo	12	299		
183	3-cloro-1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-carbonitrilo	12	325		
184	[3-(3,5-Dicloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	12	334		
185	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-5-carbonitrilo	12	299		
186	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-carbonitrilo	12	299		
187	1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-6-carbonitrilo	12	299		
188	(3-indazol-2-il-3-fenil-propil)-metil-amina	8	266		
189	[3-(4-cloro-indazol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	8	301		

nº	Nombre	Ejem-plo	p eb. M+H	hSERT pKi	hNET PKi
190	2-(3-metılamıno-1-fenıl-propil)-2H-ındazol-4-car-bonıtrılo	8	291		
191	2-(3-metilamino-1-fenıl-propıl)-2H-ındazol-3-car-bonıtrılo	8	291		
192	[3-(7-metoxi-ındazol-2-ıl)-3-fenıl-propil]-me-tıl-amına	8	296		
193	[3-(4-metoxı-ındazol-2-ıl)-3-fenıl-propil]-me-tıl-amına	8	296		
194	[3-(7-cloro-ındazol-2-il)-3-fenıl-propıl]-me-tıl-amına	8	301		
195	[3-(4-cloro-indazol-2-il)-3-fenil-propıl]-me-tıl-amına	8	301		
196	[3-(5-cloro-ındazol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-me-tıl-amına	8	301		
197	[3-(6-metoxi-indazol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-me-tıl-amına	8	296		

nº	Nombre	Ejem-pl	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
198	[3-(5-metoxı-indazol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına	8	301		
199	[3-(6-cloro-ındazol-2-il)-3-fenil-propıl]-metil-amina	8	296		
200	[3-(4-metoxı-ındazol-2-ıl)-3-fenıl-propıl]-metil-amına	8	301		
201	2-(3-metılamıno-1-fenil-propıl)-2H-ındazol-5-carbonıtrilo	8	291		
202	2-(3-metilamıno-1-fenıl-propıl)-2H-ındazol-6-carbonitrilo	8	291		
203	(*S*)-[3-(4-metoxi-indazol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metıl-amina	11	296		
204	(*S*)-[3-(7-metoxi-ındazol-1-ıl)-3-fenıl-propıl]-metil-amina	11	296		
205	(*S*)-metil-[3-(3-metıl-ındazol-1-ıl)-3-fenıl-propil]-amına	11	280		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
206	(*S*)-[3-(7-isopropoxi-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	11	324		
207	[3-(2-cloro-fenil)-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina	1	330		
208	N-[4-metoxi-3-(3-metil-amino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-il]-acetamida	1	352		
209	metil-[3-fenil-3-(4-tio-fen-2-il-1H-indol-3-il)-propil]-amina	1	347		
210	4-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-carbonitrilo	1	320		
211	[3-(7-bromo-4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	374		
212	[3-(4-bromo-7-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	374		
213	amida del ácido 4-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-carboxílico	1	338		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
214	[3-(4-ciclopropilmetoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	335		
215	7-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-4-carbonitrilo	1	320		
216	metilamida del ácido 4-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-carboxílico	1	352		
217	dimetilamida del ácido 4-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-carboxílico	1	366		
218	[4-metoxi-3-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indol-7-il]-morfolin-4-il-metanona	1	409		
219	[3-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	344		
220	metil-{3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il]-3-fenil-propil}-amina	1	345		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
221	[3-(4-ciclobutılmetoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina	1	349		
222	[3-(4-cloro-1H-indol-3-ıl)-3-pırımıdın-5-ıl-propıl]-metıl-amına	1	302		
223	[3-cıclohexıl-3-(7-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-propil]-metil-amina	1	301		
224	[3-(4-cıclopropılmetoxi-1H-ındol-3-ıl)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	1	336		
225	[3-(1H-indol-3-il)-4-metıl-pentıl]-metıl-amına	1	231		
226	[3-(7-bromo-4-metoxı-1H-indol-3-il)-3-pirıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	1	375		
227	4-metoxı-3-(3-metılamıno-1-pırıdin-3-ıl-propil)-1H-ındol-7-carbonıtrılo	1	310		
228	[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)-3-(2-metoxi-piridin-3-ıl)-propıl]-metil-amina	1	326		
229	[3-(7-metoxi-1H-indol-3-ıl)-3-quınolın-3-ıl-propil]-metil-amina	1	346		

nº	Nombre	Ejemplo	p.eb M+H	hSERT pKi	hNET PKi
230	[3-(4-metoxı-1H-indol-3-ıl)-3-pırıdın-2-ıl-propil]-metıl-amına	1	296		
231	[3-(2-cloro-pırıdın-3-ıl)-3-(4-metoxı-1H-ındol-3-il)-propıl]-metıl-amına	1	331		
232	[3-(7-metoxi-1H-ındol-3-il)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amina	1	296		
233	metıl-[3-fenil-3-(7-pırıdın-3-ıl-1H-ındol-3-il)-propıl]-amına	1	342		
234	[3-(4-ısopropoxı-1H-indol-3-il)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	1	324		
235	[3-(6-fluor-2-metıl-pırıdin-3-il)-3-(4-metoxı-1H-ındol-3-il)-propıl]-metil-amina	1	328		
236	[3-(2-cloro-5-fluor-pırıdın-3-il)-3-(4-metoxı-1H-ındol-3-il)-propıl]-metıl-amina	1	349		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
237	[3-(5-cloro-6-metoxı-pırıdın-3-ıl)-3-(4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-propıl]-metıl-amına	1	360		
238	[3-(1H-ındol-3-il)-4,4-dımetıl-pentıl]-metıl-amına	10	245		
239	[3-(4-metoxı-1H-ındol-3-il)-3-(4-metoxı-pırıdın-3-ıl)-propil]-metil-amına	1	326		
240	[3-(2-cloro-pırıdın-3-ıl)-3-(4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-propıl]-metıl-amına	1	331		
241	[3-(4-metoxi-1H-ındol-3-ıl)-3-quınolın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	1	345		
242	[3-(4-metoxi-1H-indol-3-ıl)-3-(2-metoxı-pırıdın-3-ıl)-propıl]-metıl-amına	1	326		
243	[3-(4-metoxi-indol-1-ıl)-3-pırıdın-3-ıl-propıl]-metıl-amına	12	296		
244	[3-(4-cloro-ındol-1-ıl)-3-pırımidın-5-ıl-propıl]-metıl-amına	12	302		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb. o M+H	hSERT pKi	hNET PKi
245	[3-(4-isopropoxi-indol-1-il)-3-piridin-2-il-propil]-metil-amina	12	324		
246	[3-(4-ciclopropilmetoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	12	336		
247	[3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	12	296		
248	[3-(3-cloro-indazol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	11	302		
249	[3-(4-metoxi-indazol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	11	297		
250	[3-(7-metoxi-indazol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	11	297		
251	[3-(3-cloro-indazol-1-il)-3-piridin-2-l-propil]-metil-amina	11	302		
252	metil-[3-(3-metil-indazol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-amina	11	281		

nº	Nombre	Ejemplo	p eb M+H	hSERT pKi	hNET PKi
253	[3-(7-isopropoxi-indazol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina	11	325		
254	metil-[3-(3-metil-indazol-1-il)-3-fenil-propil]-amina	11	281		

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una gran variedad de métodos, representados en los esquemas de reacción de síntesis que se muestran y describen seguidamente

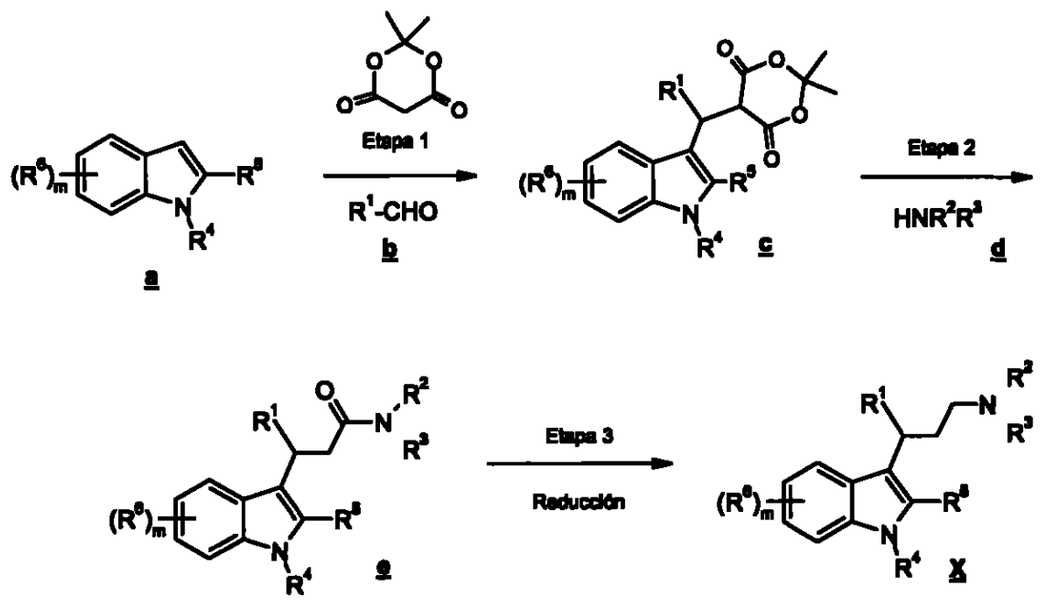
Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general product s comerciales suministrados por empresas tales como Aldrich Chemical Co , o se obtienen por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons Nueva York, 1991, volúmenes 1-15, Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons Nueva York, 1991, volúmenes 1-40 Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que los expertos en la

materia intuirán con facilidad después de haber leído las descripciones contenidas en esta solicitud

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen se realizan con preferencia en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78 °C y 150 °C, con mayor preferencia entre 0 °C y 125 °C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p ej , a 20 °C

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimient sintético utilizable para obtener los compuestos de la invención, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



ESQUEMA A

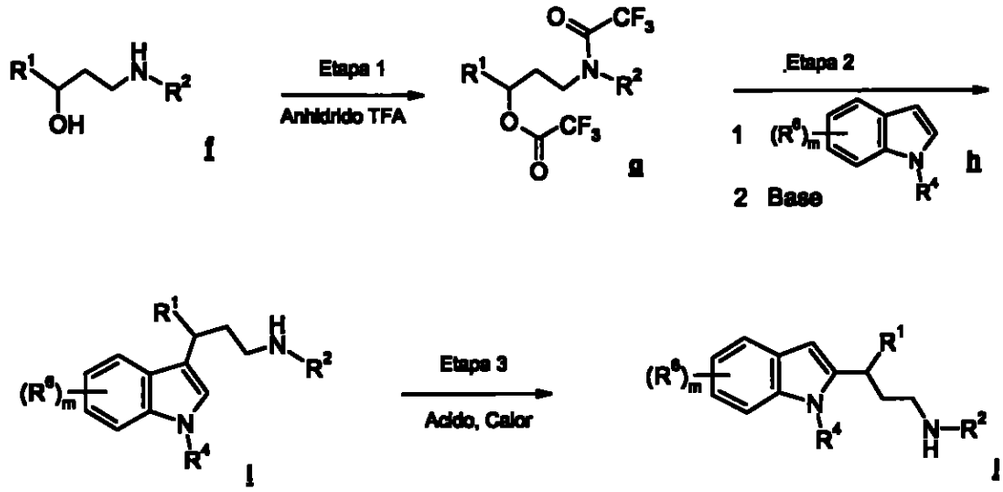
En el paso 1 del esquema A se trata el indol a con la 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona y un aldehído b, aplicando el procedimiento de Tetrahedron 56 (2000) 5479 - 5492, para obtener el compuesto diona c El aldehído b puede ser, por ejemplo, un aril-aldehído, tal como el benzaldehído o el naftaldehído, un heteroaril-aldehído, tal como el tiofeno-carbaldehído, piridina-carbaldehído, furano-carbaldehído, un cicloalquil-carbaldehído, tal como el ciclohexanocarbaldehído, un (alquil C_4-C_7)-carbaldehído, o similares, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en esta descripción Numerosos aril-, heteroaril- y cicloalquil-aldehídos sustituidos b son productos comerciales o pueden obtenerse con facilidad aplicando técnicas bien conocidas de los expertos en la materia

En el paso 2 se hace reaccionar el compuesto diona c con una amina d en presencia de piridina o de otra amina catalítica, obteniéndose un compuesto indol-propionamida e

La amina d puede ser, por ejemplo, una monoalquil-amina, una dialquil-amina o una amina cíclica Las aminas representativas de este tipo incluyen el amoníaco, metilamina, etilamina, isopropilamina, anilina, bencilamina, feniletilamina, ciclopropilamina, dimetilamina, azirídina, pirrolidina, piperidina y piperazina

Por reducción del compuesto propionamida e en el paso 3 se obtiene un compuesto 3-aminopropil-indol de la fórmula X con arreglo a la invención Esta reducción puede llevarse a cabo utilizando hidruro de litio y aluminio, borano o un complejo de borano u otros agentes reductores fuertes

En el siguiente esquema B se ilustra otro procedimiento sintético que puede utilizarse para la obtención de los compuestos de la invención, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



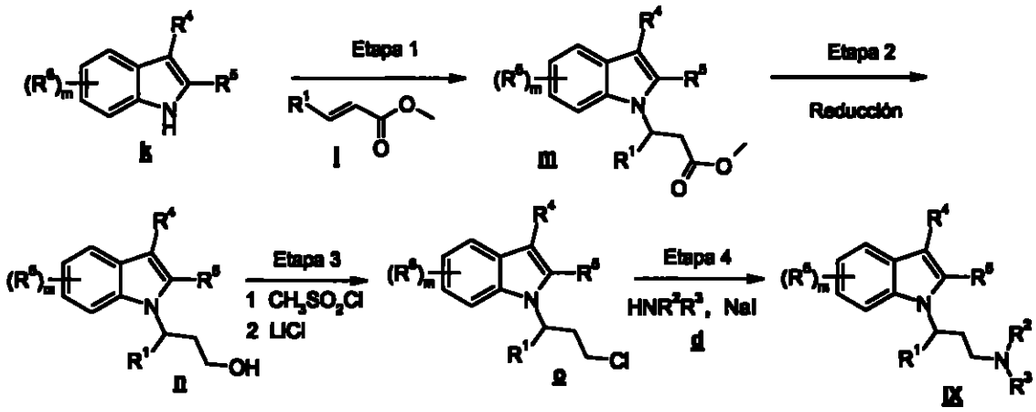
ESQUEMA B

En el paso 1 del esquema B se trata un compuesto 3-amino-propanol f con anhídrido trifluoracético, obteniéndose un compuesto propilo trifluoracetilado g Seguidamente, en el

paso 2 se hace reaccionar el compuesto trifluoracetilado g en presencia del indol h y se trata el residuo resultante con una base, por ejemplo hidróxido sódico, para obtener un compuesto 3-aminopropil-indol i El compuesto i es un compuesto de la fórmula X con arreglo a la invención, en la que R^3 es hidrógeno

A continuación puede efectuarse un tercer paso, en el que el reordenamiento térmico del compuesto i en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo el ácido polifosfórico, aplicando el procedimiento de Kost y col (1975), Moskovskogo Universiteta, Seria 2 Khimia, 16(4), 467-71, proporciona un compuesto j El compuesto j es un compuesto 2-aminopropil-indol de la fórmula XI con arreglo a la invención, en la que R^3 es hidrógeno

En el siguiente esquema C se ilustra otro procedimiento de síntesis para obtener compuestos específicos de la invención, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



