



Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

DYN
NOV

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-71779

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO 4H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO
COMO LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES 5-HIDROXI-
TRIPRAMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., Julio 11, 2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-071779- -00000-0000

Fecha: 2008-07-11 16:10:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒

NIT

☐

C.C.

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: MCDEVITT, Robert, E.; LI, Yanfang; ROBICHAUD, Albert, J.; HEFFERNAN, Gavin, D.; COGHLAN, Richard, D. y BERNOTAS, Ronald, C.

Dirección: 6 Drift Road, Freehold, NJ 07728, Estados Unidos de América; 3 Woodlane Road, Lawrenceville, NJ 08648, Estados Unidos de América; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551, Estados Unidos de América; 616 East 6th Street, Florence, NJ 08518, Estados Unidos de América; 111 Trotters Drive, Phoenixville, PA 19460, Estados Unidos de América y 908 Morgan Drive, Royersford, PA 19468, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Domiciliados en Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/060454

Fecha 12-ENE-07

Publicación Internacional No. WO/2007/084841

Fecha 26-JUL-07

6

Título (54)

1H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 209/30, A61K 31/404, A61P 25/28

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

13-ENE-06

(31) Número de Solicitud

60/758,833

9

Comprobante de pago No.

08-50408

Fecha 24-JUN-08

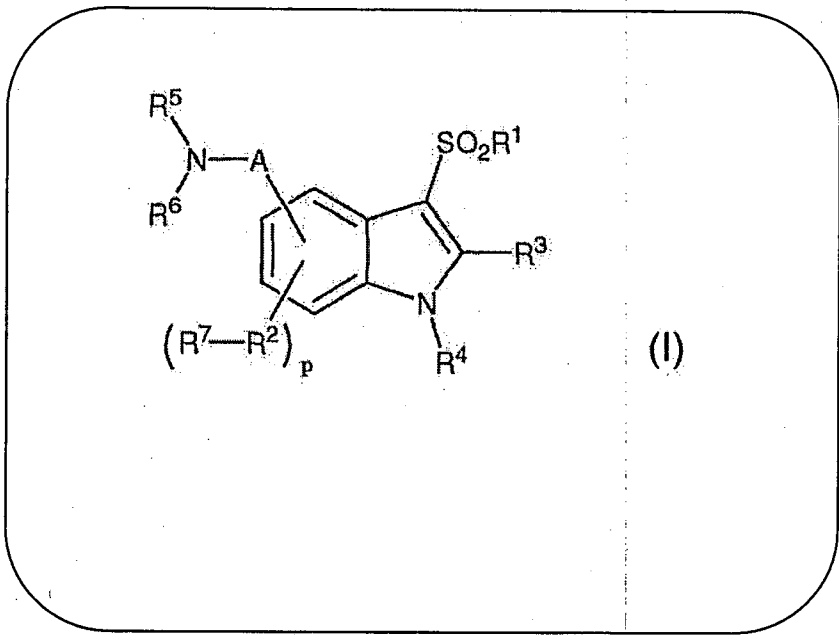
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

ALVARO CORREA ARDÓNEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366

T.P. 20281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

P2008/000292

2008/0121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-071779- -00000-0000

Fecha: 2008-07-11 16:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,408
FECHA : JUNIO 24 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	7445885	23/06/2008	61,152,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 July 2007 (26.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/084841 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 209/30 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/060454

(22) International Filing Date: 12 January 2007 (12.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/758,833 13 January 2006 (13.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MCDEVITT,
Robert, E. [US/US]; 6 Drift Road, Freehold, NJ
07728 (US). LI, Yanfang [CN/US]; 3 Woodlane Road,
Lawrenceville, NJ 08648 (US). ROBICHAUD, Albert,
J. [US/US]; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551 (US).
HEFFERNAN, Gavin, D. [GB/US]; 616 East 6th Street,
Florence, NJ 08518 (US). COGHLAN, Richard, D.
[US/US]; 111 Trotters Drive, Phoenixville, PA 19460
(US). BERNOTAS, Ronald, C. [US/US]; 908 Morgan
Drive, Royersford, PA 19468 (US).

(74) Agents: DELUCA, Mark et al.; Pepper Hamilton, LLP,
One Mellon Bank Center, 50th Floor, 500 Grant Street,
Pittsburgh, PA 15219-2502 (US).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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).

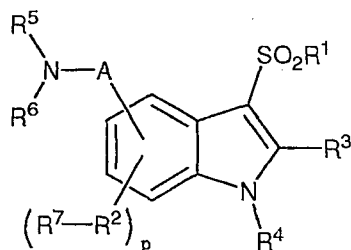
Published:

- 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

(88) Date of publication of the international search report:
13 September 2007

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

(54) Title: SULFONYL SUBSTITUTED 1H-INDOLES AS LIGANDS FOR THE 5-HYDROXYTRYPTAMINE RECEPTORS



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds
of Formula I: which are modulators of the 5-hydroxytryptamine-6
and 5-hydroxytryptamine-2A receptors and which are inhibitors
of norepinephrine reuptake. The compounds of the invention, and
pharmaceutical composition thereof, are useful in the treatment of
disorders related to or associated with the 5-hydroxytryptamine-6 and
5- hydroxytryptamine-2A receptors or with norepinephrine reuptake
inhibition.

WO 2007/084841 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 July 2007 (26.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/084841 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 209/30 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(74) Agents: DELUCA, Mark et al.; Pepper Hamilton, LLP,
One Mellon Bank Center, 50th Floor, 500 Grant Street,
Pittsburgh, PA 15219-2502 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/060454

(22) International Filing Date: 12 January 2007 (12.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/758,833 13 January 2006 (13.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MCDEVITT,
Robert, E. [US/US]; 6 Drift Road, Freehold, NJ
07728 (US). LI, Yanfang [CN/US]; 3 Woodlane Road,
Lawrenceville, NJ 08648 (US). ROBICHAUD, Albert,
J. [US/US]; 3 Riverview Court, Ringoes, NJ 08551 (US).
HEFFERNAN, Gavin, D. [GB/US]; 616 East 6th Street,
Florence, NJ 08518 (US). COGHLAN, Richard, D.
[US/US]; 111 Trotters Drive, Phoenixville, PA 19460
(US). BERNOTAS, Ronald, C. [US/US]; 908 Morgan
Drive, Royersford, PA 19468 (US).

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

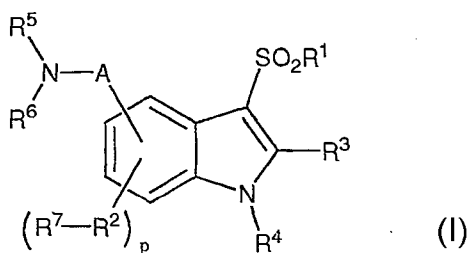
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: SULFONYL SUBSTITUTED 1H-INDOLES AS LIGANDS FOR THE 5-HYDROXYTRYPTAMINE RECEPTORS



(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of
Formula I: which are modulators of the 5-hydroxytryptamine-6 and
5-hydroxytryptamine-2A receptors and which are inhibitors of nore-
pinephrine reuptake. The compounds of the invention, and pharma-
ceutical composition thereof, are useful in the treatment of disorders
related to or associated with the 5-hydroxytryptamine-6 and 5- hy-
droxytryptamine-2A receptors or with norepinephrine reuptake inhibi-
tion.

WO 2007/084841 A2

1H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS
RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se dirige a compuestos que son moduladores del receptor 5-hidroxitriptamina-6, composiciones farmacéuticas de estos, y métodos para utilizar los mismos. La presente invención también se dirige a compuestos que son moduladores del receptor 5-hidroxitriptamina 2A, composiciones farmacéuticas de estos, y métodos para utilizar los mismos. La presente invención también se dirige a compuestos que son inhibidores de retoma de norepinefrina, composiciones farmacéuticas de estos, y métodos para utilizar los mismos.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT) juegan un papel crítico en muchas funciones fisiológicas y de comportamiento en humanos y animales. Estas funciones son mediadas a través de varios receptores 5-HT distribuidos a lo largo del cuerpo. Existen aproximadamente 15 diferentes subtipos del receptor 5-HT humano que se han clonado, muchos con papeles bien definidos en los humanos. Uno de los subtipos del receptor 5-HT bien identificados es el receptor 5-HT₆, clonado primero a partir de tejido de rata en 1993 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. Molecular Pharmacology 1993, 43, 320-327, incorporado

aquí como referencia en su totalidad) y posteriormente de tejido humano (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. Journal of Neurochemistry 1996, 66, 47-56, los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad). El receptor es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) acoplado positivamente a la ciclase adenilato (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. Biochemical Biophysical Research Communications 1993, 193, 268-276, incorporado aquí como referencia en su totalidad). El receptor se encuentra casi exclusivamente en las áreas del sistema nervioso central (SNC) en ratas y en humanos. Los estudios de hibridación in situ del receptor 5-HT₆ en cerebros de rata utilizando mARN indican la ubicación principal en las áreas de proyección del 5-HT que incluye el cuerpo estriado, nucleus accumbens, tubérculo olfatorio, y formación hipocámpica (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. Neuroscience 1995, 64, 1105-1111, incorporado aquí como referencia en su totalidad).

Existen muchos usos terapéuticos potenciales para los ligandos 5-HT₆ en humanos basados en efectos directos y en indicaciones de estudios científicos disponibles. Estos estudios incluyen la localización del receptor, la afinidad de los ligandos con la actividad in vivo conocida, y varios estudios animales conducidos hasta ahora.

Un uso terapéutico potencial de los moduladores de la

función del receptor 5-HT₆ es el mejoramiento de la memoria y la cognición en enfermedades humanas tal compuesto la enfermedad de Alzheimer. Los altos niveles del receptor encontrados en estructuras importantes en el prosencéfalo, que incluyen el caudado/putamen, hipocampo, nucleus accumbens, y la corteza sugiere un papel para el receptor en la memoria y la cognición en razón a que estas áreas se conocen que juegan un papel vital en la memoria (Gerard, C; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. Brain Research, 1997, 746, 207-219, incorporado aquí como referencia en su totalidad). La capacidad de los ligandos del receptor 5-HT₆ conocidos para mejorar la transmisión colinérgica también soportada por el uso de la cognición potencial (Bentley, J. C; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. British Journal of Pharmacology, 1999, 126(7), 1537-1542, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Los estudios han encontrado que un antagonista selectivo del 5-HT₆ conocido incrementa significativamente los niveles de glutamato y aspartato en la corteza frontal sin elevar los niveles de noradrenalina, dopamina, o 5-HT. Esta elevación selectiva de los neuroquímicos conocidos por estar involucrados en la cognición y la memoria sugieren fuertemente un papel para los ligandos del 5-HT₆ en la cognición (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. British Journal of Pharmacology, 2000, 130(1), 23-26, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Estudios de memoria en animales y aprendizaje con un antagonista del 5-HT₆

Selectivo conocido encuentra algunos efectos positivos (Rogers, D. C; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. Society of Neuroscience, Abstracts 2000, 26, 680, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Adicionalmente soportan el
5 papel de un ligando 5-HT₆ selectivo en la cognición que se puede encontrar en Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; y Fone, K. G. F., Psychopharmacology, 2003, 170(4), 358-367, incorporado aquí como referencia en su totalidad.

10 Un uso terapéutico potencial relacionado para los ligandos 5-HT₆ es el tratamiento de los trastornos del déficit de atención (ADD, también conocido como Trastorno de hiperactividad con déficit de atención o ADHD) en niños y adultos. Debido a que los antagonistas del 5-HT₆ parecen
15 mejorar la actividad de la ruta de dopamina nigroestriatal y debido a que el ADHD se ha ligado a anormalidades en el caudado (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. Journal of Neuroscience 1998, 18(15), 5901 -5907, incorporado aquí como referencia en su
20 totalidad), los antagonistas del 5-HT₆ pueden atenuar los trastornos del déficit de atención.

Estudios recientes que examinan la afinidad de varios ligandos del SNC con utilidad terapéutica conocida o una
25 fuerte semejanza estructural para drogas conocidas sugiere un papel para los ligandos 5-HT₆ en el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Por ejemplo, la clozapina (un anti-sicótico clínico efectivo) tiene alta afinidad para el subtipo del receptor 5-HT₆. También, varios antidepresivos

clínicos tienen alta afinidad con el receptor así como también actúan como antagonistas en este sitio (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology 2000, 40, 319-334, incorporado aquí como
5 referencia en su totalidad).

Adicionalmente, estudios recientes in vivo en ratas indican que los moduladores del 5-HT₆ pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento que incluyen
10 epilepsia (Stean, T.; Routledge, C; Upton, N. British Journal of Pharmacology 1999, 127 Proc. Supplement 131 P y Routledge, C; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. British Journal of
15 Pharmacology 2000, 130(7), 1606-1612, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

Tomados juntos, los anteriores estudios sugieren fuertemente que los compuestos que son moduladores del
20 receptor 5-HT₆, es decir ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas que incluyen: el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit de la memoria, cognición, y aprendizaje tal como el trastorno del déficit de atención y la enfermedad de Alzheimer; el tratamiento de
25 trastornos de personalidad tal como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos de comportamiento, por ejemplo, ansiedad, depresión y trastornos obsesivos compulsivos; el tratamiento del movimiento o trastornos motrices tales como Enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de

enfermedades asociadas con neurodegeneración tal como apoplejía y trauma de cabeza; o abstinencia de adicción a las drogas que incluye adicción a la nicotina, alcohol, y otros abusos de sustancias.

5

Otro de los receptores de 5-hidroxitriptamina, el receptor 5-HT_{2A}, también se ha encontrado que es importante en un número de áreas, que incluye la regulación del sistema nervioso central y cardiovascular, y el control de los síntomas vasomotrices y de temperatura corporal. Consistente con este involucramiento de los receptores con la regulación del sistema nervioso central, los moduladores del receptor 5-HT_{2A} pueden ser benéficos en el tratamiento de afecciones neurológicas tales como esquizofrenia, disquinesia tardía, depresión, tendencia suicida, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del sueño tal como insomnio, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y dependencia o toxicidad aguda asociada con ciertos agentes citomiméticos tales como LSD o MDMA (de Angelis, L. Current Opinion in Investigational Drugs 2002, 3(1), 106; Meltzer, H. Y. Neuropsychopharmacology 1999, 21, 106S; Leysen, D.; Linders, J. T. M.; Ottenheijm, H. C. J. Current Pharmaceutical Design 1997, 3, 367, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Adicionalmente, recientes estudios in vivo también han sugerido el uso de los moduladores 5-HT_{2A} para tratar dolor neuropático o inflamatorio (Nishiyama T. European Journal of Pharmacology 2005, 516, 18; Nitanda, A.; Yasunami, N.; Tokumo, K.; Fujii, H.; Hirai, T.; Nishio, H. Neurochemistry

International 2005, 47(6), 394, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

En adición a su importancia para el sistema nervioso,
5 el receptor 5-HT_{2A} también se encuentra en el sistema cardiovascular. Por lo tanto, los compuestos con actividad moduladora del 5-HT_{2A} tienen beneficio para la profilaxis o tratamiento de afecciones cardiovasculares que incluyen enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio,
10 ataque isquémico transitorio, angina, fibrilación ventricular, reducción de agregación de plaquetas y reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos. (Doggrell, S. A. Expert Opinion on Investigational Drugs 2003, 12(5), 805, incorporado aquí como referencia en su
15 totalidad).

Adicionalmente, los receptores han identificado una función del receptor 5-HT_{2A} en la regulación de la temperatura (Mazzola-Pomietto, P.; Aulakh, C. S.; Wozniak,
20 K. M.; Hill J. L.; Murphy, D. L. Psychopharmacology 1995, 117, 193, incorporado aquí como referencia en su totalidad). De acuerdo con lo anterior, los antagonistas del receptor 5-HT_{2A} han sido efectivos en prevenir el desarrollo de hipertermia en modelos animales del síndrome de serotonina
25 (Nisijima, K.; Yoshino, T.; Yui, K.; Katoh, S. Brain Research 2001, 890, 23, incorporado aquí como referencia en su totalidad).

Adicionalmente, se ha hecho hipótesis de que el

receptor 5-HT_{2A} juega un papel clave en la ocurrencia de sofoco y sudoración nocturna luego de la menopausia (Berendsen H. H. G., Maturitas, 2000, 36, 155, incorporado aquí como referencia en su totalidad). Los estudios han

5 mostrado que un nivel bajo de estrógeno en la sangre se correlaciona con una alta concentración del subtipo del receptor 5-HT_{2A} en plaquetas sanguíneas (Biegon, A. Effects of steroid hormones on the serotonergic system. In: Whitaker-Azmitia, P. M.; Peroutka S. J. editors. The

10 Neuropharmacology of Serotonin. 1990, 427-34, incorporado aquí como referencia en su totalidad) y una sobre-regulación de los receptores centrales 5-HT_{2A} (Fink G.; Sumner B. E. H. Nature, 1996, 383, 306, incorporado aquí como referencia en su totalidad). El 5-HT_{2A} y el antagonista del receptor 5-

15 HT_{2C}, mirtazapina, son efectivos en reducir la frecuencia en intensidad del sofoco (Waldinger M. D.; Berendsen, H. H. G.; Schweitzer, D. H. Maturitas, 2000, 36, 165, incorporado aquí como referencia en su totalidad). De manera similar, el antagonista del receptor 5-HT_{2A} mianserin también tiene

20 eficacia en el tratamiento del sofoco (Takagi S.; Yanagisawa, Y. Sanfujinka No Sekai (World Obstet Gynecol) 1986, 36, 853, incorporado aquí como referencia en su totalidad), también se ha reportado que la combinación de un inhibidor de la retoma de norepinefrina con un antagonista

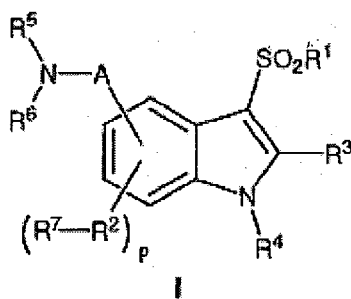
25 del receptor 5-HT_{2A} resulta en actividad mejorada en modelos animales de disfunción termoreguladora (Deecher D. C; Merchenthaler, I. J. WO 2004/035036, incorporado aquí como referencia en su totalidad).