ESQUEMA C

En el paso 1 del esquema B se hace reaccionar el indol k con un éster acrílico l, obteniéndose un éster indol-pro-

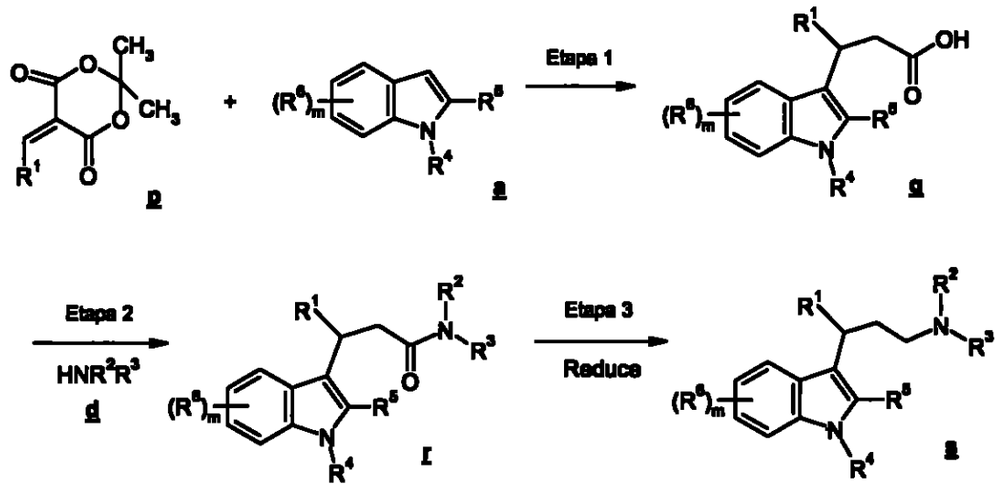
piónico m Numerosos ésteres acrílicos sustituidos por arilo, heteroarilo, cicloalquilo y alquilo C_4-C_7 ramificado l, por ejemplo diversos cinamatos, son productos comerciales o pueden obtenerse fácilmente aplicando técnicas bien conocidas de los expertos en la materia y pueden utilizarse en este paso

En el paso 2 se somete el éster propiónico m a condiciones reductoras para obtener el indol-propanol n Esta reducción puede llevarse a cabo empleando el hidruro de litio y aluminio u otros agentes reductores fuertes

Se trata el indol-propanol n con cloruro de metanosulfonilo en paso 3, después con cloruro de litio, obteniéndose el cloruro de indol-propilo o Como alternativa puede utilizarse también en este paso el cloruro de tionilo, un cloruro de acilo, u otra fuente de cloruro

En el paso 4 se hace reaccionar el cloruro de ind l-propilo con la amina d, obteniéndose un compuesto 3-aminopropil-indol de la fórmula IX con arreglo a la invención En este paso pueden utilizarse diversas aminas, tal como se ha indicado antes con respecto al esquema A

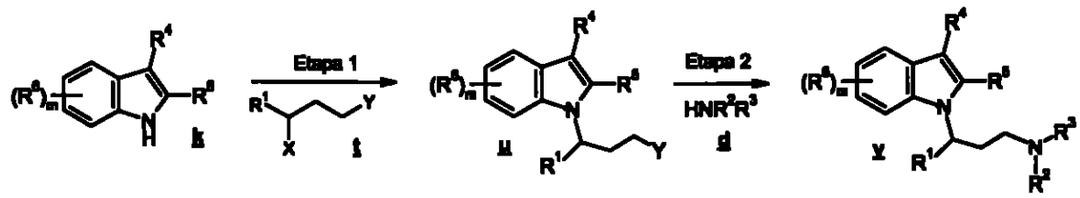
En el esquema D se ilustra otra vía de síntesis para llegar a los compuestos de la invención, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



ESQUEMA D

En el paso 1 del esquema D se hace reaccionar el compuesto de ácido de Meldrum **p** con el indol **a**, obteniéndose el indol-ácido **q** Se trata el indol-ácido **q** con la amina **d** en el paso 2 para formar la indol-amida **r** En el paso 3 se reduce la indol-amida **r**, obteniéndose el compuesto aminopropil-indol **s**, que es un compuesto de la fórmula I con arreglo a la invención

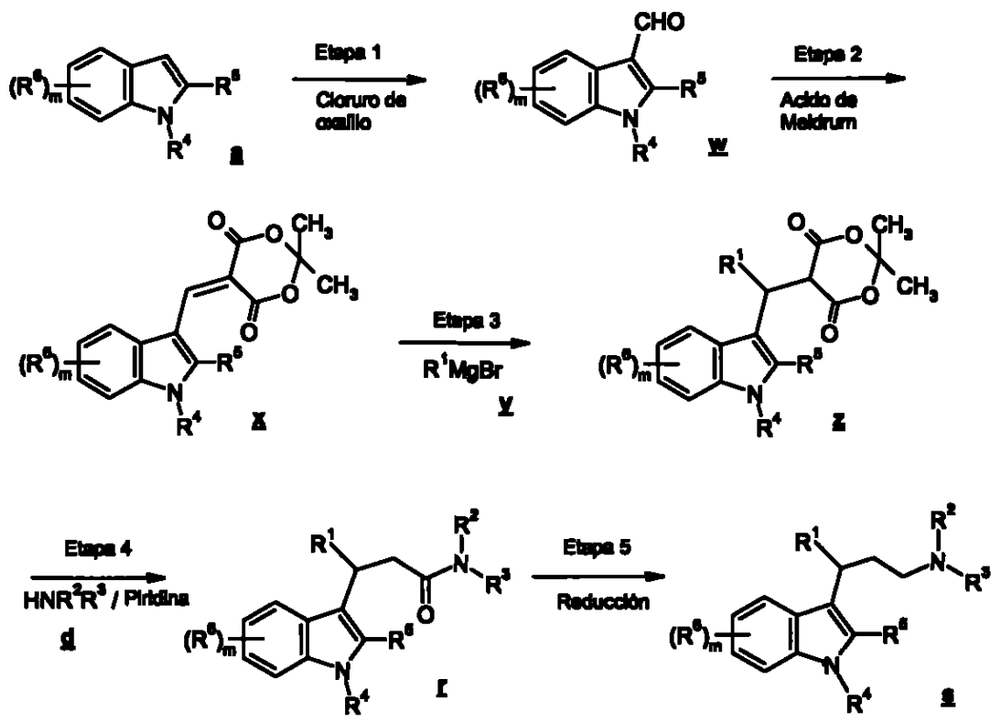
En el esquema E se presenta otro procedimiento de obtención de los compuestos en cuestión, en los que X e Y son un grupo saliente y pueden ser iguales o diferentes y m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



ESQUEMA E

En el paso 1 del esquema E se hace reaccionar el indol k con un agente alquilante t, obteniéndose el indol N-alquilado u Después se trata el compuesto u con la amina d, obteniéndose el aminopropil-indol v, que es un compuesto de la fórmula I con arreglo a la invención

Otra vía de acceso a los compuestos de la invención se representa en el esquema F, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción

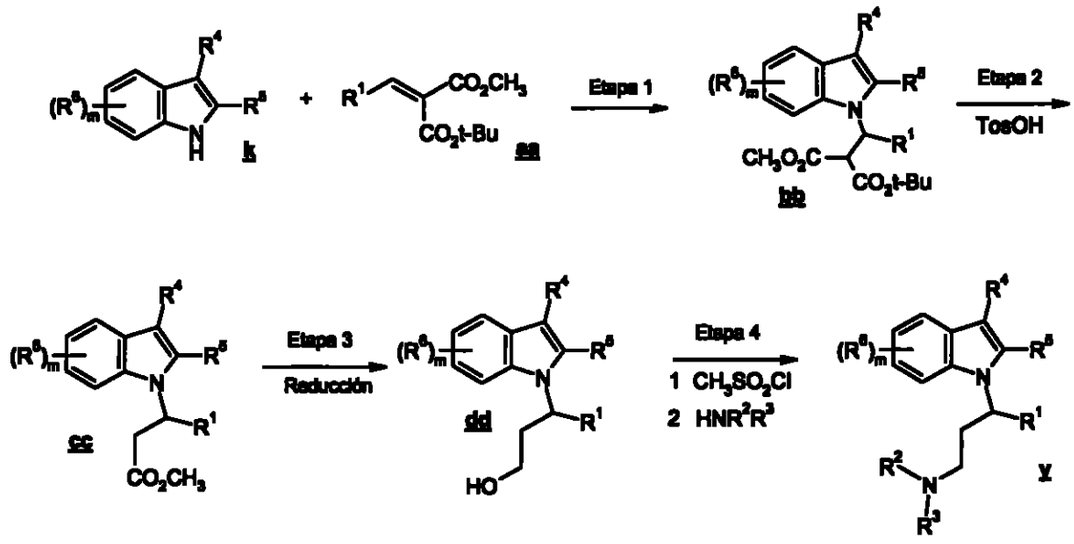


ESQUEMA F

En el paso 1 del esquema F se trata el compuesto indol a con cloruro de oxalilo para obtener el indol-aldehído w, que a su vez se hace reaccionar con el ácido de Meldrum en el paso 2, obteniéndose el compuesto indol x A continuación se trata el indol x con un reactivo de Grignard y en el paso 3, obteniéndose el compuesto indol z En el paso 4 se hace

reaccionar el compuesto z con la amina d en presencia de piridina, obteniéndose la indol-amida r, que se reduce seguidamente en el paso 5 para obtener el compuesto amin propil-indol s El compuesto s es un compuesto de la fórmula I con arreglo a la invención

En el esquema G se ilustra otra estrategia de síntesis para obtener los compuestos de la invención, en los que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en esta descripción



ESQUEMA G

En el paso 1 del esquema G se hace reaccionar el indol k con un compuesto éster mixto aa para obtener el indol-diéster bb Se trata el compuesto bb con ácido toluenosulfónico u otro ácido similar en el paso 2, obteniéndose el compuesto indol-éster cc En el paso 3 se reduce el compuesto cc, obteniéndose el hidroxipropil-indol dd Después se trata el compuesto dd con cloruro de metanosulfonilo, seguidamente

con la amina d, obteniéndose el aminopropil-indol v, que es un compuesto de la fórmula I con arreglo a la invención

Son posibles numerosas variaciones de los procedimientos de los esquemas de A a G y los expertos en la materia los intuirán con facilidad Por ejemplo, los indoles a y k pueden reemplazarse por los indazoles o dihidroindoles correspondientes, o el indol k puede reemplazarse por el correspondiente bencimidazol para obtener los 3-aminopropil-indazoles o bencimidazoles con arreglo a la invención El procedimiento del paso 3 del esquema B puede llevarse a cabo con el compuesto V del esquema A en las formas de ejecución, en las que R^3 es hidrógeno El éster acrílico l utilizado en el paso 1 se presenta como un éster de metilo Sin embargo, es obvio que en su lugar pueden utilizarse también los ésteres de etilo, isopropilo o cualquier otro alquil De forma similar puede reemplazarse el cloruro de metanosulfonilo empleado en el paso 3 por cualquier otro haluro de alquilsulfonilo o aril-sulfonilo

Los detalles específicos para la obtención de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos

Los detalles específicos para la obtención de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados con la neurotransmisión de la serotonina y/o la neurotransmisión de la norepinefrina Tales enfermedades y estados

incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras sicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de déficit de atención, por ejemplo el ADHD, conducta obsesivo-compulsiva, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejempl obesidad, anorexia, bulimia y comilonas excesivas ("binge-eating", estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados asociados con lesiones neurológicas resultantes de la apoplejía, traumatismo cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, por ejemplo incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga

Los compuestos de la invención poseen además propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas "in vivo" y, por consiguiente, se espera que puedan utilizarse en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados de olor, debidos a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos el dolor inflamatorio, dolor quirúr-

gico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluidas las fracturas y lesiones ocurridas en la práctica del deporte) y dolor asociado con los trastornos intestinales funcionales, por ejemplo el síndrome del intestino irritable

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuest utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente Una

persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisó-

lidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral, o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuest o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para

adquirir la forma y tamaño deseados Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente

dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares

Los compuestos de la presente invención pueden f rmularse para la administración parenteral (p ej por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-envasadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p ej aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p ej oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución

para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p ej agua estéril, libre de pirógenos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto, las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia, y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejempl un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado De modo

conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP) El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p ej de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p ej la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona) Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección Los implantes subdérmicos

llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p ej caucho de silicona o un polímero biodegradable, p ej ácido polilláctico

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria En dichas formas se subdivida la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada

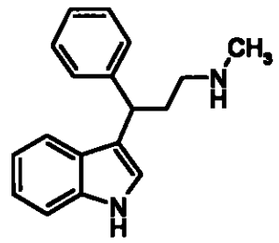
Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E W Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención

Ejemplos

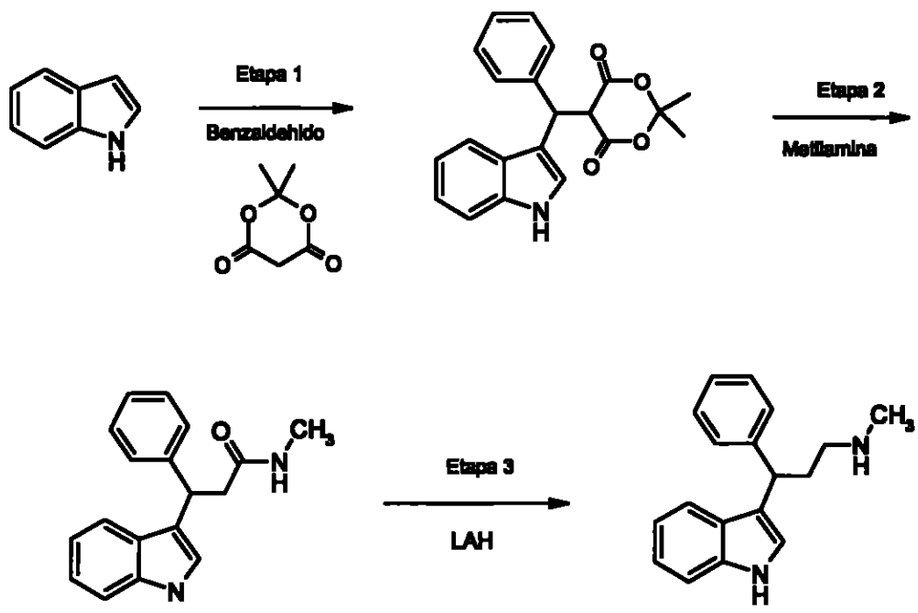
Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención No deben tomarse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma

Ejemplo 1

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



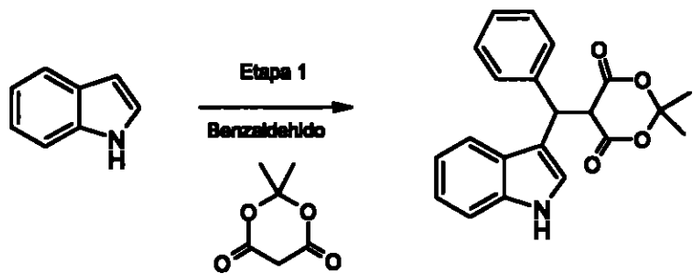
El procedimiento de síntesis del ejemplo 1 se representa en el siguiente esquema D



ESQUEMA D

Paso 1

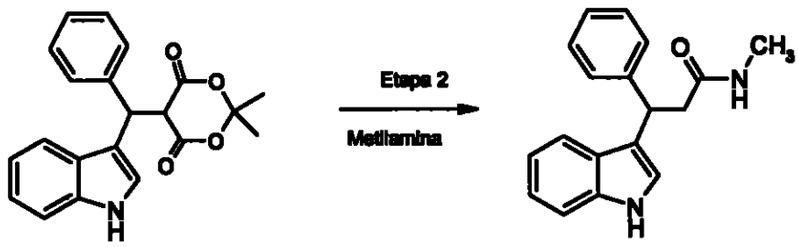
5-[(1H-indol-3-il)-fenil-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona



Aplicando el procedimiento descrito en Tetrahedron 56 (2000) 5479 - 5492, se mezclan el indol (5,0 g, 42,7 mmoles) y la 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (6,15 g, 42,7 mmoles) con acetonitrilo (50 ml) A esta mezcla se le añade benzaldehído (9,06 g, 85,4 mmoles) y d,l-prolina (0,25 g) Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, después de este tiempo buena parte de la mezcla reaccionante ha solidificado Se evapora el disolvente a presión reducida, se tritura el residuo con éter y se filtra Se lava la torta del filtro con diversas porciones de éter, obteniéndose la 5-[(1H-indol-3-il)-fenil-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona pura, 11,83 g, en forma de sólido de color ligeramente rosa (EM (M-H) = 348) que se utiliza en el siguiente paso sin más purificación

Paso 2

3-(1H-indol-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida

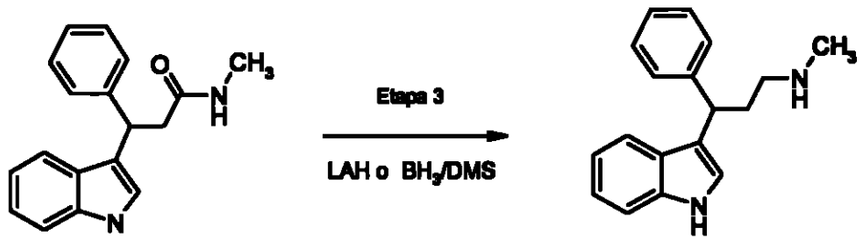


En un tubo de ensayo sellable se disuelve la 5-[(1H-indol-3-il)-fenil-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

(0,500 g) en pirıdına seca (5 ml) A esta solucıón se le añade metil-amına (2,0 ml, 2M en THF), se sella el tubo y se sumerge en un baño de aceite que se ha calentado previamente a 120 C Se calienta el tubo a esta temperatura durante 2 horas, pasado este tıempo se enfría y se dıluye con agua-hıelo Se extrae el producto con acetato de etılo, se lava con HCl dıluıdo, se seca ($MgSO_4$) y se concentra a sequedad, obtenıéndose 0,338 g de la 3-(1H-ındol-3-ıl)-N-metıl-3-fenil-propionamida, (85%, EM (M+H) = 279), que se utılıza en el paso sıguıente sın más purıfıcacıón

Paso 3

[3-(1H-indol-3-il)-3-fenıl-propıl]-metıl-amına



Se dısuelve la 3-(1H-ındol-3-ıl)-N-metil-3-fenıl-propionamıda (0,400 g) en THF (20 ml) y se trata con una solución de hidruro de lıtıo y alumınıo (3 ml, 1 M en THF) a reflujo durante 4 horas, pasado este tiempo se añaden 2 ml más de hıdruro de lıtıo y alumınıo Después de un total de 6 horas se enfría la mezcla reaccıonante y se le añade con precaución sulfato sódico decahidratado (5 g) Se agita el sıstema heterogéneo durante 15 mınutos, se fıltra y se lava bıen la torta del fıltro con acetato de etılo Se concentra el líquıdo fıltrado y se aísla el producto por cromatografía a través de gel de sílice utilizando una mezcla de cloruro de

metileno (130) metanol (10) hidróxido amónico (1), de este modo se obtiene la [3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina pura (0,235 g de sólido amorfo, EM (M+H = 265)

Se obtienen de modo similar, pero utilizando como materiales de partida los indoles apropiadamente sustituidos

[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, EM (M+H = 295),

[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, EM (M+H = 300), y

[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina, EM (M+H = 296),

En un procedimiento alternativo se reduce la 3-(1H-indol-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida (0,400 g) por ebullición a reflujo durante una noche en THF (20 ml) con un exceso de borano - sulfuro de dimetilo, obteniéndose la [3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, que se convierte en la sal oxalato (p eb = 123,7 - 134,1 C)

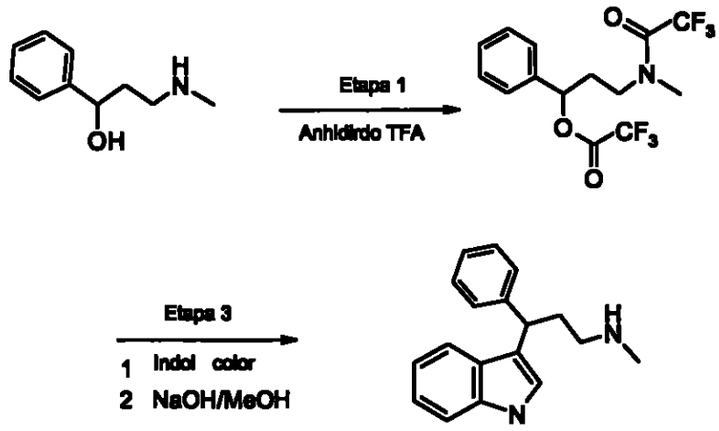
En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos por el procedimiento anterior, empleando diversos indoles sustituidos y benzaldehídos sustituidos en el paso 1 En algunos casos, la adición de uno o varios equivalentes de trietilamina a la mezcla reaccionante del paso 1 se traduce en mejores rendimientos del producto deseado

Ejemplo 2

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

(Procedimiento alternativo)

El procedimiento de síntesis del ejemplo 2 se representa en el siguiente esquema E



ESQUEMA E

Paso 1

Trifluor-acetato de 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-1-fenil-propilo

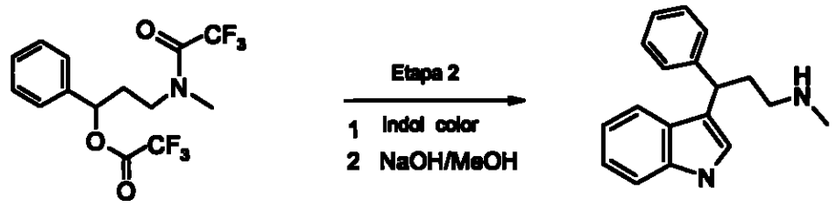


Se disuelve el 3-metilamino-1-fenil-propan-1-ol (1,65 g, 10 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) y se le añade en porciones el anhídrido trifluoracético (5 g, 23,8 mmoles) Después de una breve reacción exotérmica, que provoca la ebullición del disolvente, se concentra la mezcla a sequedad y se somete a destilación azeotrópica dos veces con clorur de metileno y una vez con tolueno para eliminar cualquier exceso de anhídrido Se recoge el residuo en cloruro de metileno, se introduce en una columna corta de gel de sílice y se eluye con una mezcla 3 7 de acetato de etilo hexano Se seca el producto aislado de este modo con el vacío generado por una bomba, obteniéndose trifluor-acetato de 3-[metil-

(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-1-fenil-propilo, que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación

Paso 2

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



Se recoge el trifluor-acetato de 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-1-fenil-propilo del paso 1 en una cantidad mínima de cloruro de metileno y se transfiere a un tubo de ensayo sellable Se añade el indol (1,17 g, 10 mmoles) a esta solución y se elimina el disolvente a presión reducida Se introduce una pequeña barrita agitadora, se sella el tubo con un tapón forrado con Teflon y se coloca en un bloque de reacción calentado previamente a 110 C Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos y después se enfría

Se añade metanol (45 ml) a la mezcla reaccionante, después una solución de hidróxido sódico (5 ml, 2N) (si hubiera sustituyentes sensibles a las bases, se añadirá carbonato o bicarbonato sódico en lugar del hidróxido sódico, con períodos de reacción más prolongados) Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una noche Se elimina la mayor parte del metanol a presión reducida y se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua Se separan las fases y se concentra la fase orgánica a sequedad, obteniéndose 2,06 g de producto en forma de espuma

Se recoge el producto en bruto en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice Después de una elución inicial con cloruro de metileno y acetat de etilo, se eluye el producto con una mezcla de cloruro de metileno (130) metanol (10) hidróxido amónico (1) y se aísla en forma de aceite que eventualmente puede solidificar (0,48 g) $(M+H)^+ = 265,3$

Se obtienen de modo similar, pero empleando en el paso 2 los indoles debidamente sustituidos

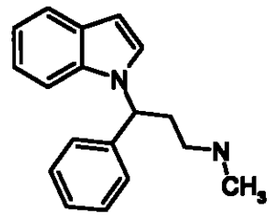
[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, EM (M+H = 295), y

[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, EM (M+H = 300)

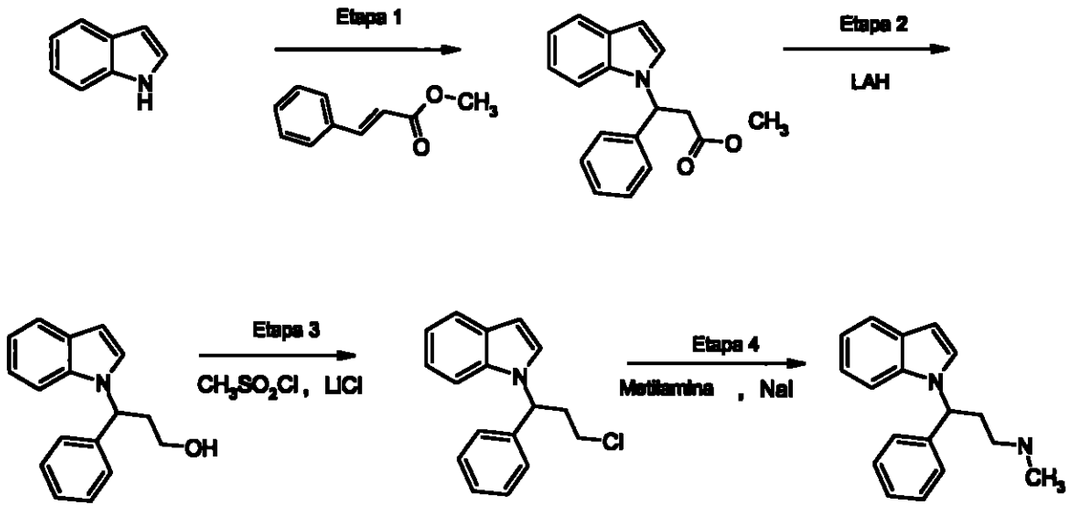
En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior y utilizando diversos indoles sustituidos en el paso 2

Ejemplo 3

(3-indol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina



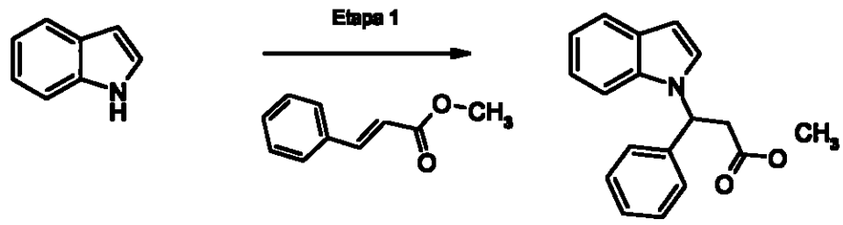
El procedimiento de síntesis del ejemplo 3 se representa en el siguiente esquema F



ESQUEMA F

Paso 1

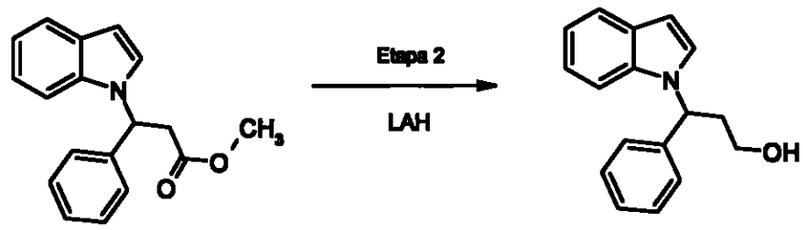
3-indol-1-il-3-fenil-propionato de metilo



A una solución de indol (2,88 g, 25 mmoles) y trans-cinamato de metilo (3,98 g, 25 mmoles) en DMF anhidra (50 ml) se le añade una suspensión de NaH al 60% (0,29 g, 7 mmoles) a temperatura ambiente Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 6 horas a temperatura ambiente Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (300 ml) y se extrae el producto con EtOAc (2x200 ml) Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua (5x200 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío Se purifica por cromatografía (SiO_2, benceno-hexano, 1 9), obteniéndose 1,51 g (rendimiento 22%) del 3-indol-1-il-3-fenil-propionato de metilo en forma de polvo blanco EM = 280 $(M+H)^+$

Paso 2

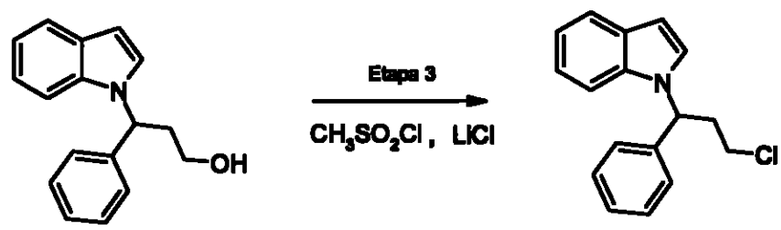
3-indol-1-il-3-fenil-propan-1-ol



A una solución de 3-indol-1-il-3-fenil-propionato de metilo (0,2 g, 0,71 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a 0 °C $LiAlH_4$ 1M en THF (0,71 ml) y se agita la mezcla durante 0,5 horas a temperatura ambiente Se interrumpe la reacción mediante la adición cautelosa de $Na_2SO_4x10H_2O$ y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h más Se filtra la mezcla y se elimina el disolvente con vací Se obtiene el 3-indol-1-il-3-fenil-propan-1-ol en forma de aceite transparente (0,166 g, rendimiento 92%)

Paso 3

1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol

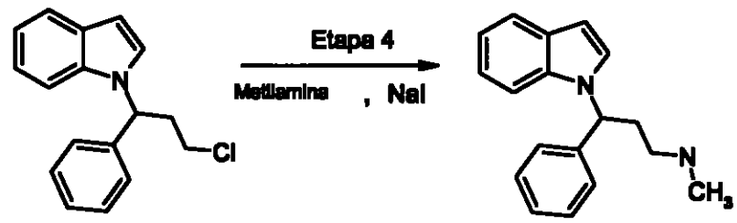


A una solución de 3-indol-1-il-3-fenil-propan-1-ol (0,166 g, 0,66 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y trietilamina (0,087 g, 0,85 mmoles) se le añade a 0 °C el cloruro de metanosulfonilo (0,083 g, 0,72 mmoles) y se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50

ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2x50 ml) Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente con vacío Se diluye el residuo en MeCN (50 ml), se trata con LiCl (0,084 g, 1,98 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 24 horas Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el producto en bruto (SiO_2, hexanos/EtOAc, 9 1), obteniéndose 0,145 g (rendimiento 81%) de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol en forma de aceite