A pesar de la atención en la comunidad científica para los modulares de los receptores 5-HT, también hay un interés creciente en desarrollar nuevos inhibidores de la retoma de norepinefrina. También se ha hecho hipótesis de que los inhibidores de retoma de norepinefrina tienen beneficio en el tratamiento de afecciones asociadas con la disfunción de norepinefrina e incluyen, por ejemplo, síntomas vasomotrizes (VMS), trastorno depresivo principal, disfunción sexual, trastornos gastrointestinales y genitourinarios, síndrome de fatiga crónica, síndrome de fibromialgia, neuropatía diabética, trastornos del sistema nervioso, e incontinencia urinaria de esfuerzo e imperiosa, trastorno del déficit de atención, y dolor que incluye dolor crónico, dolor neuropático y dolor antinociceptivo. (Zhou, J. Drugs of the Future 2004, 29(12), 1235, incorporado aquí como referencia en su totalidad).

Debido al gran número de personas afligidas por los trastornos relacionados con los receptores 5-HT₆ y 5-HT_{2A} y con la retoma de norepinefrina, hay una necesidad de desarrollar nuevos compuestos, métodos, y composiciones farmacéuticas para tratar y aliviar estas afecciones. Esta invención se dirige a estas necesidades y otras.

25 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



5 o sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas de estos, en donde:

A es alquilenos C_{2-5} , alquenilenos C_{2-5} , o alquinilenos C_{2-5} , en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 10 4 grupos R^A independientemente seleccionados;

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, 15 en donde cada uno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace, O, S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^{2a}), OC(O)N(R^{2a}), S(O), S(O)₂, S(O)N(R^{2a}), 20 S(O)₂N(R^{2a}), o N(R^{2a});

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, 25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{4a} independientemente seleccionados;

10

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

20

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

25

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-
 5 miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

cada R^7 es, independientemente, H, halógeno, CN, NO_2 ,
 10 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 15 heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{7a} independientemente seleccionados;

20 cada R^8 es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{8b} , SR^{8b} , $C(O)R^{8b}$, $C(O)NR^{8e}R^{8f}$, $C(O)OR^{8c}$,
 25 $OC(O)R^{8b}$, $OC(O)NR^{8e}R^{8f}$, $NR^{8e}R^{8f}$, $NR^{8b}C(O)R^{8c}$, $NR^{8b}C(O)OR^{8c}$, $S(O)R^{8d}$, $S(O)NR^{8e}R^{8f}$, $S(O)_2R^{8c}$, $NR^{8b}S(O)_2R^{8c}$, o $S(O)_2NR^{8e}R^{8f}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,

arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

- 5 cada R^A es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{Ab} , SR^{Ab} , $C(O)R^{Ab}$, $C(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $C(O)OR^{Ac}$,
 10 $OC(O)R^{Ab}$, $OC(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ab}C(O)R^{Ac}$, $NR^{Ab}C(O)OR^{Ac}$, $S(O)R^{Ad}$, $S(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $S(O)_2R^{Ac}$, $NR^{Ab}S(O)_2R^{Ac}$, o $S(O)_2NR^{Ae}R^{Af}$;

- cada R^{Ab} , R^{Ac} , R^{Ae} , y R^{Af} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 15 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

- cada R^{Ad} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 20 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

- o cualquier R^{Ae} y R^{Af} , junto con el átomo de N al que
 25 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{1a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{1b} , SR^{1b} , $C(O)R^{1b}$, $C(O)NR^{1e}R^{1f}$, $C(O)OR^{1c}$,
 $OC(O)R^{1b}$, $OC(O)NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1b}C(O)R^{1c}$, $NR^{1b}C(O)OR^{1c}$,
 5 $S(O)R^{1d}$, $S(O)NR^{1e}R^{1f}$, $S(O)_2R^{1c}$, $NR^{1b}S(O)_2R^{1c}$, o $S(O)_2NR^{1e}R^{1f}$;

cada R^{1b} , R^{1c} , R^{1e} , y R^{1f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 10 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo;

cada R^{1d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 15 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{1e} y R^{1f} , junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 20 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{2a} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 25 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo,
 en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,
 arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y
 heterocicloalquilalquilo cada uno se sustituyen

opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2b} independientemente seleccionados;

cada R^{2b} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, OH,
 5 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

10

cada R^{3a} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 15 heteroarilalquilo, OR^{3b} , SR^{3b} , $C(O)R^{3b}$, $C(O)NR^{3e}R^{3f}$, $C(O)OR^{3c}$, $OC(O)R^{3b}$, $OC(O)NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3b}C(O)R^{3c}$, $NR^{3b}C(O)OR^{3c}$, $S(O)R^{3d}$, $S(O)NR^{3e}R^{3f}$, $S(O)_2R^{3c}$, $NR^{3b}S(O)_2R^{3c}$, o $S(O)_2NR^{3e}R^{3f}$;

cada R^{3b} , R^{3c} , R^{3e} , y R^{3f} es, independientemente, H,
 20 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

25 cada R^{3d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{3e} y R^{3f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

- 5 cada R^{4a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{4b} , SR^{4b} , $C(O)R^{4b}$, $C(O)NR^{4e}R^{4f}$, $C(O)OR^{4c}$,
 10 $OC(O)R^{4b}$, $OC(O)NR^{4e}R^{4f}$, $NR^{4e}R^{4f}$, $NR^{4b}C(O)R^{4c}$, $NR^{4b}C(O)OR^{4c}$, $S(O)R^{4d}$, $S(O)NR^{4e}R^{4f}$, $S(O)_2R^{4c}$, $NR^{4b}S(O)_2R^{4c}$, o $S(O)_2NR^{4e}R^{4f}$;

- cada R^{4b} , R^{4c} , R^{4e} , y R^{4f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 15 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

- cada R^{4d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 20 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

- o cualquier R^{4e} y R^{4f} , junto con el átomo de N al que
 25 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{5a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{5b} , SR^{5b} , $C(O)R^{5b}$, $C(O)NR^{5e}R^{5f}$, $C(O)OR^{5c}$, $OC(O)R^{5b}$, $OC(O)NR^{5e}R^{5f}$, $NR^{5e}R^{5f}$, $NR^{5b}C(O)R^{5c}$, $NR^{5b}C(O)OR^{5c}$,
 5 $S(O)R^{5d}$, $S(O)NR^{5e}R^{5f}$, $S(O)_2R^{5c}$, $NR^{5b}S(O)_2R^{5c}$, o $S(O)_2NR^{5e}R^{5f}$;

cada R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} , y R^{5f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 10 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo
 15 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos $R^{5'}$ independientemente seleccionados;

cada R^{5d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 20 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos $R^{5'}$ independientemente seleccionados;

o cualquier R^{5e} y R^{5f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 25 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{6a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{6b}, SR^{6b}, C(O)R^{6b}, C(O)NR^{6e}R^{6f}, C(O)OR^{6c},
 5 OC(O)R^{6b}, OC(O)NR^{6e}R^{6f}, NR^{6e}R^{6f}, NR^{6b}C(O)R^{6c}, NR^{6b}C(O)OR^{6c},
 S(O)R^{6d}, S(O)NR^{6e}R^{6f}, S(O)₂R^{6c}, NR^{6b}S(O)₂R^{6c}, o S(O)₂NR^{6e}R^{6f},

cada R^{6b}, R^{6c}, R^{6e}, y R^{6f} es, independientemente, H,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
 10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo
 C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 15 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo
 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6'}
 independientemente seleccionados;

cada R^{6d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆,
 20 haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo,
 en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o
 4 grupos R⁶ independientemente seleccionados;

25

o cualquier R^{6e} y R^{6f}, junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 5-, 6- o 7-miembros;

cada $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{7a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{7b} , SR^{7b} , $C(O)R^{7b}$, $C(O)NR^{7e}R^{7f}$, $C(O)OR^{7c}$, $OC(O)R^{7b}$, $OC(O)NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7b}C(O)R^{7c}$, $NR^{7b}C(O)OR^{7c}$, $S(O)R^{7d}$, $S(O)NR^{7e}R^{7f}$, $S(O)_2R^{7c}$, $NR^{7b}S(O)_2R^{7c}$, o $S(O)_2NR^{7e}R^{7f}$;

15

cada R^{7b} , R^{7c} , R^{7e} , y R^{7f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

20

cada R^{7d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

25

o cualquier R^{7e} y R^{7f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{8a} es, independientemente, halógeno, CN , NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 5 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, $OR^{8b'}$, $SR^{8b'}$, $C(O)R^{8b'}$, $C(O)NR^{8e'}R^{8f'}$,
 $C(O)OR^{8c'}$, $OC(O)R^{8b'}$, $OC(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8b'}C(O)R^{8c'}$,
 $NR^{8b'}C(O)OR^{8c'}$, $S(O)R^{8d'}$, $S(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $S(O)_2R^{8c'}$, $NR^{8b'}S(O)_2R^{8c'}$,
 o $S(O)_2NR^{8e'}R^{8f'}$;

10

cada R^{8b} , R^{8c} , R^{8e} , y R^{8f} es, independientemente, H ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 15 heteroarilalquilo;

cada R^{8d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 20 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{8e} y R^{8f} , junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 5-, 6- o 7-miembros;

25

cada $R^{8b'}$, $R^{8c'}$, $R^{8e'}$, y $R^{8f'}$ es, independientemente, H ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o