Paso 4

(3-indol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina



Se calienta una suspensión de NaI (0,235 g, 1,56 mmoles) y 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol (0,141 mg, 0,52 mmoles) en una solución etanólica de metilamina (33%) (2 ml) a 100 °C durante 1 hora por irradiación en microondas (tubo sellado) Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (30 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (3x25 ml) Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío Se purifica por cromatografía (SiO_2, CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH, 18 1 0,1), obteniéndose 0,125 g (rendimiento 90%) de la (3-indol-1-il-3-fenil-propil)-metil-amina pura en forma de aceite Por tratamiento de este compuesto amino con una solución etérea de HCl (2M) (0,26 ml) se obtiene la correspondiente sal clorhidrato (0,127 g) en forma de polvo blanco p eb = 218-219 °C, RMN-H^1 (DMSO) δ = 2,53 (s, 3H), 2,60-2,89 (m, 4H),

5,86-5,91 (m, 1H), 6,585 (d, 1H, J = 3,22 Hz), 6,98-7,12 (m, 2H), 7,20-7,34 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J = 3,22 Hz), 9,0 (ancha s, 1H), EM (EI) m/z = 265 $(M+H)^+$

En la anterior tabla 1 se recogen compuestos obtenido por el procedimiento anterior, empleando diversos indoles sustituidos y/o ésteres acrílicos sustituidos en el paso 1

Aplicando el procedimiento anterior, pero reemplazando el indol por indazol o por bencimidazol en el paso 1 se obtienen los correspondientes compuestos indazol y bencimidazol con arreglo a la invención, cuyos compuestos más representativos se recogen en la tabla 1

Ejemplo 4

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

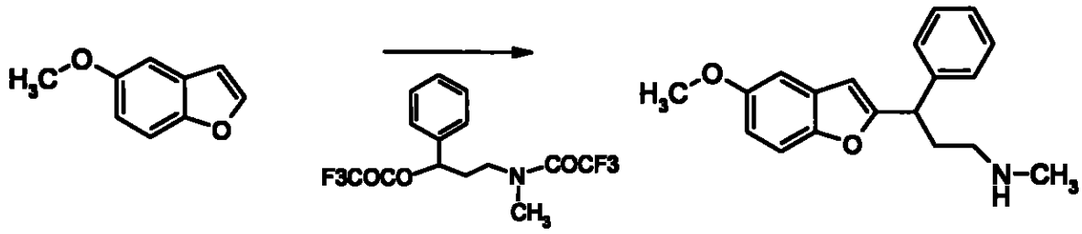


Aplicando el procedimiento de Kost y col , Vestnik Moskovskogo Universiteta, Seriya 2 Khimiya (1975), 16(4), 467-71, se introduce la [3-(1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (0,477 g, 1,8 mmoles) en un tubo junto con 10 g de ácido polifosfórico y una barrita agitadora Se sella el tubo y se coloca en un bloque de reacción calentado a 100 C Pasados 90 minutos se diluye la mezcla reaccionante con agua (aprox 50 ml) y se basifica cuidadosamente con la adición lenta de NaOH 2N Se extrae la solución basificada con acetato de etilo y se filtra una pequeña cantidad de polímero coloreado, que se desecha Se purifica el residuo, obtenido

por evaporación del disolvente, por cromatografía a través de gel de sílice empleando para la elución una mezcla de cloruro de metileno (130) metanol (10) hidróxido amónico (1), obteniéndose la [3-(1H-indol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina en forma de aceite (0,265 g), EM = 265 $(M+H)^+$

Ejemplo 5

[3-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina



Se mezclan el 5-metoxibenzofurano (0,48 g) y trifluor-acetato de 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-1-fenil-propilo (0,48 g) y se calientan en un tubo sellado a 110 °C durante 90 minutos Se enfría la mezcla reaccionante, se recoge en metanol y se trata con un exceso de una solución 1N de hidróxido sódico, suficiente para formar una solución muy básica Se agita la mezcla reaccionante durante 20 minutos, se concentra a presión reducida para eliminar el exceso de metanol Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua Se separan las fases y se concentra la fase orgánica a sequedad Se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, diclorometano (130) metanol (10) hidróxido amónico (1)) y después por cromatografía de capa fina (CCF) preparativa, obteniéndose la [3-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-3-

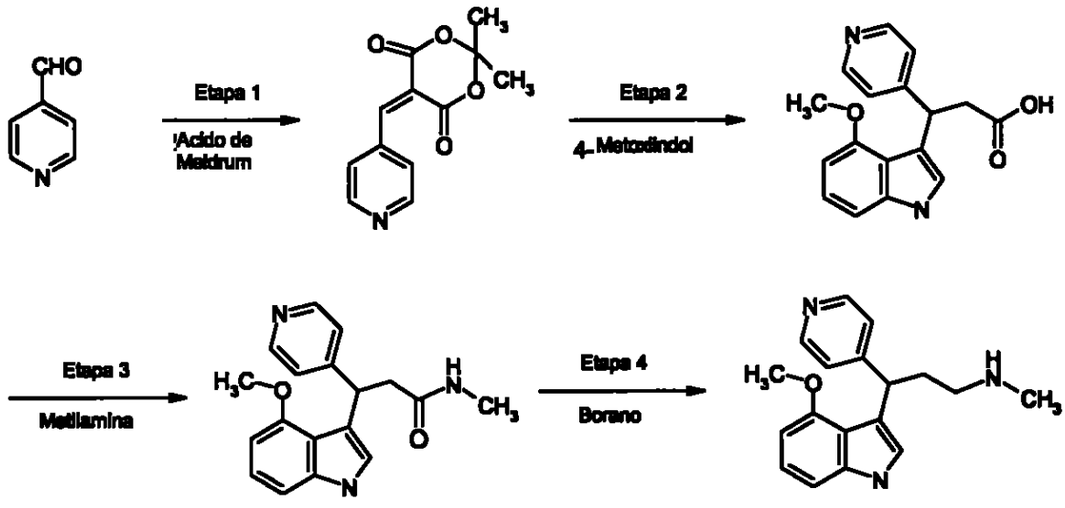
fenil-propil]-metil-amina (M+H = 296) como componente mayoritario

En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos empleando el procedimiento recién descrito

Ejemplo 6

[3-(5-metoxi-benzofuran-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina

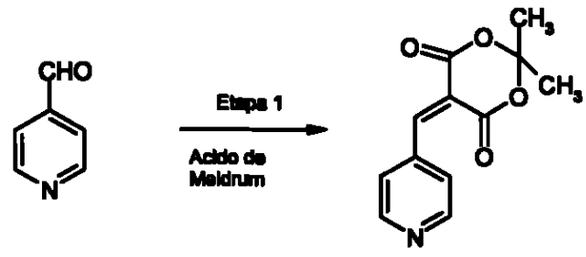
El procedimiento de síntesis del ejemplo 6 se representa en el siguiente esquema G



ESQUEMA G

Paso 1

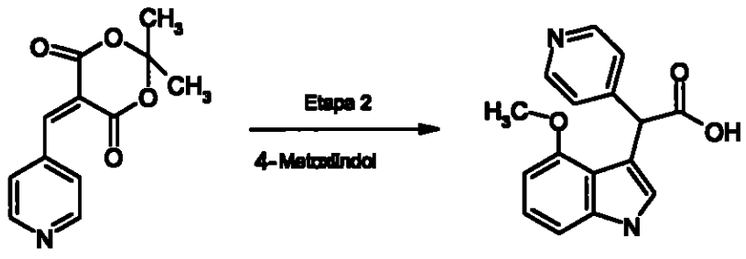
2,2-dimetil-5-piridin-4-ilmetileno-[1,3]dioxano-4,6-diona



Se mezcla el pirıdına-4-carboxaldehído (2,04 g) con el ácido de Meldrum (2,2-dımetıl-[1,3]dıoxano-4,6-diona, 2,7 g) y prolına (0,20 g) en acetonıtrılo (40 ml) con agıtación en atmósfera de nıtrógeno Casi ınmediatamente empıeza a precipıtar el producto Se agıta la mezcla durante una noche, se filtra y se lava con éter, obteniéndose 3,7 g de la 2,2-dımetıl-5-pırıdın-4-ılmetıleno-[1,3]dıoxano-4,6-dıona, que se utılıza en el paso sıguıente sin más purıfıcación

Paso 2

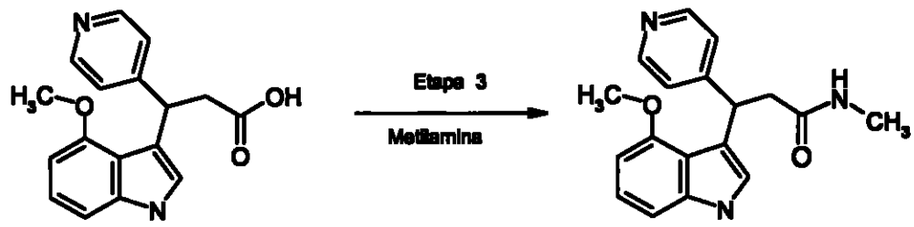
ácıdo 3-(4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-3-pırıdın-4-ıl-propıónico



Se mezclan la 2,2-dımetıl-5-pırıdın-4-ılmetıleno-[1,3]dıoxano-4,6-diona (0,27 g) y el 4-metoxıındol (0,17 g, Mıwa y col , WO 2001027105) y se calıentan en un tubo sellado a 110 °C durante 2 h Se purifica el resıduo enfrıado por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo en prımer lugar con acetato de etılo y después con una mezcla de dıclorometano (60) metanol (10) hıdróxıdo amónico (1), de este modo se obtienen 0,09 g del ácıdo 3-(4-metoxi-1H-ındol-3-ıl)-3-pırıdın-4-ıl-propıónico

Paso 3

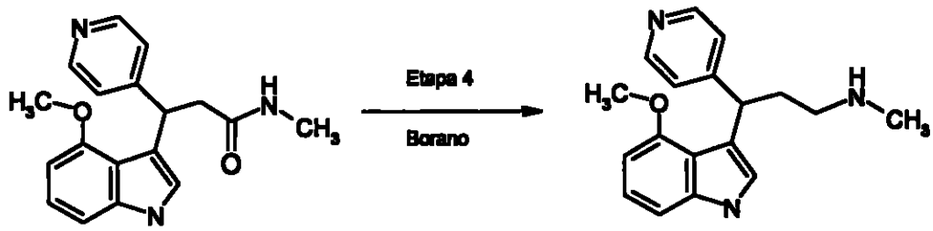
3-(4-metoxı-1H-ındol-3-ıl)-N-metıl-3-pırıdın-4-ıl-propıonamida



Se disuelve el ácido 3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propiónico (0,09 g) en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 1 ml de dimetilformamida A esta mezcla se le añade metil-amina (0,2 ml, 2,0 M en THF), hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino) (reactivo Bop) (0,16 g) y trietilamina (0,084 g) Se agita la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 2 h a temperatura ambiente Se añade acetato de etilo y se lava la mezcla con agua 3 veces, después con salmuera una vez Se seca la fase orgánica, se concentra y se purifica a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano (130) metanol (10) hidróxido amónico (1), de este modo se obtienen 0,095 g de 3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-3-piridin-4-il-propionamida

Paso 4

[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propil]-metil-amina



Se reduce la 3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-3-piridin-4-il-propionamida con borano aplicando el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, per sustituyendo el hidruro de litio y aluminio por borano, de

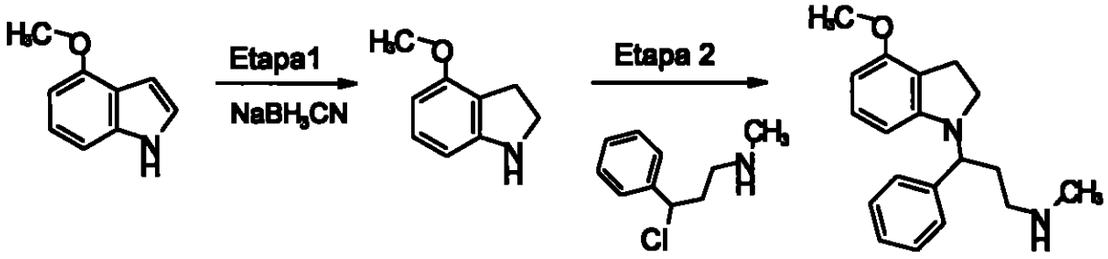
este modo se obtiene la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propil]-metil-amina, (M+H = 296)

En la anterior tabla 1 se recogen los compuestos obtenidos por el procedimiento recién descrito

Ejemplo 7

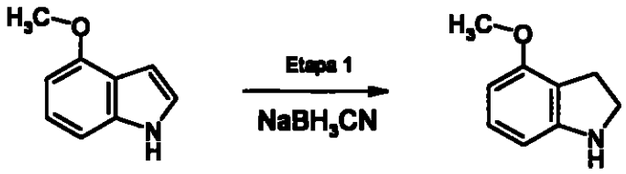
[3-(4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 7 se representa en el siguiente esquema H



ESQUEMA H

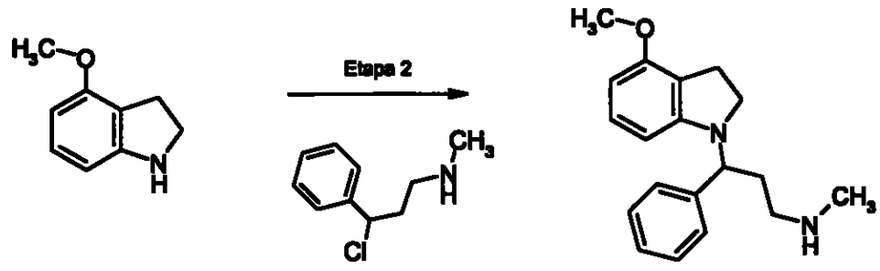
Paso 1



Se disuelve el 4-metoxiindol (0,735 g) en ácido acético (25 ml) y se enfría en un baño de hielo A esta solución se le añade en porciones el cianoborhidruro sódico (0,942 g) Una vez finalizada la adición se deja que la solución vuelva a la temperatura ambiente y se agita la solución durante una hora Se elimina el disolvente con vacío y se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución de carbonato sódico, agua y finalmente salmuera Se concentra la

fase orgánica y se purifica el producto resultante a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 5 95 de acetato de etilo diclorometano, de este modo se obtienen 0,404 g de la 4-metoxiindolina

Paso 2

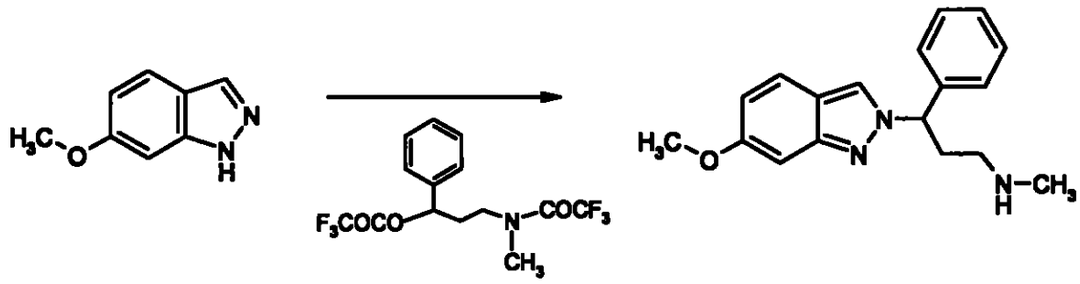


En un vial cerrado se combinan la 4-metoxiindolina (0,220 g) y el clorhidrato de la (3-cloro-3-fenil-propil)-metil-amina (0,162 g, Foster y col , US 4902710) y se calientan a 120 °C con agitación durante 3 horas Se recoge el material enfriado en acetato de etilo, se lava con una solución de carbonato sódico y agua, después se concentra a sequedad Se somete el residuo a una cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano (200) metanol (10) hidróxido amónico (1), de este modo se obtienen 0,126 g de la [3-(4-metoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, (M+H = 297)