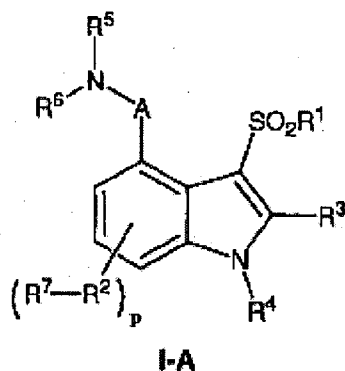
heteroarilalquilo;

cada $R^{8d'}$ es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier $R^{8e'}$ y $R^{8f'}$, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros; y p es 0, 1, 2, o 3;

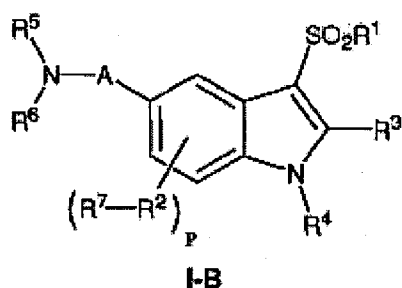
con la condición que si R^7 es halógeno, CN, o NO_2 , entonces R^2 es un enlace.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la invención que tienen la Fórmula I-A:



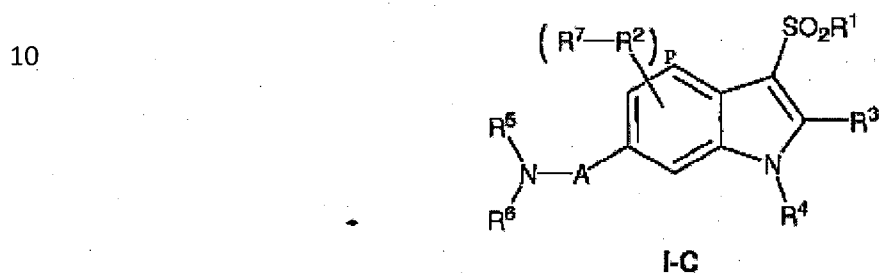
o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la invención que tienen la Fórmula I-B:



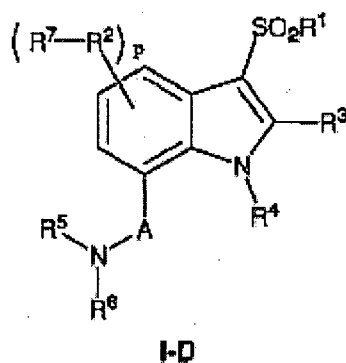
5 o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la invención que tienen la Fórmula I-C:



o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la invención que tienen la Fórmula I-D:



o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos que se relacionan con o afectados por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos que se relacionan con o afectados por el receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

15

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos que se relacionan con o afectados por la inhibición de retoma de norepinefrina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos del aprendizaje, trastornos cognitivos o trastornos de memoria que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos de personalidad que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos de comportamiento que
10 comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

15 La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos del movimiento que comprenden administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

20

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos neurodegenerativos que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una
25 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar abstinencia a drogas que comprende

administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

5 La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

10

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos alimenticios que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o
15 sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar toxicidad aguda por drogas que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos cardiovasculares que
25 comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar disfunción sexual que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o
5 sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos gastrointestinales que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente
15 métodos para tratar trastornos genitourinarios que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

20 La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos por dolor o trastornos nerviosos que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente
25 aceptable o prodroga de este.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para tratar trastornos o síntomas vasomotrices que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

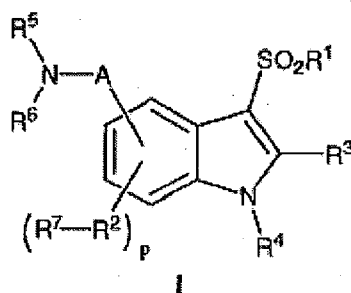
5 La presente invención proporciona adicionalmente compuestos de la presente invención para uso en un método de tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

20



25 o sal farmacéuticamente aceptables o prodrogas de estos, en donde:

A es alquilenos C₂₋₅, alquilenos C₂₋₅, o alquilenos C₂₋₅, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o

4 grupos R^A independientemente seleccionados;

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo,
arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
5 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo,
en donde cada uno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o
4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace, O, S, C(O),
10 C(O)O, C(O)N(R^{2a}), OC(O)N(R^{2a}), S(O), S(O)₂, S(O)N(R^{2a}),
S(O)₂N(R^{2a}), o N(R^{2a});

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo,
arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
15 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo,
en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo,
heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo
se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos
20 R^{3a} independientemente seleccionados;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo,
arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo,
25 en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo,
heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo
se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos
 R^{4a} independientemente seleccionados;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

cada R^7 es, independientemente, H, halógeno, CN, NO_2 ,

alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{7a} independientemente seleccionados;

10

cada R⁸ es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{8b}, SR^{8b}, C(O)R^{8b}, C(O)NR^{8e}R^{8f}, C(O)OR^{8c}, OC(O)R^{8b}, OC(O)NR^{8e}R^{8f}, NR^{8e}R^{8f}, NR^{8b}C(O)R^{8c}, NR^{8b}C(O)OR^{8c}, S(O)R^{8d}, S(O)NR^{8e}R^{8f}, S(O)₂R^{8c}, NR^{8b}S(O)₂R^{8c}, o S(O)₂NR^{8e}R^{8f}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{8a} independientemente seleccionados;

25

cada R^A es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{Ab}, SR^{Ab}, C(O)R^{Ab}, C(O)NR^{Ae}R^{Af}, C(O)OR^{Ac},

$OC(O)R^{Ab}$, $OC(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ab}C(O)R^{Ac}$, $NR^{Ab}C(O)OR^{Ac}$,
 $S(O)R^{Ad}$, $S(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $S(O)_2R^{Ac}$, $NR^{Ab}S(O)_2R^{Ac}$, o $S(O)_2NR^{Ae}R^{Af}$;

5 cada R^{Ab} , R^{Ac} , R^{Ae} , y R^{Af} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo;

10 cada R^{Ad} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

15 o cualquier R^{Ae} y R^{Af} , junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 5-, 6- o 7-miembros;

20 cada R^{1a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{1b} , SR^{1b} , $C(O)R^{1b}$, $C(O)NR^{1e}R^{1f}$, $C(O)OR^{1c}$,
 $OC(O)R^{1b}$, $OC(O)NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1b}C(O)R^{1c}$, $NR^{1b}C(O)OR^{1c}$,
 25 $S(O)R^{1d}$, $S(O)NR^{1e}R^{1f}$, $S(O)_2R^{1c}$, $NR^{1b}S(O)_2R^{1c}$, o $S(O)_2NR^{1e}R^{1f}$;

cada R^{1b} , R^{1c} , R^{1e} , y R^{1f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

5 cada R^{1d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

10 o cualquier R^{1e} y R^{1f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

15 cada R^{2a} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y
20 heterocicloalquilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2b} independientemente seleccionados;

25 cada R^{2b} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{3a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{3b} , SR^{3b} , $C(O)R^{3b}$, $C(O)NR^{3e}R^{3f}$, $C(O)OR^{3c}$, $OC(O)R^{3b}$, $OC(O)NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3b}C(O)R^{3c}$, $NR^{3b}C(O)OR^{3c}$, $S(O)R^{3d}$, $S(O)NR^{3e}R^{3f}$, $S(O)_2R^{3c}$, $NR^{3b}S(O)_2R^{3c}$, o $S(O)_2NR^{3e}R^{3f}$;

10 cada R^{3b} , R^{3c} , R^{3e} , y R^{3f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

15 cada R^{3d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

20 o cualquier R^{3e} y R^{3f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

25 cada R^{4a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{4b} , SR^{4b} , $C(O)R^{4b}$, $C(O)NR^{4e}R^{4f}$, $C(O)OR^{4c}$,

OC(O)R^{4b} , $\text{OC(O)NR}^{4e}\text{R}^{4f}$, $\text{NR}^{4e}\text{R}^{4f}$, $\text{NR}^{4b}\text{C(O)R}^{4c}$, $\text{NR}^{4b}\text{C(O)OR}^{4c}$,
 S(O)R^{4d} , $\text{S(O)NR}^{4e}\text{R}^{4f}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{4c}$, $\text{NR}^{4b}\text{S(O)}_2\text{R}^{4c}$, o $\text{S(O)}_2\text{NR}^{4e}\text{R}^{4f}$;

5 cada R^{4b} , R^{4c} , R^{4e} , y R^{4f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo;

10 cada R^{4d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

15 o cualquier R^{4e} y R^{4f} , junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 5-, 6- o 7-miembros;

20 cada R^{5a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{5b} , SR^{5b} , C(O)R^{5b} , $\text{C(O)NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, C(O)OR^{5c} ,
 OC(O)R^{5b} , $\text{OC(O)NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, $\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, $\text{NR}^{5b}\text{C(O)R}^{5c}$, $\text{NR}^{5b}\text{C(O)OR}^{5c}$,
 25 S(O)R^{5d} , $\text{S(O)NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{5c}$, $\text{NR}^{5b}\text{S(O)}_2\text{R}^{5c}$, o $\text{S(O)}_2\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$;

cada R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} , y R^{5f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5'} independientemente seleccionados;

cada R^{5d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5'} independientemente seleccionados;

o cualquier R^{5e} y R^{5f}, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{6a} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{6b}, SR^{6b}, C(O)R^{6b}, C(O)NR^{6e}R^{6f}, C(O)OR^{6c}, OC(O)R^{6b}, OC(O)NR^{6e}R^{6f}, NR^{6e}R^{6f}, NR^{6b}C(O)R^{6c}, NR^{6b}C(O)OR^{6c}, S(O)R^{6d}, S(O)NR^{6e}R^{6f}, S(O)₂R^{6c}, NR^{6b}S(O)₂R^{6c}, o S(O)₂NR^{6e}R^{6f},

cada R^{6b}, R^{6c}, R^{6e}, y R^{6f} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6'} independientemente seleccionados;

10 cada R^{6d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 15 4 grupos R⁶ independientemente seleccionados;

o cualquier R^{6e} y R^{6f}, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

20

cada R^{5'} y R^{6'} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, 25 arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{7a} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{7b} , SR^{7b} , $C(O)R^{7b}$, $C(O)NR^{7e}R^{7f}$, $C(O)OR^{7c}$,
 $OC(O)R^{7b}$, $OC(O)NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7b}C(O)R^{7c}$, $NR^{7b}C(O)OR^{7c}$,
 5 $S(O)R^{7d}$, $S(O)NR^{7e}R^{7f}$, $S(O)_2R^{7c}$, $NR^{7b}S(O)_2R^{7c}$, o $S(O)_2NR^{7e}R^{7f}$;

cada R^{7b} , R^{7c} , R^{7e} , y R^{7f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 10 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo;

cada R^{7d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 15 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{7e} y R^{7f} , junto con el átomo de N al que
 ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,
 20 5-, 6- o 7-miembros;

cada R^{8a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 25 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, $OR^{8b'}$, $SR^{8b'}$, $C(O)R^{8b'}$, $C(O)NR^{8e'}R^{8f'}$,
 $C(O)OR^{8c'}$, $OC(O)R^{8b'}$, $OC(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8b'}C(O)R^{8c'}$,
 $NR^{8b'}C(O)OR^{8c'}$, $S(O)R^{8d'}$, $S(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $S(O)_2R^{8c'}$, $NR^{8b'}S(O)_2R^{8c'}$,
 o $S(O)_2NR^{8e'}R^{8f'}$;

cada R^{8b} , R^{8c} , R^{8e} , y R^{8f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{8d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{8e} y R^{8f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada $R^{8b'}$, $R^{8c'}$, $R^{8e'}$, y $R^{8f'}$ es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada $R^{8d'}$ es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier $R^{8e'}$ y $R^{8f'}$, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-,

5-, 6- o 7-miembros; y

p es 0, 1, 2, o 3;

con la condición que si R^7 es halógeno, CN, o NO_2 , entonces R^2 es un enlace.

5

En algunas modalidades, A es alquileo C_{2-5} .

En algunas modalidades, A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo.

10

En algunas modalidades, R^1 es arilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados.

15

En algunas modalidades, R^1 es fenilo o 3-fluorofenilo.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo.

20

En algunas modalidades, cada R^2 es, independientemente, un enlace.

En algunas modalidades, R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o arilo.

25

En algunas modalidades, R^3 es H, metilo, etilo, o fenilo.

En algunas modalidades, R^4 es H.

En algunas modalidades, R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} se sustituye con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados.

En algunas modalidades, R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} se sustituye con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados.

En algunas modalidades, R^5 y R^6 son cada uno, independientemente, H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, 2-hidroxietilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo.

En algunas modalidades, R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados.

En algunas modalidades, R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo

heterocicloalquilo 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados.

5

En algunas modalidades, R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o azetidin-1-ilo.

10

En algunas modalidades, cada R^7 es H.

15

En algunas modalidades, cada R^{1a} es, independientemente, halógeno.

En algunas modalidades, cada R^{1a} es F.

20

En algunas modalidades, cada R^{5a} es, independientemente, OR^{5b} o $NR^{5e}R^{5f}$.

En algunas modalidades, cada R^{6a} es, independientemente, OR^{6b} o $NR^{6e}R^{6f}$.

25

En algunas modalidades, cada R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{6b} , R^{6e} , y R^{6f} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades, cada R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{6b} , R^{6e} , y R^{6f}

es, independientemente, H o metilo.

En algunas modalidades, A es alquilenos C_{2-5} que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^A independientemente seleccionados;

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 R^{1a} ;

10

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{4a} independientemente seleccionados;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados; y

cada R^7 es, independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{7a} independientemente seleccionados.

20

En algunas modalidades, A es alquileno C_{2-5} ;

R^1 es arilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

25

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} y arilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2,

3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

R^4 es H;

5 R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

10

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2,

15 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

 o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo
20 se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados; y

 cada R^7 es, independientemente, H.

25 En algunas modalidades, A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

R^1 es fenilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o fenilo;

5

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

25

cada R^7 es, independientemente, H;

cada R^{1a} es, independientemente, halógeno;

cada R^{5a} es, independientemente, OR^{5b} o $NR^{5e}R^{5f}$;

cada R^{6a} es, independientemente, OR^{6b} o $NR^{6e}R^{6f}$;

5 cada R^8 es, independientemente, alquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades, A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

10 R^1 es fenilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

15 R^3 es H, metilo, etilo, o fenilo;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo,
20 heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

25 R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

cada R^7 es, independientemente, H;

10 cada R^{1a} es, independientemente, F;

cada R^{5a} es, independientemente, OH o $N(CH_3)_2$;

cada R^{6a} es, independientemente, OH o $N(CH_3)_2$;

15

cada R^8 es, independientemente, metilo; y

p es 0 o 1.

20

En algunas modalidades, A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

R^1 es fenilo o 3-fluorofenilo;

25

R^3 es H, metilo, etilo o fenilo;

R^4 es H;

R^5 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo,

pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo, en donde dicho etilo se sustituye opcionalmente con 1 R^{5a};

5

R⁶ es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo, en donde
10 dicho propilo se sustituye opcionalmente con 1 R^{6a};

o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo,
15 o azetidin-1-ilo;

20

cada R^{5a} es, independientemente, OH;

cada R^{6a} es, independientemente, N(CH₃)₂; y

p es O.

25

En algunas modalidades, A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

R¹ es fenilo o 3-fluorofenilo;

R^3 es H, metilo, etilo o fenilo;

R^4 es H;

5 R^5 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, 2-hidroxi-etilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo.

10

R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, 2-hidroxi-etilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo.

15

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o azetidin-1-ilo; y

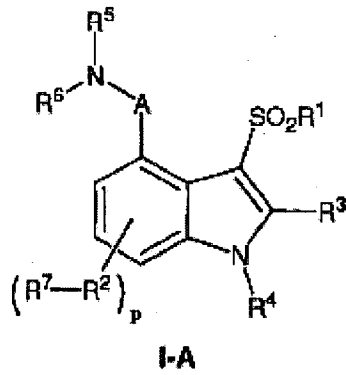
20

p es 0.

25

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula I-A:

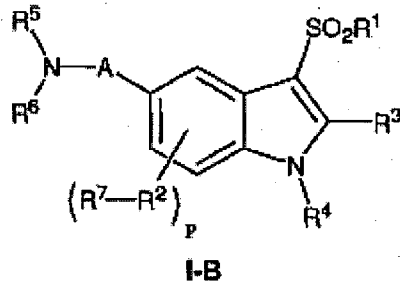
5



o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

En algunas modalidades, el compuesto tienen la Fórmula

10 I-B:



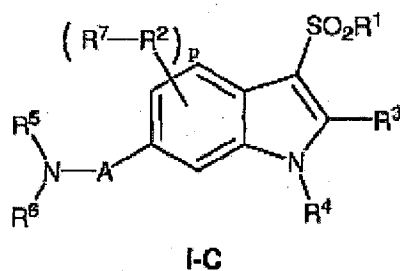
15

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula

I-C:

20

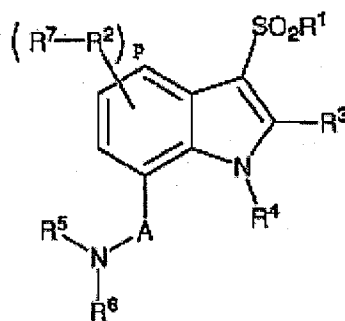


25

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

En algunas modalidades, el compuesto tienen la Fórmula

I-D:



I-D

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I es:

10

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}-N-propilamina;

15

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}propan-2-amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}ciclopentanamina;

20

N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

25

N,N-di-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

5-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

5x

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperazin-1-iletıl)-1H-indol;
N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-
il]etil}amina;
N-metil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-
5 il]etil}amina;
N-{2-[2-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}-N-
metilamina;
N-metil-N-{2-[2-fenil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-
il]etil}amina;
10 N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
il]etil}amina;
N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
il]etil}amina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}-N-
15 propilamina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}propan-2-
amina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
il]etil}ciclopropanamina;
20 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
il]etil}ciclopentanamina;
N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
il]etil}amina;
N,N-dietil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-
25 il]etil}amina;
3-(fenilsulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-iletıl)-1H-indol;
3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperidin-1-iletıl)-1H-indol;
7-(2-morfolin-4-iletıl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