En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos por el procedimiento recién descrito

Ejemplo 8

[3-(6-metoxi-indazol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina

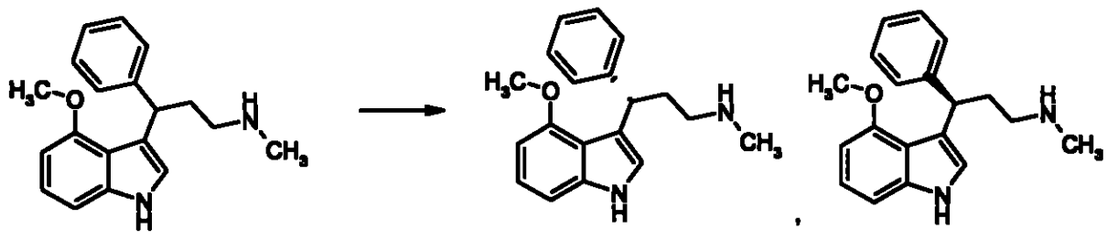


En un vial sellado se colocan 6-metoxiındazol (0,24 g, Tiefenthaler y col , Helvetica Chimica Acta (1967), 50(8), 2244-58) y trifluor-acetato de 3-[metil-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-1-fenil-propilo (0,596 g) y se calientan a 120 °C durante 4 horas Se recoge la goma oscura en diclorometano y se protege de nuevo con anhídrido trifluoracético (2 ml) mediante agitación durante 2 horas Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 3 7 de acetato de etilo - hexano, de este modo se obtienen 0,146 g del (3-indazol-2-il-3-fenil-propil)-metil-carbamato de trifluormetilo (no representado) Se disuelve este trifluoracetato en metanol (25 ml) y se le añade una solución acuosa 1N de hidróxido sódico Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentra a sequedad y se reparte entre acetato de etilo y agua Se seca la fase orgánica y se concentra a sequedad La purificación se lleva a cabo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano (200) metanol (10) hidróxido amónico (1), de este modo se obtienen 0,067 g de la [3-(6-metoxi-indazol-2-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, (M+H = 296)

En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento recién descrito

Ejemplo 9

Resolución de la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina en (*R*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina y (*S*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina



Se disuelve la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, 3,2 g (obtenidos aplicando el procedimiento del ejemplo 1), en diclorometano (300 ml) y se les añade el carbonato de di-tert-butilo (3,2 g) Se agita la solución así formada a temperatura ambiente durante una noche y después se concentra a sequedad Se introduce la mezcla en bruto en una columna de gel de sílice y se eluye con una mezcla 1 9 de acetato de etilo - hexano Cuando el producto empieza a eluir se cambia el disolvente a una mezcla 15 85 de los dos disolventes citados Se concentran todas las fracciones puras por evaporación, aislándose el producto protegido con Boc (no representado) en forma de espuma incolora, 4,06 g después de un secado a fondo

A continuación se separa la mezcla de enantiómeros protegidos con Boc mediante inyecciones múltiples en una columna preparativa Chiralpak AD de 50 x 500 mm empleando una mezcla 75 25 de hexanos isopropanol con un caudal de 50 ml/min Se disuelve el material del primer pico (0,99 g) en

acetonitrilo seco (50 ml) y se le añade yoduro sódico (2,02 g) Se añade por goteo con agitación el clorotrimetilsilano (1,46 g) Veinticinco minutos después de la adición se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y después acetato de etilo Se agita suavemente el sistema de dos fases durante 10 minutos, se separan las fases y se concentra la fase orgánica a sequedad, obteniéndose 0,992 g de un sólido cristalino, que se tritura en primer lugar con diclorometano y después con acetato de etilo, obteniéndose 0,805 g de la sal yodhidrato de la (*R*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, homogénea según un análisis por LC/EM Esta sal se convierte en la base libre por disolución en una mezcla de 100 ml de agua y 25 ml de metanol y por tratamiento con 4 ml de una solución 2N de hidróxido sódico Después de agitar durante 10 minutos se extrae la suspensión lechosa con dos porciones de acetato de etilo Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con magnesio sulfato y se concentran a sequedad, obteniéndose la base libre de la (*R*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina en forma de sólido blanco (0,543 g) A continuación se obtiene la sal clorhidrato recogiendo este material en acetato de etilo y añadiéndole por goteo 3 ml de cloruro de hidrógeno 1 M en éter Los disolventes se eliminan inmediatamente sin calentamiento La sal clorhidrato residual se recoge en diclorometano y se concentra a sequedad, para eliminar cualquier exceso de HCl Finalmente se recoge el residuo en la menor cantidad posible de diclorometano, se le añade acetato de etilo y se eliminan los disolventes a

presión reducida a 40 °C Se seca el polvo beige resultante a 40°C durante una noche, obteniéndose 0,575 g de la sal clorhidrato de la (*R*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, homogénea según LC/EM, de M+H = 295

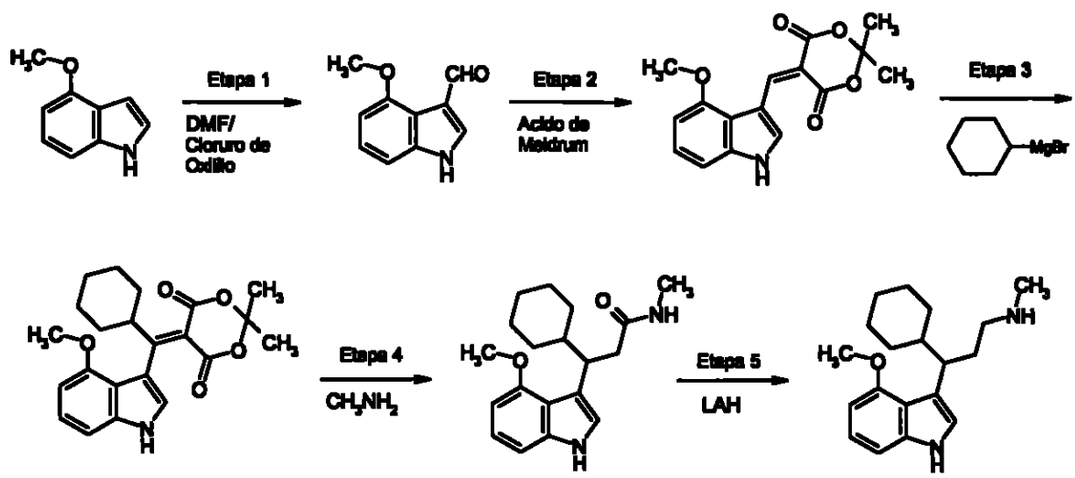
Se repite el procedimiento anterior con el material del segundo pico, obteniéndose la (*S*)-[3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, M+H = 295

En la anterior tabla 1 se recogen los estereoisómeros de los compuestos adicionales aislados aplicando el procedimiento recién descrito

Ejemplo 10

[3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 10 se representa en el siguiente esquema I



ESQUEMA I

Paso 1

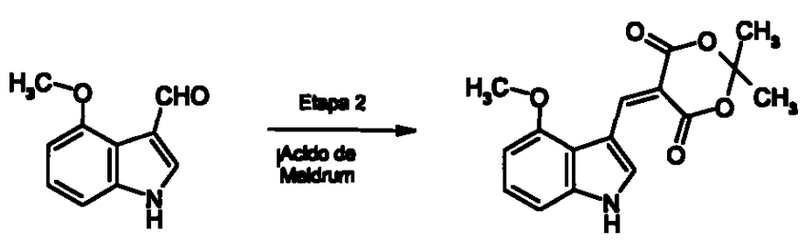
4-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído



Se enfría a 0°C una solución de DMF seca (0,75 g) en 50 ml dicloroetano y se coloca en atmósfera de nitrógeno Se disuelve el cloruro de oxalilo (1,03 g) en dicloroetano (5 ml) y se añade por goteo con agitación Se mantiene la solución en agitación hasta que no se observa burbujeo (unos 15 - 20 m) Se añade el 4-metoxiindol (1,0 g, 6,7 mmoles) en forma sólida a esta solución y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante cuatro horas Se interrumpe la reacción por adición cuidadosa de una solución de carbonato sódico al 10 % Se agita la mezcla de dos fases a temperatura ambiente durante 2 horas Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno, se reúnen los extractos orgánicos, se secan y se concentran a sequedad Se cromatografía el residuo en bruto a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 3 7 de acetato de etilo hexano para terminar en 1 1 de acetato de etilo hexano, de este modo se obtienen 1,13 g (95%) del 4-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído

Paso 2

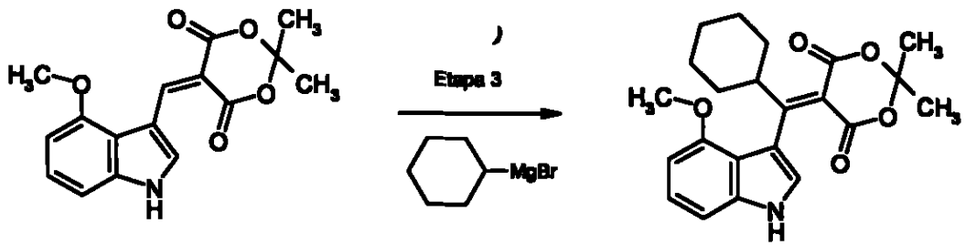
5-(4-metoxi-1H-indol-3-ilmetileno)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona



Se mezclan el 4-metoxiindol-3-carboxaldehído (5,0 g) y el ácido de Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, 4,11 g) con tolueno (200 ml) A esta mezcla se le añaden 0,6 ml tanto de piperidina como de ácido acético Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante cuatro horas Se filtra el precipitado y se lava con tolueno, obteniéndose 4,25 g de la 5-(4-metoxi-1H-indol-3-ilmetileno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona en bruto, en forma de sólido anaranjado, que se utiliza sin más purificación

Paso 3

5-[ciclohexil-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona



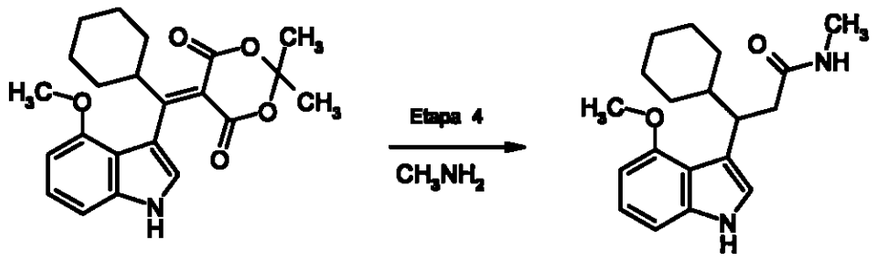
Se disuelve la 5-(4-metoxi-1H-indol-3-ilmetileno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (0,392 g) en THF seco (15 ml) y se vierte lentamente sobre 10 ml de una solución 1M de bromuro de ciclohexil-magnesio a temperatura ambiente y con agitación Se agita la mezcla reaccionante durante 20 minutos y se purifica por adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro amónico, se acidifica con HCl diluido y se extrae con acetato de etilo Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice La elución se realiza con una mezcla 3 7 de acetato de etilo - hexano, obteniéndose 0,390 g de la

256

5-[ciclohexil-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

Paso 4

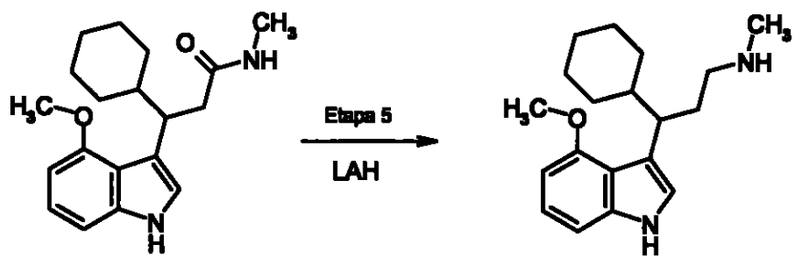
3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-propionamida



Se trata la 5-[ciclohexil-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona con metilamina aplicando el procedimiento del paso 2 del ejemplo 1, de este modo se obtiene la 3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-propionamida, (M+H = 315)

Paso 5

[3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina



Se trata la 3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-propionamida con hidruro de litio y aluminio aplicando el procedimiento del paso 3 del ejemplo 1, de este modo se obtiene la [3-ciclohexil-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina, (M+H = 301)

Se obtiene de forma similar, utilizando los reactivos de Grignard apropiados en el paso 3

[3-ciclohexil-3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina,

[3-(1H-indol-3-il)-4-metil-pentil]-metil-amina,

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

[3-(1H-indol-3-il)-4-fenil-butil]-metil-amina, y

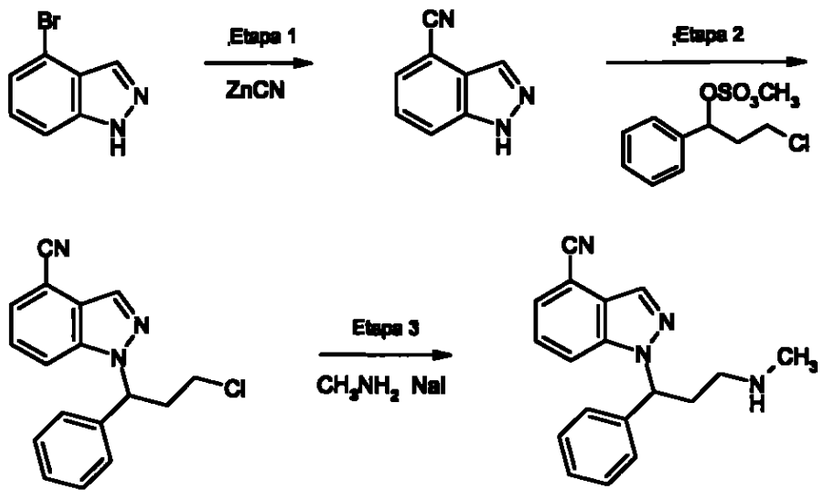
[3-(1H-indol-3-il)-5-fenil-pentil]-metil-amina

En la anterior tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento recién descrito

Ejemplo 11

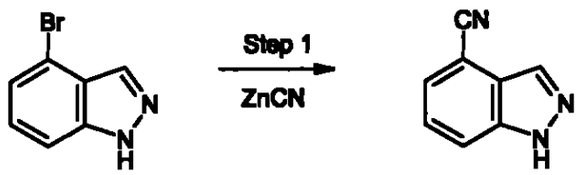
1-(3-metilamino-1-fenil-propil)-1H-indazol-4-carbonitrilo

El procedimiento de síntesis del ejemplo 11 se representa en el siguiente esquema J



ESQUEMA J

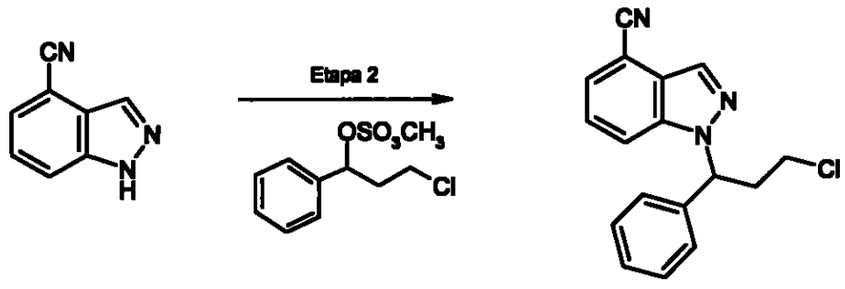
Paso 1



Se añade el 4-bromoindazol (1,0 g, Judkins y col , WO 9641803) y el cianuro de cinc (0,6 g) a la N-metilpirrolidona (12,5 ml) y se colocan en atmósfera de argón A esta mezcla se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,88 g) y se calienta la mezcla reaccionante a 85 °C durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se concentra a sequedad Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice empleando como disolvente eluyente una mezcla 5 95 de acetato de etilo - diclorometano, de este modo se obtienen 0,581 g del 4-cianoindazol puro

Paso 2

1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indazol-4-carbonitrilo

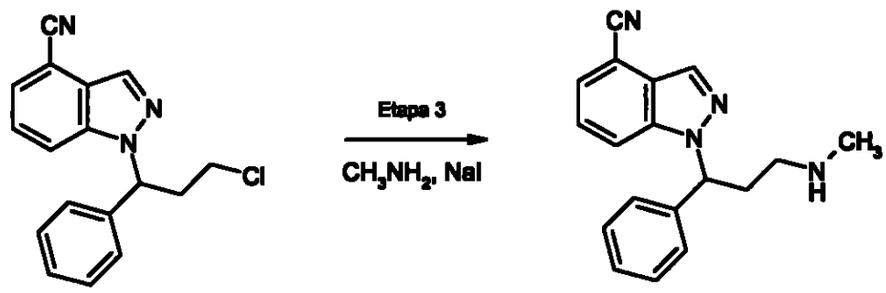


Se añade hidruro sódico (0,092 g, al 60% en aceite) a una solución de 4-cianoindazol (0,300 g) en N-metilpirrolidona y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos Se añade el metanosulfonato de 3-cloro-1-fenil-propilo sólido (0,573 g) y después 3 ml más de N-metilpirrolidona Se agita la mezcla reaccionante durante 6 horas más a temperatura ambiente Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua, después con salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se

c ncentra a sequedad, obteniéndose un resıduo que se purifıca por cromatografía de columna a través de gel de sílice utilızando una mezcla 1 9 de acetato de etılo - hexano, de este modo se obtıene el 1-(3-cloro-1-fenıl-propil)-1H-ındazol-4-carbonitrilo (0,228 g) en forma de espuma, (M+H = 297)

Paso 3

1-(3-metılamıno-1-fenıl-propil)-1H-ındazol-4-carbonıtrılo



Se dısuelve el 1-(3-cloro-1-fenil-propıl)-1H-ındazol-4-carbonıtrılo (0,228 g) en 3 ml de una solucıón de metilamina al 33% en metanol y se le añade yoduro sódıco (0,100 g) Se somete la mezcla reaccıonante a la ırradıacıón de un microondas a 100 °C durante 45 minutos Se elımınan los disolventes de la mezcla reaccıonante enfriada y se reparte el producto en bruto entre acetato de etılo y agua Se lava la fase orgánica y se concentra y se purifıca el resıduo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de dıclorometano (200) metanol (10) hıdróxıdo amónıco (1), de este modo se obtıenen 0,151 g del 1-(3-metıl-amıno-1-fenıl-propıl)-1H-ındazol-4-carbonıtrılo, (M+H = 291)

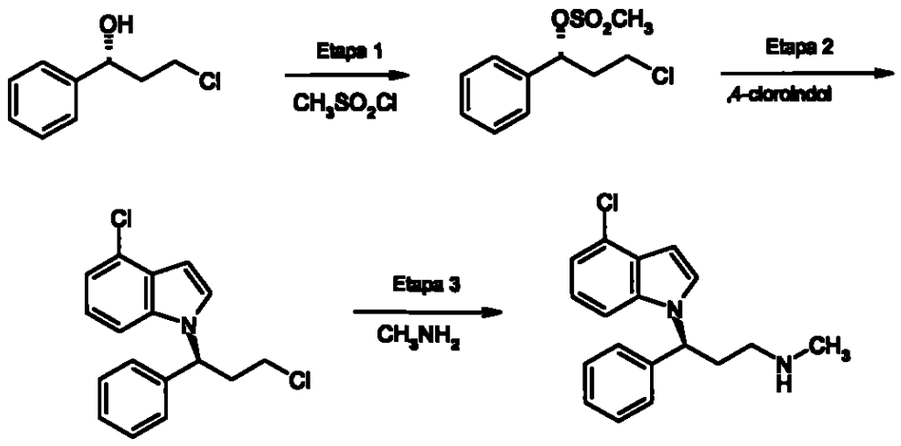
En la anterıor tabla 1 se recogen compuestos adıcionales obtenıdos aplıcando el procedımıento recıén descrıto

En muchos casos se omite el paso 1 y se utiliza en el paso 2 un indol debidamente sustituido en lugar del 4-cianoindazol

Ejemplo 12

(S)-[3-(4-cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina

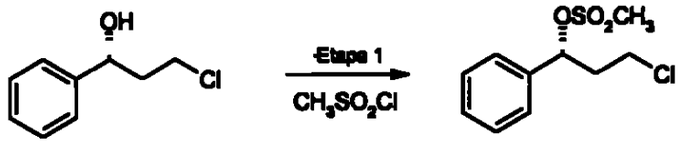
El procedimiento de síntesis del ejemplo 12 se representa en el siguiente esquema K



ESQUEMA K

Paso 1

Metanosulfonato de 3-cloro-1-fenil-propilo

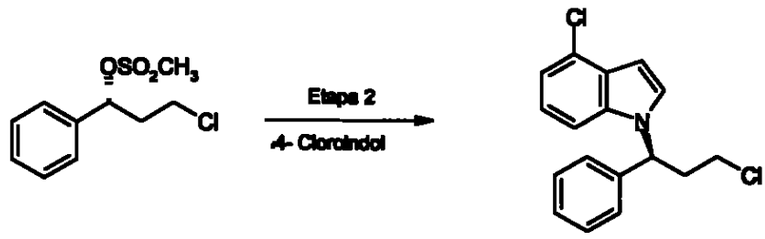


A una solución del (R)-3-cloro-1-fenil-propan-1-ol (Aldrich) (0,250 g) en 40 ml diclorometano se le añade a 0°C la trietil-amina (0,272 g) y después se le añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (0,185 g) Se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 2 horas y después se interrumpe la reacción por adición de una solución de bicarbonato sódico Se separan las fases y la fase orgánica se concentra a sequedad, obteniéndose el metanosulfonato de

3-cloro-1-fenil-propilo en forma de aceite que se utiliza directamente en el paso siguiente

Paso 2

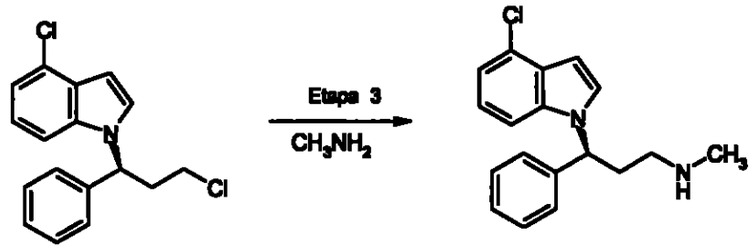
(S)-4-cloro-1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol



A una solución de 4-cloroindol (0,222 g) en DMF seca (7,5 ml) se le añade hidruro sódico (0,064 g) a temperatura ambiente Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y después se disuelve el metanosulfonato de 3-cloro-1-fenil-propilo en bruto del paso anterior en DMF (5 ml) y se añade a 0 °C a la mezcla reaccionante y se agita durante 2 horas Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera, después se seca con magnesio sulfato, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose un aceite La purificación del producto en bruto se realiza por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo el producto deseado con una mezcla 1 9 de acetato de etilo - hexano El (S)-4-cloro-1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol así obtenido pesa 0,251 g y es suficientemente puro para utilizarse en el paso siguiente

Paso 3

(S)-[3-(4-cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina

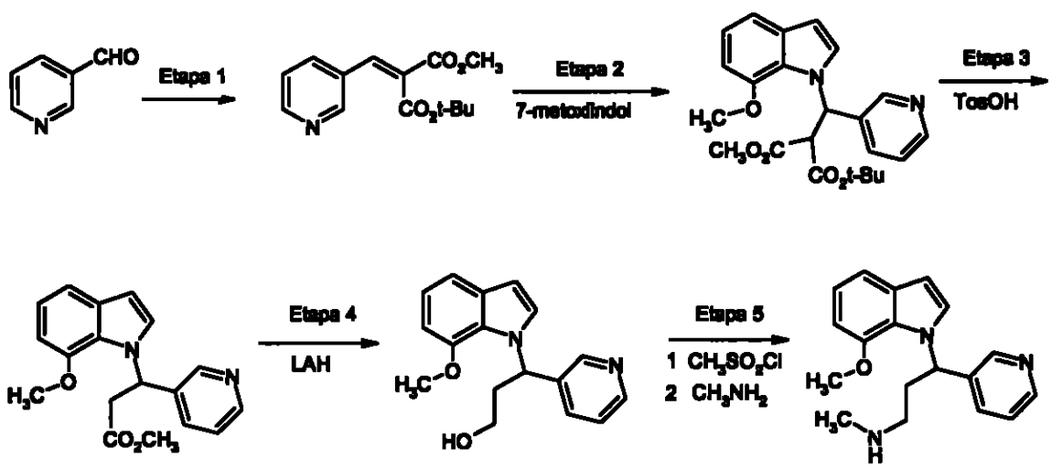


Se hace reaccionar el (S)-4-cloro-1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-indol (0,228 g) con metilamina con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 11, obteniéndose 0,135 g de la (S)-[3-(4Cloro-indol-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, (M+H = 300)

Ejemplo 13

[3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina

El procedimiento de síntesis del ejemplo 12 se representa en el siguiente esquema L

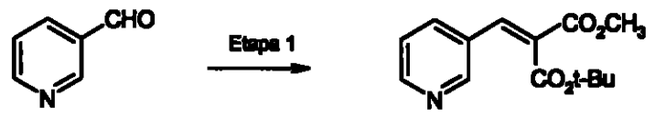


ESQUEMA L

Paso 1

2-piridin-3-ilmetileno-malonato de tert-butilo y de metilo

263



Se calienta a reflujo una mezcla de piridina-3-carboxaldehído (2,72 g), propanodioato de 1,1-dimetiletil y de metilo (4,42 g), piperidina (0,173 g) y ácido benzoico (0,155 g) en benceno (100 ml) con eliminación continua del agua que se va formando mediante una trampa de Dean-Stark durante 12 horas Se enfría la mezcla, se lava con una solución de bicarbonato, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna, eluyendo con una mezcla 3 7 de acetato de etilo - hexano, de este modo se obtiene el 2-piridin-3-ilmetileno-malonato de tert-butilo y de metilo racémico, en forma de aceite (3,21 g)

Paso 2

2-[(7-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il-metil]-malonato de tert-butilo y de metilo



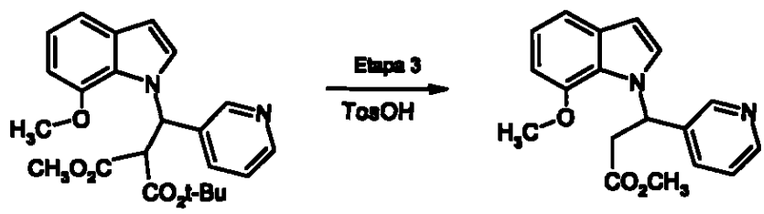
A una solución de 7-metoxiindol en DMF se le añade a 0°C hidruro sódico (0,086 g, 60% en oil) y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos Se añade el 2-piridin-3-ilmetileno-malonato de tert-butilo y de metilo (0,470 g) y se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera, después se seca con sulfato magnésico, se filtra y

264

se concentra a sequedad, obteniéndose el 2-[(7-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il-metil]-malonato de tert-butilo y de metilo en bruto, que se cristaliza en una mezcla de hexano - éter (0,207 g)

Paso 3

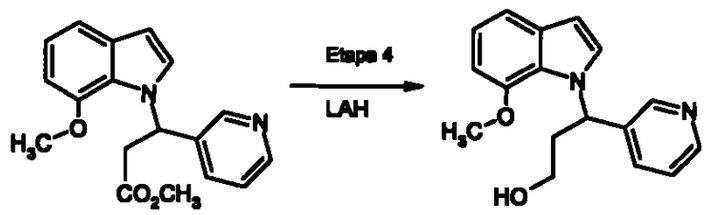
3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propionato de metilo



Se disuelve el 2-[(7-metoxi-indol-1-il)-piridin-3-il-metil]-malonato de tert-butilo y de metilo (0,200 g) en tolueno (50 ml) y se trata con ácido p-toluenosulfónico (0,102 g) Se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo y se agita durante 4 horas Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el 3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ol en forma de aceite, que se purifica por cromatografía de columna (mezcla 3 7 de acetato de etilo - hexano)

Paso 4

3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ol

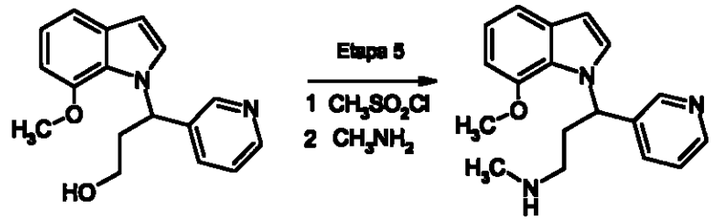


265

A una solución de 3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propionato de metilo (0,290 g) en THF (10 ml) se le añade a 0°C una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 1 ml) Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a temperatura ambiente A esta solución se le añade el sulfato sódico decahidratado (1 g) y se continúa la agitación hasta que deja de observarse el burbujeo Se filtra la suspensión a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a sequedad Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, de este modo se obtiene el 3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ol (0,178 g) en forma de aceite, (M+H = 283)

Paso 5

[3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina



A una solución de 3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propan-1-ol en diclorometano (10 ml) se le añade por goteo a 0°C la trietilamina (0,086 g) y después el cloruro de metanosulfonilo (0,071 g) Se agita la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura y después se interrumpe la reacción repartiendo la mezcla entre agua y diclorometano Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato, se seca y se concentra a sequedad Se recoge el producto en bruto en una solución etanólica de metil-amina (al 33%, 4

ml), se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 100 °C en un reactor de microondas Se enfría, se eliminan los disolventes, se reparte el producto en bruto entre diclorometano y una solución de bicarbonato y se separa la fase orgánica Se purifica el residuo resultante por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano, metanol e hidróxido amónico, de este modo se obtienen 0,088 g de la [3-(7-metoxi-indol-1-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina

Ejemplo 14

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una, una cápsula equivale aproximadamente la dosis diaria total

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0%

estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea

Composición para la administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotonía

agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica Se completa el peso de la solución añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas

Ejemplo 15

Exploración de antagonistas de transportadores de serotonina humana (hSERT) mediante un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se aplica el ensayo de exploración de este ejemplo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hSERT por competición con el citalopram-[H^3]

El ensayo de proximidad de centelleo (SPA) consiste en poner el radioligando en una proximidad inmediata al f co centelleante de las esferillas (perlas) para estimular la emisión de la luz En este ensayo, las membranas que con-

tienen los receptores se fijan previamente sobre las esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador La emisión de la luz es proporcionar a la cantidad de radioligando fijado El radioligando sin fijar no produce señal debido a hallarse a una proximidad distante con respecto al foco centelleante (falta de transferencia energética)