- 3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperazin-1-iletıl)-1H-indol;
N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}amina;
N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
5 il]etil}amina;
N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}amina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-
propilamina;
10 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-
amina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}ciclopropanamina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
15 il]etil}ciclobutanamina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}ciclopentanamina;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}ciclohexanamina;
20 N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
il]etil}amina;
N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-
4-il]etil}amina;
N,N-dietil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-
25 il]etil}amina;
3-(fenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletıl)-1H-indol;
3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletıl)-1H-indol;
4-(2-morfolin-4-iletıl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2-

- trimetilpropil) amina;
- N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} amina;
- N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} amina;
- 5 N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} amina;
- N,N-dimetil-N'-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} propano-1,3-diamina;
- 10 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil) amina;
- 4-{2-[(2R*,6S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]etil}-3-(fenilsulfonil)-1H-indole;
- N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} propan-2-amina;
- 15 N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} propan-2-amina;
- 4-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 20 4-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 4-[2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 4-(2-azepan-1-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 25 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperazin-1-iletel)-1H-indol;
- {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil} amina;
- N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N-etil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

5 il]etil}amina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}propan-2-amina;

10 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclobutanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

15 il]etil}ciclopentanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-

indol-4-il]etil}amina;

20 N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-

1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dietyl-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-

25 indol;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletel)-1H-

indol;

4-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-

indol;

- N-isobutil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;
- (1-Etil-propil)-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-amina;
- 5 {2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-(2-metil-butyl)-amina;
- N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;
- N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;
- 10 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;
- N'-(2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil)-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina;
- 15 2-({2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-metil-amino)-etanol;
- {2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;
- N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 20 N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 25 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-propilamina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}propan-2-amina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopropanamina;

- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclobutanamina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopentanamina;
- 5 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclohexanamina;
- N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 10 N,N-dietyl-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 3-(fenilsulfonil)-6-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;
- 3-(fenilsulfonil)-6-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;
- 15 4-(2-morfolin-6-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 3-fenilsulfonil-6-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol;
- N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- (1-Etil-propil)-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-etil}-amina;
- 20 {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-etil}-(2-metil-butíl)-amina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;
- 25 N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;
- 6-(2-Azetidin-1-il-etil)-3-fenilsulfonil-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-isopropil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)-1H-indol;

5 o

N-etil-N-metil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina;

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

10 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-A es:

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

15 N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

20

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclobutanamina;

25

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopentanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dietyl-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

5 il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

4-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2-

10 trimetilpropil)amina;

N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

15 N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N'-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}propano-1,3-diamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-

20 ((tetrahidrofur-2-il)metil) amina;

4-{2-[(2R*,6S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]etil}-3-

(fenilsulfonil)-1H-indol;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}propan-2-amina;

25 N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}propan-2-amina;

4-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-

1H-indol;

4-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-

indol;

4-[2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

4-(2-azepan-1-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

5 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperazin-1-iletel)-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

10 N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-etil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

15 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

20 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclobutanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopentanamina;

25 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-

1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dietyl-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

5 3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

4-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol;

10 N-isobutil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

(1-Etil-propil)-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-amina;

15 {2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-(2-metil-butyl)-amina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2- trimetilpropil)amina;

N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

20 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;

N'-{2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-ethy]}-N,N-dimetil]-propano-1,3-diamina;

25 2-({2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-metil-amino)-etanol;

{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-isopropil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propano-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)-1H-indol;

o

N-etil-N-metil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina;

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

5

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-B es:

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}-N-propilamina;

10

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}propan-2-amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}ciclopropanamina;

15

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}ciclopentanamina;

N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

20

N,N-dietyl-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

25

5-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperazin-1-iletíl)-1H-indol;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-metil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-{2-[2-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}-N-metilamina; o

5 N-metil-N-{2-[2-fenil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-C es:

10 N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

15 N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}propan-2-amina;

20 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclobutanamina;

25 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopentanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

- N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- N,N-dietil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 5 3-(fenilsulfonil)-6-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;
- 3-(fenilsulfonil)-6-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;
- 4-(2-morfolin-6-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;
- 3-fenilsulfonil-6-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol;
- N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- 10 (1-Etil-propil)-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-etil}-amina;
- {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-etil}-(2-metil-butíl)-amina;
- 15 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;
- N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;
- N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-
- 20 ((tetrahidrofur-2-il)metil) amina;
- 6-(2-Azetidin-1-il-etil)-3-fenilsulfonil-1H-indol; o
- {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina; o
- sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.
- 25 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-D es:
- N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;
- N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}propan-2-amina;

5 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}ciclopentanamina;

10 N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

N,N-di-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-iletíl)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-indol;

15 7-(2-morfolin-4-iletíl)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina; o

3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperazin-1-iletíl)-1H-indol; o

sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

20 En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en rangos. La invención está destinada específicamente a que incluya todos y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales

25 grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" está destinado específicamente a describir individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.

Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que están, para claridad, descritas en el contexto de las modalidades separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única modalidad. Por el

5 contrario, varias características de la invención que están, por brevedad, descritas en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar separadamente o en cualquier subcombinación adecuada. Por ejemplo, las modalidades descritas en el contexto de la Fórmula I también

10 se pueden proporcionar por las Fórmulas I-A, I-B, I-C, o I-D.

Para los compuestos de la invención en los que aparece una variable más de una vez, cada variable puede ser una

15 porción diferente independientemente seleccionada del grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando una estructura describe que tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representare diferentes porciones independientemente

20 seleccionadas del grupo definido por R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente múltiple opcionalmente se designa en la forma:



25

entonces se entiende que el sustituyente R puede ocurrir p número de veces en el anillo, y R puede ser una porción diferente en cada ocurrencia. Adicionalmente, en el ejemplo anterior, se debe definir la variable Q para incluir

hidrógenos, tal como cuando Q es dicho por ser CH₂, NH, etc., cualquier sustituyente de flotación tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar un hidrógeno de la variable Q así como también un hidrógeno en cualquier otro
5 componente no variable del anillo.

El término "n-miembros" en donde n es un entero que describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una porción en donde el número de átomos que
10 forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

15 En varios lugares en la presente especificación, se describen los sustituyentes ligadores, está destinado específicamente que cada sustituyente ligador incluya las formas delantera y trasera del sustituyente ligador. Por ejemplo, C(O)O incluye el C(O)O y OC(O). Como se utiliza
20 aquí, el término "alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene 1 a 10 o 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de porciones alquilo incluyen,
25 pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos mayores tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

Como se utiliza aquí, el término "alquilenno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo ligador alquilo divalente. En algunas modalidades, el grupo alquilenno contiene 2 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilenno incluyen, pero no se limitan a, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo, y similares.

10

Como se utiliza aquí, "alquenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles de carbono-carbono. En algunas modalidades, la porción alquenilo contiene 2 a 10 o 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo, y similares.

20

Como se utiliza aquí, el término "alquenileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquenilo divalente. En algunas modalidades, la porción alquenileno contiene 2 a 5 átomos de carbono. Grupos alquenileno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, propen-1,2-diilo, buten-1,4-diilo, buten-1,3-diilo, buten-1,2-diilo, 2-metil-propen-1,3-diilo, y similares.

25

Como se utiliza aquí, "alquinilo", empleado solo o en

combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, y similares. En algunas 5 modalidades, la porción alquinilo contiene 2 a 10 o 2 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "alquinileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se 10 refiere a un grupo alquinilo divalente. En algunas modalidades, la porción alquinileno contiene 2 a 5 átomos de carbono. Grupos alquinileno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etin-1,2-diilo, propin-1,3,-diilo, 1-butin-1,4-diilo, 1-butin-1,3-diilo, 2-butin-1,4-diilo, y similares.

15

Como se utiliza aquí, el término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o 20 diferentes, en donde "n" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo.

Como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un 25 grupo $-C(O)-$, que es una porción de carbono divalente adicionalmente unida a un átomo de oxígeno con un enlace doble.

Como se utiliza aquí, el término "sulfinilo", empleado

solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-S(O)-$, que es una porción azufre divalente adicionalmente unida a un átomo de oxígeno con un enlace doble.

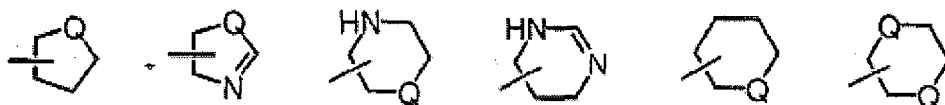
5

Como se utiliza aquí, el término "sulfonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-S(O)_2-$, que es una porción azufre divalente adicionalmente unida a dos átomos de oxígeno por vía de
10 enlaces dobles.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una porción de hidrocarburo cíclico no aromático,
15 que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos ligados covalentemente o fusionados). También
20 incluidas en la definición de cicloalquilo están las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados de benzo de pentano, penteno, hexano, y similares. Los grupos cicloalquilo se
25 pueden caracterizar por tener 3 a 14 miembros en el anillo. Uno o más átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo se puede oxidar para formar enlaces carbonilo. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o
5 ciclohexilo.

Como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilo", "anillo heterocicloalquilo", o "grupo heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se
10 refiere a un sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura de anillo, y que tiene por lo menos un heteroátomo miembro del anillo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando los
15 grupos heterocicloalquilo contienen más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos unidos covalentemente o fusionados). Los grupos heterocicloalquilo
20 se pueden caracterizar por tener 3-20 átomos que forman el anillo. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo(s) del grupo heterocicloalquilo se puede oxidar para formar un grupo carbonilo, sulfinilo, o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o se puede cuaternizar un átomo de nitrógeno.
25 Grupos heterocicloalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes anillos en donde Q es NR, O o S:



En algunas modalidades, el grupo heterociclico se puede sustituir como se especificó. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo es pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, azetidín-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, o 4-metilpiperazin-1-ilo.

Como se utiliza aquí, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una porción de hidrocarburo aromática monocíclica o policíclica (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos ligados covalentemente o fusionados), tal como, pero no limitada a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo, y similares. En algunas modalidades, el grupo arilo se puede sustituir como se especificó. Por ejemplo, en algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, o 4 átomo de halógenos.

Como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", "anillo heteroarilo", o "grupo heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una porción de hidrocarburo aromática (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos ligados covalentemente o fusionados), que tiene uno o más heteroátomos miembros en el anillo seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo miembro en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a,

pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranoilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo o similares. En algunas modalidades, el grupo
5 heteroarilo tiene 5 a 10 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquil-cicloalquilo. En algunas modalidades, la porción alquilo del grupo
10 cicloalquilalquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquil-heterocicloalquilo. En algunas modalidades, la
15 porción alquilo del grupo heterocicloalquilalquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción alquilo del grupo heterocicloalquilalquilo es metileno. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilalquilo es (tetrahidrofur-2-il)metilo.

20

Como se utiliza aquí, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquil-arilo. En algunas modalidades, la porción alquilo del grupo arilalquilo tiene
1 a 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, la porción alquilo del grupo arilalquilo es metilo. En algunas
25 modalidades, el grupo arilalquilo es bencilo. Como se utiliza aquí, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -alquil-heteroarilo. En algunas modalidades, la porción alquilo del grupo heteroarilo tiene

1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-cicloalquilo.

5

Como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-heterocicloalquilo.

Como se utiliza aquí, el término "ariloxi" se refiere a
10 un grupo de fórmula -O-arilo.

Como se utiliza aquí, el término "heteroariloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O- heteroarilo.

15 Los compuestos en esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, que pueden así hacer surgir isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Mientras se muestra independiente a la estequiometría en las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D, la presente invención incluye tales
20 isómeros ópticos (enenatiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como también los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos; así como también otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de estos. El uso de estos
25 compuestos está destinado a cubrir la mezcla racémica o cualquiera de los enantiómeros quirales.

Los isómeros ópticos se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos estándar conocidos por aquellos

expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética, y síntesis asimétrica. Ver, por ejemplo, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. También se entiende que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles, y mezclas de estos, que se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada y cromatografía líquida de alto desempeño.

Un experto en la técnica también reconocerá que es posible para los tautómeros existir para los compuestos de la presente invención. La presente invención incluye todos tales tautómeros aunque no se muestren en las Fórmulas aquí.

Los Compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Los compuestos de la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Como se utiliza aquí, el término

5 "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sal formada por la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable o base a un compuesto descrito aquí. Como se utiliza aquí, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones

10 farmacéuticas a partir de una perspectiva toxicológica y no interactúa adversamente con el ingrediente activo. Sales farmacéuticamente aceptables, incluyen mono- sales y bi-sales, que incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, pero

15 no limitadas a, ácido acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico,

20 salicílico, benzoico, y ácidos similarmente conocidos aceptables. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales

25 se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La presente invención también incluye prodrogas de los compuestos descritos aquí. Como se utiliza aquí, "prodroga" se refiere a una porción que libera un compuesto de la invención cuando se administra a un paciente. Las Prodrogas

se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en los compuestos en tal una forma que las modificaciones se clavan, en manipulación rutinaria o in vivo, a los compuestos pariente. Ejemplos de prodrogas incluyen compuestos de la invención como se describe aquí que contienen una o más porciones moleculares anexas a un grupo hidroxilo, amino, sulfidrilo, o carboxilo del compuesto, y que cuando se administra a un paciente, se cliva in vivo para formar el grupo hidroxilo libre, amino, sulfidrilo, o carboxilo, respectivamente. Ejemplos de prodrogas incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de las prodrogas se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drogas as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Droga Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

20

Los compuestos de Fórmula I, I-A, I-B, I-C, y I-D de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆, que incluye, sin limitación, trastornos de aprendizaje, cognitivos, y trastornos de memoria; trastornos de la personalidad; trastornos del comportamiento; trastornos del movimiento; trastornos neurodegenerativos; y abstinencia a las drogas. Como se utiliza aquí, el término "receptor 5-HT₆" se refiere al receptor 5-HIDroxitriptamina-6. Los

trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ incluye aquellos trastornos cuya sintomatología, progresión, desarrollo, y/o patología se asocia o afecta por el receptor 5-HT₆. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-A, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-C, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de

estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT₆ que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una
5 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-D, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. Los métodos pueden incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas adelante, que incluyen varias combinaciones y
10 subcombinaciones de las modalidades.

Adicionalmente, los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D son útiles para el tratamiento de trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A},
15 que incluye, sin limitación, trastornos de personalidad tal como esquizofrenia; trastornos del movimiento tal como Enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, ataxia, bradiquinesia, disquinesia paroxismal, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores,
20 temblor, temblor hereditario, y epilepsia; trastornos de comportamiento tal como depresión, trastorno obsesivo compulsivo, tendencia suicida, trastorno de ansiedad, trastornos bipolares, y trastorno de pánico; trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa,
25 síndrome alimenticio nocturno, y sobrealimentación compulsiva; trastornos del sueño tal como insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, trastorno afectivo estacional, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, trastorno de sueño de cambio de trabajo, y

síndrome de fase de sueño tardío; abstinencia a drogas; toxicidad aguda asociada con ciertos agentes sicotomiméticos tales como LSD o MDMA; afecciones cardiovasculares tales como enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, fibrilación ventricular, reducción de agregación de plaquetas y reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos; disfunción sexual; trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, constipación crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, y dispepsia; trastornos genitourinarios tales como incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria imperiosa; trastornos vasomotrices; y dolor y trastornos nerviosos. Como se utiliza aquí, el término "receptor 5-HT_{2A}" se refiere al receptor 5-hidroxitriptamina-2A. Los trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A} incluye aquellos trastornos cuya sintomatología, progresión, desarrollo, y/o patología se asocian o se afectan por el receptor 5-HT_{2A}. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A} que

comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-A, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención

5 proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

10 Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por el receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una

15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-C, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relaciona con o afectan por el receptor 5-HT_{2A} que comprende

20 administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-D, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. Los métodos pueden incluir todas las modalidades para los compuestos de Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluyen varias combinaciones y

25 subcombinaciones de las modalidades.

Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I, I-A, I-B, I-C, y I-D son útiles para el tratamiento de trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma

de norepinefrina, que incluye, sin limitación, síntomas vasomotrices (VMS) trastornos tales como sofoco y sudoración nocturna; trastornos de comportamiento tal como trastorno depresivo principal, trastorno obsesivo compulsivo, 5 tendencia suicida, trastorno de ansiedad, trastornos bipolares, y trastorno de pánico; disfunción sexual; trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, constipación crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, y dispepsia; trastornos 10 genitourinarios tales como incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria imperiosa; aprendizaje, cognitivo, o trastornos de memoria tal como trastorno del déficit de atención o Enfermedad de Alzheimer; y trastornos por dolor o nerviosos tal como síndrome de fatiga crónica, 15 síndrome de fibromialgia, neuropatía diabética, dolor crónico, neuropatía por dolor, y dolor antinociceptivo. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma de norepinefrina que 20 comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos.

25 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma de norepinefrina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de

58

un compuesto de Fórmula I-A, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma de norepinefrina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-B, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma de norepinefrina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-C, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos que se relacionan con o se afectan por la inhibición de retoma de norepinefrina que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I-D, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. Los métodos pueden incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

25

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del aprendizaje, trastorno cognitivo o trastorno de la memoria que comprende administrar a un paciente en necesidad de este

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de
estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene
la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el
5 compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del
método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas
modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D.
El método puede incluir todas las modalidades para los
compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas
10 anteriormente, que incluye varias combinaciones y
subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno de
aprendizaje" se refiere a un trastorno, lesión o enfermedad
15 que interfiere con la capacidad de un paciente para aprender
o para hacer progresos académicos. Como se utiliza aquí, el
término "trastorno cognitivo" se refiere a un trastorno,
lesión o enfermedad que interfiere con la capacidad de un
paciente para entender o comprender estímulos externos o
20 conceptos, o que interfiere con la capacidad de un paciente
para interactuar socialmente. Como se utiliza aquí, el
término "trastorno de la memoria" se refiere a un trastorno,
lesión o enfermedad que interfiere con la memoria a corto o
largo plazo en un paciente.