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col , Eur J Pharmacol 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hSERT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO_2 Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4) Las membranas se preparan a partir de un solo cubo ($7,5x10^9$ células en total) Se homogeneízan las células con un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos) Después se centrifuga el material homogeneizado a 48 000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el perdigón (culote) en tampón fresco Después de una segunda centrifugación se rehomogeneíza el perdigón y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo Por

ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3 mg/ml (p v) y se almacenan a -80 °C

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4) Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando citalopram-[H^3] a razón de 50 µl/hoyo Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA Amersham (n° de cat RPQ0282V) a cada hoyo A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana esferillas Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía bajo, modo de eficiencia normal, región A 1,50-35,00, región B 1,50-256,00, tiempo de recuento (min) 0,40, sustracción de fondo ninguna, corrección de vida media no, indicador atenuación tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa No, reducción de diafonía Paro)

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(recuento de compuesto por minuto (CPM) en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100] Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal

iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente

$$y = \frac{max - min}{1 + (IC50/x)^n} + min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill Se determina la constante de disociación de inhibición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de serotonina humano Por ejemplo, la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina posee una IC_{50} de aproximadamente 8,9 cuando se realiza el ensayo recién descrito

Ejemplo 16

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hNET por competición con la nisoxetina-[H^3] Al igual que en el ensayo de los hSERT del ejemplo anterior, se fijan previamente las membranas que contienen receptores sobre esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador La emisión de luz es proporcionar a la cantidad de

radioligando fijado, mientras que el radioligando sin fijar no produce señal

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col , Eur J Pharmacol 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hNET recombinantes (clon HEK-hNET #2) se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO_2 Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4) Las membranas se preparan a partir de un solo cubo ($7,5x10^9$ células en total) Se homogeneízan las células con un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos) Después se centrifuga el material homogeneizado a 48 000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el perdigón en tampón fresco Después de una segunda centrifugación se rehomogeneíza el perdigón y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3-6 mg/ml (p v) y se almacenan a -80 °C

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando nisoxetina-[H^3] (Amersham, n° de cat TRK942 o Perkin Elmer, n°

de cat NET1084, actividad específica 70-87 Ci/mmol, concentración patrón 1,22e-5 M, concentración final 8,25e-9 M) y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4) Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 µl/hoyo) y se les añade el radioligando a razón de 50 µl/hoyo Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 µg 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA de Amersham (n° de cat RPQ0282V) a cada hoyo A la placa de ensayo se le añaden 130 µl de la mezcla de membrana esferillas Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía bajo, modo de eficiencia normal, región A 1,50-35,00, región B 1,50-256,00, tiempo de recuento (min) 0,40, sustracción de fondo ninguna, corrección de vida media no, indicador atenuación tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa No, reducción de diafonía Paro)

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100] Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente

$$y = \frac{max - min}{1 + (IC50/x)^n} + min$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill Se determina la constante de disociación de inhibición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki

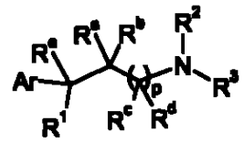
Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de norepinefrina humano Por ejemplo, la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina posee una IC_{50} de aproximadamente 7,3 cuando se realiza el ensayo recién descrito

La presente invención se ha descrito con referencia a las formas específicas de ejecución de la misma, per los expertos en la materia entenderán que se pueden introducir diversos cambios y equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención Además se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición material, proceso, paso o pasos de proceso concretos al espíritu y alcance objetivo de la presente invención Todas las modificaciones de este tipo están contempladas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas

276

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula I



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

p es 1 ó 2,

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido, o

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo,

cicloalquilmetilo, o

alquilo ramificado,

R^2 y R^3 cada uno con independencia del otro es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxialquilo,

alcoxialquilo,

bencilo,

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a siete eslabones opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre N, O y S,

R^a es

hidrógeno, o

alquilo,

R^b es

hidrógeno,

alquilo,

hidroxi,

alcoxi, o

hidroxialquilo,

R^c y R^d cada uno con independencia del otro es

hidrógeno, o

alquilo,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^a y R^b y los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S,

o uno de R^2 y R^3 junto con uno de R^c y R^d junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cuatro a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S, y

R^e es hidrógeno o alquilo,

con la condición de que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y no formen un anillo de seis eslabones y cuando Ar es indol-3-ilo, p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es benzotiazol-2-ilo y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo , y además con la condición que cuando p es 1, R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno, Ar es indolilo y R^1 es heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 1

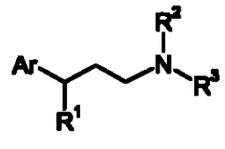
3 El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a, R^b, R^c y R^d son hidrógeno

4 El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^e es hidrógeno

5 El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^1 es arilo o heteroarilo

6 El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

7 El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto es de la fórmula II



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que

R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo, y Ar y R^1 tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

con la condición de que cuando Ar es indol-1-ilo y R^1 es fenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente metilo y cuando Ar es indol-3-ilo y R^1 es fenilo o 3-metoxifenilo, entonces R^2 y R^3 no sean simultáneamente hidrógeno, y cuando Ar es benzotiazol-2-ilo, y R^1 es fenilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo, y con la condición además que cuando Ar es indolilo, y R^1 es un heteroarilo seleccionado de tienilo, furanilo, piridinilo y quinolinilo, entonces uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro sea alquilo

8 El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es fenilo o piridilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

9 El compuesto de la reivindicación 8, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos, tres o cuatro veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

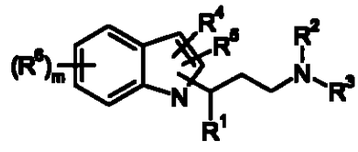
10 El compuesto de la reivindicación 9, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido una, dos o tres veces por alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi,

cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi

11 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indol-1-ilo, indol-2-ilo, o indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

12 El compuesto de la reivindicación 10, en el que Ar es indazol-1-ilo, indazol-2-ilo, o indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

13 El compuesto de la reivindicación 7, dicho compuesto es de la fórmula III



III,

en la que

m es de 0 a 4,

R^4 y R^5 cada uno con independencia del otro es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi,

cada R^6 con independencia de su aparición es alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, heteroalquilo, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$, $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$, $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$, o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$, en los que q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo, hidroxi, o alcoxi, y

R^1, R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 6

14 El compuesto de la reivindicación 13, en el que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo opcionalmente sustituido

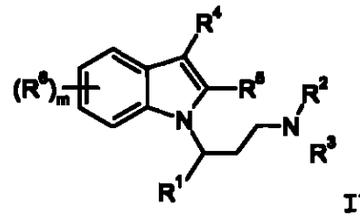
15 El compuesto de la reivindicación 14, en el que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es alquilo

16 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 0, 1 ó 2 y R^6 es halógeno, alquilo, alcoxi o ciano

17 El compuesto de la reivindicación 15, en el que m es 1 y R^6 es halógeno o alcoxi y ocupa la posición 4 ó 7 del sistema de anillo del indol

18 El compuesto de la reivindicación 15, en el que R^4 y R^5 son hidrógeno

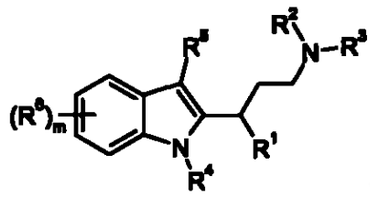
19 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula IV



IV,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

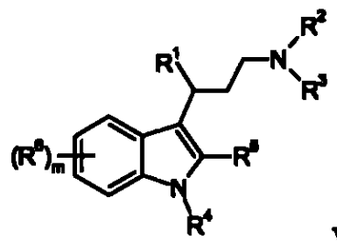
20 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula I



V,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

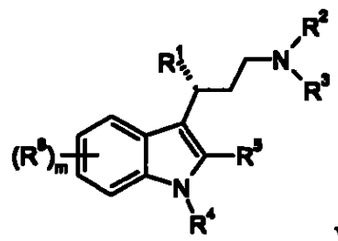
21 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VI



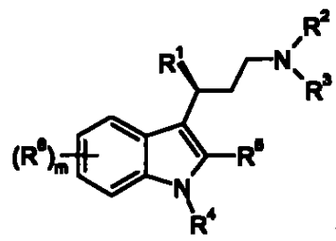
VI,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

22 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VIa o VIb



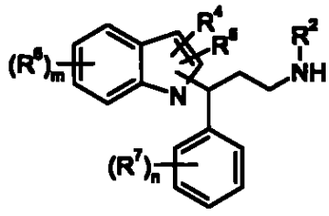
VIa,



VIb,

en la que m, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

23 El compuesto de la reivindicación 13, dicho compuesto es de la fórmula VII



VII,

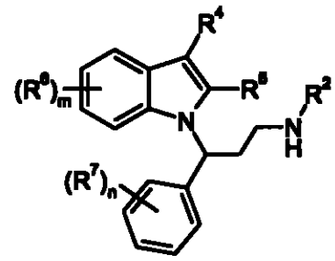
en la que

n es de 0 a 4,

cada R^7 con independencia de su aparición es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o ciano, o dos de R^7 pueden formar un resto alquileno-dioxi, y

m, R^2, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 13

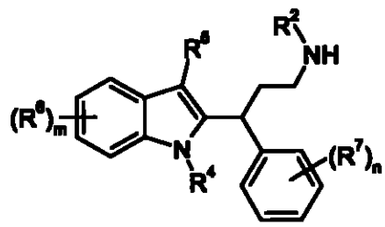
24 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula VIII



VIII,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

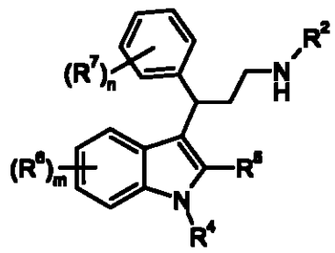
25 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula IX



IX,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

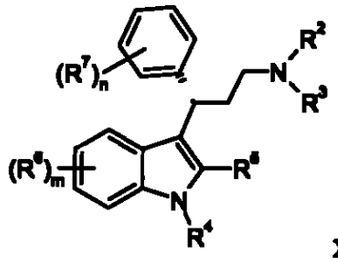
26 El compuesto de la reivindicación 23, dicho compuesto es de la fórmula X



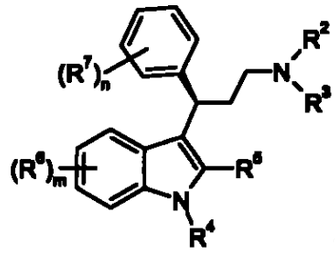
X,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 23

27 El compuesto de la reivindicación 26, dicho compuesto es de la fórmula IXa o IXb



Xa,



Xb,

en la que m, n, R^2, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen los significados definidos en la reivindicación 25

28 El compuesto de la reivindicación 1, en donde

Ar es

indolilo elegido entre indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

2,3-dihidroindolilo elegido entre 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

indazolilo elegido entre indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

bencimidazolilo elegido entre bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzofuranilo elegido entre benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

benzotiofenilo elegido entre benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido, o

benzoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

benzotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido,

R^1 es

arilo elegido entre fenilo y naftilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

heteroarilo elegido entre pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo quinolinilo e isoquinolinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido,

arilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo,

cicloalquilmetilo, o

alquilo ramificado,

29 Un compuesto elegido del grupo de

[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-3-il-propil]-metil-amina, y

[3-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-tiofen-2-il-propil]-metil-amina

30 Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable

241

TRADUCCION OFICIAL No 2006-11-23-798

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento público

2 ha sido firmado por P Swain

3 actuando como Funcionario que Certifica

4 lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E U

CERTIFICADO

5 en Washington, D C 6 el 15 de abril de 2005

7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos

8 No 05016536-13

9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)

Patrick O Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
Res. 8177/00 MINJUSTICIA

NITA M COMBARIZA TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
REPUBLICA DE COLOMBIA

NOV 27 P 4:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

531238

COTEJA FIRMA QUE APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

241

292

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de marzo de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 01 de septiembre de 2004

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
(firma ilegible)
P SWAIN
Funcionario que Certifica

293

PATENTES ROCHE BIOSCIENCE ID 6508555322 SEP 01'04 7 48 No 001

P 01

Formato PTO-1595 1-3-92 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO **PATENTES UNICAMENTE**	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos	
1 Nombre de la parte(s) que transfiere 1 Robert WEIKERT 2 Robert GREENHOUSE 3 Saul JAIME-FIGUEROA 4 Karin Ann STEIN 5 Deborah Carol REUTER	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3 Naturaleza del traspaso [X] TRASPASO II Fecha de Ejecución 31 de agosto de 2004	
4 Número(s) de solicitud o número de patente Expediente No R0206A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A. Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s) No Serial de los EE UU 60/576 044, presentada el 1 de junio de 2004	
5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento Nombre Grant D Green Dirección ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas UNA 7 Total derechos (37 CFR 3 41) $40 00 [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y para cargar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No 18-1700

294

	8 Número de la cuenta de depósito 18-1700
NO USE ESTE ESPACIO	

9 Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original

Robert C Hall Reg No 39 209	(firma ilegible)	31 de agosto de 2004
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [4]

700111421

TRASPASO I

POR CUANTO, Nosotros, Robert Weikert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Kann Ann Stein y Deborah Carol Reuter, ("Cedentes"), con las respectivas direcciones indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto, llamada

"3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACION DE MONOAMINAS"

(la "Invención"), descrita en la solicitud de patente No Serial de los EE UU 60/576 044, presentada el 1 de junio de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud"),

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO LLC, una sociedad de Delaware, que tiene su dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho sobre la invención y en las Patente(s) de Invención que se obtendrán por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos,

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, el Cedente(s) reconoce el interés de Roche en la invención y por lo tanto cede a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describe y reivindica en la solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U S C § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U S C § 119(e), o 35 U S C §120, o en

cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América, la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención haya podido ser otorgada

El Cedente(s) por el presente conviene que tienen pleno derecho para ceder todo el interés en el presente cedido y no ha ejecutado ningún acuerdo en conflicto con el presente

El Cedente(s) además conviene ejecutar y entregar cuando se le solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes que reivindican prioridad sobre ella

El Cedente(s) además conviene cooperar y participar en cualquier administración o procedimiento legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le reembolse al Cedente(s) cualquier gasto incurrido en relación con ellos por el Cedente(s)

Esta cesión entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para solicitud de patente, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud

He leído y entiendo este documento de Traspaso para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación

Firma (ilegible) Fecha 8/31/04
Robert Weikert
1027 Doeg Road, Boulder Creek, California 95006, EU

Firma (ilegible) Fecha 8/31/04
Robert Greenhouse
7173 Arbeau Drive, Newark, California 94560, EU

Firma (ilegible) Fecha 8/31/04
Saul Jaime-Figueroa
4790 Canvasback Common, Fremont, California 94555, EU

Firma (ilegible) Fecha 8/31/04
Karin Ann Stein
1174 Nilda Avenue, Mountain View, California 94040, EU

Firma (ilegible) Fecha 8/31/04
Deborah Carol Reuter
300 Oak Ridge Roak, Los Gatos, California 95033, EU

Documento No 125906v1 Caso No R0206A-PRO
No Serial 60/576 044
PATENTE
REEL 015099 FRAME 0124

298

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss
Condado de Santa Clara)

El 31 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Robert Weikert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Kann Ann Stein y Deborah Carol Reuter ☐ a quien conozco personalmente
☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria
ser la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial
(firma ilegible)
Firma del Notario Público

OPCIONAL

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

299

Título o Tipo de Documento Traspaso I (a Roche Palo Alto LLC) R0206A-PRO

Fecha del Documento 31 de agosto de 2004 Número de Páginas -2-

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario _____

☒ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s)

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián o Conservador

☐ Otro _____

El Signatario es Representante de sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO 09/01/2004

PATENTE

REEL 015099 FRAME 0125

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Case 22601 R03C
Colombia assign I

300

APOSTILLE

(Convention de La Huye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document

2 has been signed by P Swain

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the fifteenth of April, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05016536-13

9 Seal/Stamp

10 Signature

Patrick O Hatchett

B

Case 22601 R0206
assign I Colombia

301

A 1287884

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 23, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON September 01, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P SWAIN
Certifying Officer

3 of 4

302

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID 6508555322 SEP 01'04 7 48 No 001 P 01

Form PTO-1595
1-3-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks Please record the attached original documents or copy thereof

1 Name and address of conveying party(ies)

1 Robert WEIKERT
2. Robert GREENHOUSE
3 Saul JAIME-FIGUEROA
4 Karin Ann STEIN
5 Deborah Carol REUTER

2 Name and address of receiving party(ies)

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3 Nature of conveyance [X] ASSIGNMENT
Execution Date of Assignment
August 31 2004

4 Application number(s) or patent number(s)
A Patent Application No (s)
U S Serial No 60/576,044 filed June 1, 2004

Attorney Docket No R0206A-PRO
B Patent No (s)

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name Grant D Green
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto California 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7 Total fee (37 CFR 3 41) $ 40 00
[ ] Enclosed
[X] Authorized to be charged to deposit account

8 Deposit Account Number 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature
To the best of my knowledge and belief the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document

Robert C. Hall Reg. No. 39,209
Name of Person Signing

Signature

August 31, 2004
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document [4]

RETURN FAX (650) 855-5322

125491

700111421

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We Robert Welkert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Karin Ann Stein, and Deborah Carol Reuter ("Assignors) having the respective addresses indicated below have invented certain subject matter entitled,

"3-AMINO-1-ARYLPROPYL INDOLES AS MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS"

(the Invention") described in patent application U S Serial No 60/576,044, filed June 1, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application"),

AND WHEREAS ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche") a company of Delaware having an address at 3431 Hillview Avenue Palo Alto California 94304 , desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto

NOW THEREFORE In exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche s interest in the invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights title and interest Including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property in the Invention as described and claimed in the Application or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U S C §111(a) claiming benefit of said Application under 35 U S C §119(e) or 35 U S C §120 or in any continuation continuation-in-part continued prosecution application divisional substitute reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America the Invention application and Letters Patent(s) to be owned by Roche its successors assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay to Roche its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors

ASSIGNMENT I

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application as indicated in the Filing Receipt for said Application

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto as indicated by my signature as set forth below

Signature Robert Welkert Date 8/31/04
Robert Welkert
1027 Doeg Road Boulder Creek California 95006 US

Signature Robert Greenhouse Date 8/31/04
Robert Greenhouse
7173 Arbeau Drive Newark California 94560 US

Signature Saul Jaime-Figueroa Date 8/31/04
Saul Jaime-Figueroa
4790 Canvasback Common Fremont California 94555 US

Signature Karin Ann Stein Date 8/31/04
Karin Ann Stein
1174 Nilda Avenue Mountain View California 94040 US

Signature Deborah Carol Reuter Date 8/31/04
Deborah Carol Reuter
300 Oak Ridge Road Los Gatos California 95033 US

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara } ss

On August 31, 2004 before me Barbara Nolan, Notary Public
(Date) (Name and Title of Officer (e.g. Jane Doe, Notary Public))

personally appeared Robert Weikert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Karin Ann Stein, and Deborah Carol Reuter
(Name(s) of Signer(s))

☐ personally known to me
XX proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument

WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan
(Signature of Notary Public)

BARBARA NOLAN
Commission # 1408433
Notary Public California
San Mateo County
My Comm. Expires Mar 26, 2007

(Place Notary Seal Above)

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document Assignment I (to Roche Palo Alto LLC) R0206A-PRO

Document Date August 31, 1004 Number of Pages -2-

Signer(s) Other Than Named Above _____ _____

Capacity(ies) Claimed by Signer
Signer's Name _____ _____ _____

XX Individual
☐ Corporate Officer — Title(s) _____ _____ _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other _____ _____ _____

Signer is Representing self _____ _____

(Right Thumbprint of Signer)

© 1997 National Notary Association 9350 De Soto Ave P.O. Box 2402 Chatsworth, CA 91313-2402 Prod. No. 5907 Reorder Call Toll-Free 1-800-876-6827

306

TRADUCCION OFICIAL No 2006-11-23-797

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento público

2 ha sido firmado por T Lawrence

3 actuando como Funcionario que Certifica

4 lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E U

CERTIFICADO

5 en Washington, D C 6 el 15 de abril de 2005

7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos

8 No 05016536-7

9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)

Patrick O Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 8177/99 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

DESEA ASISTIR
NOV 21 P 4:59
JEFE DE LEGALIZACIONES
DIGITAL S.L.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
531239
COTEJA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
LAS FUNCIONES INDICADAS

309

307

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

01 de abril de 2005

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 14 de septiembre de 2004

Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
(firma ilegible)
T LAWRENCE
Funcionario que Certifica

310

Formato PTO-1595

1-3-92 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO

PATENTES UNICAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

1 Nombre de la parte(s) que transfiere
ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe
F HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3 Naturaleza del traspaso
[X] TRASPASO II
Fecha de Ejecución
13 de septiembre de 2004

4 Número(s) de solicitud o numero de patente Expediente No R0206A-PRO
Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es
A. Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s)
No Serial de los EE UU 60/576 044, presentada el 1 de junio de 2004

5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento
Nombre Grant D Green
Dirección ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6 Número total de solicitudes y patentes comprendidas UNA

7 Total derechos (37 CFR 3 41) $40 00
[X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y para cargar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No 18-1700
8 Número de la cuenta de depósito 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

309

9 Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original

Robert C Hall Reg No 39 209	(firma ilegible)	14 de septiembre de 2004
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento [3]

310

País _____
Ref Basilea No 22601 _____

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No Serial EE UU 60/576 044, presentada el 1 de junio de 2004, llamada

3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACION DE MONOAMINAS

Por **Robert Weikert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Karin Ann Stein, y Deborah Carol Reuter**

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/576 044 como prioridad Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés

310

en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 31 de agosto de 2004 por Robert Welkert, Robert Greenhouse, Saul Jaime-Figueroa, Karin Ann Stein, y Deborah Carol Reuter

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Republica de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de Américа y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos cedida por el Cedente en esta Cesión El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión

Palo Alto, California, EE UU
Fecha 13 de septiembre de 2004

ROCHE PALO ALTO LLC
Por (firma ilegible)
Grant D Green
Director Legal de Propiedad Intelectual

312

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss
Condado de Santa Clara)

El 13 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Grant D Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial
(firma llegible)

Caso No R0206A-PRO USSN 60/576 044

REGISTRADO 09/14/2004 **PATENTE**
REEL 015138 FRAME 0303

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

315

Case 22601
Colombia assign #

313

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document

2 has been signed by T Lawrence

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the fifteenth of April, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer United State Department of State*

8 No 05016536-7

9 Seal/Stamp

10 Signature

Patrick O Hatchett

316

Case 22601 (R0206)
Colombia
assign II
3/14

A 1363718

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

April 01, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON SEPTEMBER 14, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T Lawrence

T LAWRENCE
Certifying Officer

315

ROCHE BIOSCIENCE PAT ID 6508555322 SEP 14 04 9 47 No 003 P 01

Form PTO-1595
1-3-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks Please record the attached original documents or copy thereof.

1 Name and address of conveying party(ies)

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO CALIFORNIA 94304

2 Name and address of receiving party(ies)

F HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3 Nature of conveyance
[X] ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment.
September 13, 2004

4 Application number(s) or patent number(s) Attorney Docket No R0206A-PRO
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is
A. Patent Application No (s) B Patent No (s)
U S Serial No 60/576,044, filed June 1, 2004

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name Grant D Green
Address ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO CALIFORNIA 94304

6 Total number of applications and patents involved
ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) $ 40 00
[X] Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No 18-1700

8 Deposit Account Number. 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document

Robert C. Hall Reg No. 39,209
Name of Person Signing

Signature

Sept 14 2004
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document [3]

NOLANB1281 10v1

318

319

Country _____
Basel Ref No 22601

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor) a company of the State of Delaware United States of America having its principal place of business at Palo Alto California, United States of America hereby assigns to

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse CH 4070 Basle, Switzerland

all of its right title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent U S Serial No 60/576,044 filed June 1, 2004 entitled

3 AMINO-1-ARYI PROPYL INDOLES AS MONOAMINE RFUPTAKE INHIBITORS

by Robert Weikert, Robert Greenhouse Saul Jaime-Figueroa, Karin Ann Stein, and Deborah Carol Reuter

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions which subsequent application(s) claim this application Serial No 60/576 044 as priority In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign on said invention an assignment of all right, title and interest therein for the whole world in favor of Assignor was executed on August 31 2004 by Robert Weikert Robert Greenhouse Saul Jaime Figueroa Karin Ann Stein and Deborah Carol Reuter

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

Argentina, Australia, Austria Belgium, Brazil, Canada Chile Czech Republic Denmark Finland, France, Germany Greece, Hungary Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan Republic of Korea, Luxembourg, Mexico Monaco Netherlands New Zealand Norway, Pakistan People s Republic of China, Philippines Poland Portugal, Russian Federation Saudi Arabia South Africa Spain Sweden Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland Ukraine, Uruguay Venezuela

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U S patent application(s) assigned by

3/9

Assignment II cont d Ref 22601

Assignor in this present Assignment Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U S A

Date September 13, 2004

ROCHE PALO ALTO LLC

By _____
Grant D Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss
County of Santa Clara)

On September 13, 2004 before me Barbara Nolan, Notary Public personally appeared Grant D Green personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted executed the instrument

BARBARA NOLAN
Commission # 1403493
Notary Public California
San Mateo County
My Comm Expires Mar 28, 2007

WITNESS my hand and official seal

_____

318

TRADUCCION OFICIAL No 2006-11-23-796
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia Caso 22601

TRASPASO

Por cuanto, yo/nosotros, el CEDENTE(S)

Lubica **Raptova**

residente en 411 East Duane Avenue, Sunnyvale, California 94085, USA

he hecho una invención llamada

3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES COMO INHIBIDORES DE RECAPTACION DE MONOAMINAS

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así

País	bajo el No	Fecha
Estados Unidos	60/576 044	1 de junio de 2004

y por cuanto se desea vender y ceder al CESIONARIO

residente en F Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse
CH-4070 Basel (Suiza)

321

todo derecho, título e interés en Colombia en y de dicha invención incluyendo el derecho a solicitar una patente y obtener una patente en Colombia con el beneficio de prioridad bajo el tratado o convención del cual Colombia es parte

Lugar / Fecha Palo Alto, California, USA el 12 de mayo de 2005

(firma ilegible)
Lubica Raptova

320

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento público

2 ha sido firmado por Christina G Myers

3 actuando como Notario Público, Estado de California

4 lleva el sello/estampilla de Christina G Myers, Notario Público, Estado de California

Certificado

5 en Sacramento, California 6 el día 18 de mayo de 2005

7 por el Subsecretario del Estado, Estado de California

8 No 239574

9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California Subsecretario de Estado

Por (firma ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/98 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
531240
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

3

328

321

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss
Condado de San Clara)

El 12 de mayo de 2005, ante mí, Christina G Myers, Notario Público, compareció personalmente Lubica Raptova ☐ a quien conozco personalmente -O- ☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o la entidad en nombre de quien la persona actuó, firmó el documento

TESTIFICA mi firma y sello oficial

(firma ilegible)

Firma del Notario Público

Christina G Myers
Comisión # 1555172
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 9 de marzo de 2009

SECCION OPCIONAL	
ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA Aunque la información solicitada aquí no se requiere por ley, puede evitar la adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento	TITULO O TIPO DE DOCUMENTO TRASPASO para presentación de Solicitud de Patente de los EE UU 60/576 044 en Colombia Caso de Basilea 22601 (Expediente R0206A) NUMERO DE PAGINAS ____ FECHA _____ SIGNATARIO(S) FUERA DEL NOMBRADO __

SECCION OPCIONAL

32V

322

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque el estatuto no requiere que el Notario llene la información a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependan del documento

☒ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s)

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián o Conservador

☐ Otro _____

El Signatario está representando

Nombre de la persona o entidad sí mismo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

367

323

ASSIGNMENT

Whereas, I/WE, the ASSIGNOR(S)

Lubica Raptova

residing at 411 East Duane Avenue, Sunnyvale, California 94085 USA

made an invention entitled

3-AMINO-1-ARYLPROPYL INDOLES AS MONOAMINE REUPTAKE INHIBITOR

for which the first application(s) was/were filed as follows:

Country	under No.	Date
U S.A.	60/576 044	June 1, 2004

and whereas it is desired to sell and assign to the ASSIGNEE

F Hoffmann-La Roche AG

residing at 124 Grenzacherstrasse
CH-4070 Basle (Switzerland)

the entire right, title and interest in Colombia in and to such invention including the right to apply for a patent and obtain a patent in Colombia with the benefit of priority under any treaty or convention to which Colombia is a party

Place / Date Palo Alto, California, USA on May 12, 2005

Lubica Raptova

Lubica Raptova

Notarization and Apostille required

324

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 *Country United States of America*
This public document

2 *has been signed by CHRISTINA G MYERS*

3 *acting in the capacity of Notary Public, State of California*

4 *bears the seal/stamp of CHRISTINA G MYERS, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5 *At Sacramento, California*

6 *the 18th day of May 2005*

7 *by Deputy Secretary of State, State of California*

8 *No 239574*

9 *Seal/Stamp*



10 *Signature*

Secretary of State

BY

325

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

United States of America)

State of California)
) ss
County of Santa Clara)

On May 12, 2005, before me, Christina G Myers, Notary Public,
DATE NAME, TITLE OF OFFICER E.G. "JANE DOE, NOTARY PUBLIC"

personally appeared Lubica Raptova
NAME(S) OF SIGNER(S)

☐ personally known to me - OR - ☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the persons whose names are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they executed the same in their authorized capacity, and that by their signature on the instrument the persons, or the entity upon behalf of which the persons acted, executed the instrument

CHRISTINA G MYERS
Commission # 1585172
Notary Public California
Santa Clara County
My Comm. Expires Mar 9 2009

WITNESS my hand and official seal

Christina G Myers
SIGNATURE OF NOTARY

OPTIONAL SECTION
CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☒ INDIVIDUAL
☐ CORPORATE OFFICER(S)

TITLE(S)

☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER.

SIGNER IS REPRESENTING
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(ES)
self

OPTIONAL SECTION

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT

Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT ASSIGNMENT FOR FILING OF U.S. PATENT APPLICATION 60/578,044 IN COLOMBIA. BASEL CASE 22801 (Docket R0206A)

NUMBER OF PAGES_____ DATE OF ____

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED:_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-121181- -00000-0000
Fec 2006 11-30 17 10:25 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Fol 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 325

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

326

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- Descripción de la invención [X]98
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación 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 un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

F Lo B

Firma Responsable

Fecha 30-nov 6

Conmutador 3 82 08 40

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

327

Folio 330

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 121181
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005734
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	2510
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 02 FEB. 2007

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

lerazo