25

En algunas modalidades, el trastorno de aprendizaje,
trastorno cognitivo, o trastorno de la memoria es la
enfermedad de Alzheimer o trastorno del déficit de atención.
Como se utiliza aquí, el término "trastorno del déficit de

atención" se refiere a ADD o ADHD. Como se utiliza aquí, el término "ADD" se refiere a trastorno del déficit de atención, y el término "ADHD" se refiere a trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

5

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de la personalidad que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

20

Como se utiliza aquí, el término "trastorno de la personalidad" se refiere a cualquier trastorno, lesión o enfermedad que interfiere con la personalidad o funcionamiento social de un paciente.

25

En algunas modalidades, el trastorno de la personalidad es esquizofrenia. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar trastorno del comportamiento que comprende administrar a un paciente en

necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades. Como se utiliza aquí, el término "trastorno del comportamiento" se refiere a un trastorno, lesión o enfermedad que interfiere con el comportamiento o estado emocional de un paciente.

15

En algunas modalidades, el trastorno del comportamiento es depresión, trastorno obsesivo compulsivo, tendencia suicida, trastorno de ansiedad, trastornos bipolares, o trastorno de pánico. En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del movimiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades

25

para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

5 Como se utiliza aquí, el término "trastorno del movimiento" se refiere a un trastorno, lesión, o enfermedad que interfiere con los movimientos corporales de un paciente.

10 En algunas modalidades, el trastorno del movimiento es la Enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, ataxia, bradiquinesia, disquinesia paroxismal, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, temblor, temblor hereditario, o epilepsia.

15 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno neurodegenerativo que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de
20 un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C.
25 En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno neurodegenerativo" se refiere a trastornos asociada con el sistema nervioso de un paciente, que incluye, pero no limitado al cerebro, médula espinal, y nervios.

En algunas modalidades, el trastorno neurodegenerativo es apoplejía, trauma de cabeza, Enfermedad de Parkinson, o Enfermedad de Alzheimer.

10

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar síndrome abstinencia a las drogas que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C.

20 En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

25

Como se utiliza aquí, la frase "abstinencia a las drogas" se refiere a síntomas y/o patologías asociadas con la interrupción o la reducción del uso de un compuesto o sustancia por un paciente que es física y/o psicológicamente

dependiente del compuesto o sustancia después de un periodo de uso.

En algunas modalidades, la abstinencia a las drogas es
5 abstinencia a la nicotina, abstinencia al alcohol, abstinencia a la cocaína, abstinencia a la heroína, abstinencia a la anfetamina o abstinencia a drogas narcóticas.

10 En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno del sueño que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de
15 Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I- A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D.
20 El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

25 Como se utiliza aquí, el término "trastorno del sueño" se refiere a un trastorno, lesión, o enfermedad que interfiere con el sueño normal de un paciente.

En algunas modalidades, el trastorno del sueño es

insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, trastorno afectivo estacional, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, trastorno de sueño por cambio de trabajo, o síndrome de fase de sueño tardío.

5

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno alimenticio que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

20

Como se utiliza aquí, el término "trastorno alimenticio" se refiere a un trastorno o síndrome en el que el paciente come en una forma que altera su salud física o mental o que interrumpe su actividad diaria normal.

25

En algunas modalidades, el trastorno alimenticio es anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome alimenticio nocturno, o sobrealimentación compulsiva.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar toxicidad aguda por drogas que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

5 Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas

10 modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

15

Como se utiliza aquí, el término "toxicidad aguda por droga" se refiere efectos físicos, neurológicos, o mentales adversos que ocurren dentro de un tiempo de administración breve de una dosis única de una sustancia química, o

20 inmediatamente luego de exposición corta o continua, o dosis múltiples durante un corto periodo de tiempo, tal como 24 horas. Los efectos adversos incluyen efectos a corto plazo y largo plazo en el paciente desde la exposición a la droga. La toxicidad aguda por droga puede resultar de la exposición

25 a varias drogas, que incluye, pero no se limita a, 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA) o dietilamida de ácido lisérgico (LSD).

En algunas modalidades, la presente invención

proporciona un método para tratar un trastorno cardiovascular que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "enfermedad cardiovascular" se refiere a un trastorno, lesión, o enfermedad que afecta perjudicialmente el corazón o los vasos sanguíneos.

En algunas modalidades, el trastorno cardiovascular es enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, fibrilación ventricular, agregación de plaquetas, o riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

25

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar disfunción sexual que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno gastrointestinal que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno gastrointestinal" se refiere a una afección o enfermedad que afecta el sistema gastrointestinal que se extiende del

esófago al recto. Ejemplos de trastornos gastrointestinales que son tratables mediante los métodos de la invención incluyen los trastornos gastrointestinales listados en M. H. Beers & R. Berkow, The Merck Manual of Diagnosis and Treatment, section 3 (17th ed., John Wiley y Sons, 1999),
5 que es incorporado aquí como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el trastorno gastrointestinal es síndrome del intestino irritable, constipación crónica,
10 enfermedad de reflujo gastroesofágico, o dispepsia.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno genitourinario que comprende administrar a un paciente en
15 necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas
20 modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y
25 subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno genitourinario" se refiere a un trastorno, enfermedad, o lesión asociada con los órganos genitales y urinarios.

Ejemplos de trastornos genitourinarios que son tratables mediante los métodos de la invención incluyen los trastornos genitourinarios listados en M.H. Beers & R. Berkow, The Merck Manual of Diagnosis and Treatment, section 17 (17th ed., John Wiley y Sons, 1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el trastorno genitourinario es incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia urinaria imperiosa.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno por dolor o trastorno nervioso que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno nervioso" se refiere a un trastorno, enfermedad, o lesión que afecta el sistema nervioso de un paciente, que incluye el cerebro,

la médula espinal, y los nervios. Como se utiliza aquí, el término "trastorno por dolor" se refiere a un trastorno, enfermedad, o lesión que causa dolor en partes del cuerpo de un paciente que incluyen, pero no se limitan a, los
5 músculos, nervios, o huesos.

En algunas modalidades, el trastorno por dolor o trastorno nervioso es síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, neuropatía por dolor, dolor antinociceptivo,
10 síndrome de dolor crónico, o neuropatía diabética.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar a trastorno sintomático vasomotriz que comprende administrar a un paciente en
15 necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-A. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-B. En algunas
20 modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-C. En algunas modalidades del método, el compuesto tiene la Fórmula I-D. El método puede incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluye varias combinaciones y
25 subcombinaciones de las modalidades.

Como se utiliza aquí, el término "trastorno sintomático vasomotriz" se refiere a síntomas y/o patología asociada con los nervios o músculos que origina que los vasos sanguíneos

se constriñen o dilatan.

En algunas modalidades, el trastorno sintomático vasomotriz es sofoco o sudoración nocturna.

5

Los trastornos especificados en las modalidades aquí pueden caer en uno o más de los trastornos definidos, y no se restringen a una clasificación en particular. Por ejemplo, la Enfermedad de Parkinson se puede clasificar como
10 un trastorno neurodegenerativo o un trastorno del movimiento.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o
15 prodroga de estos, para uso en un método del tratamiento de los trastornos descritos aquí del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso
20 de un compuesto de Fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de los trastornos descritos aquí.

25 Como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente humanos. El paciente puede ser un adulto, un

niño, o un lactante.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que
5 elicit la respuesta medicinal o biológica en un tejido, sistema, animal, individuo, paciente, o humano que es buscado por un investigador, veterinario, doctor u otro especialista. La respuesta medicinal o biológica deseada puede incluir prevenir el trastorno en un paciente (por
10 ejemplo, prevenir el trastorno en un paciente que puede estar predispuesto al trastorno, pero que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad). La respuesta médica o biológica deseada puede también incluir la inhibición del trastorno en un paciente que está
15 experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener o reducir el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología). La respuesta médica o biológica puede también incluir aliviar el trastorno en un paciente que experimenta o exhibe la
20 patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, reversar la patología o la sintomatología).

La cantidad terapéuticamente efectiva proporcionada en el tratamiento de un trastorno específico variarán
25 dependiendo los trastornos específicos a ser tratados, la talla, la edad, y el patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico tratante, la forma de administración y el propósito de la administración tal como profilaxis o terapia. En general, las cantidades

efectivas para administración diaria oral pueden ser de aproximadamente 0.01 a 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 a 10 mg/kg y las cantidades efectivas para administración parenteral pueden ser de aproximadamente 5 0.01 a 10 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.1 a 5 mg/kg.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente o parenteralmente, solo o en combinación con uno o 10 más portadores farmacéuticamente aceptables convencionales o excipientes. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, y un 15 portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I-A, o a sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la 20 composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I-B, o a sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I-C, o a sal farmacéuticamente 25 aceptable o prodroga de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I-D, o a sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las

composiciones farmacéuticas pueden incluir todas las modalidades para los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C, y I-D descritas anteriormente, que incluyen varias combinaciones y subcombinaciones de las modalidades.

5

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, los métodos, usos, o composiciones farmacéuticas de la invención utilizan un compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Los portadores sólidos adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen una o más sustancias que pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, llenadores, aglutinantes, auxiliares de compresión, ligadores, agentes desintegrantes de comprimido o materiales encapsulantes. En los polvos, el portador puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con un ingrediente activo finamente dividido. Como se utiliza aquí, el término "ingrediente activo" se refiere a un compuesto de Fórmula I, I-A, I-B, I-C, o I-D, o a sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos. En los comprimidos, el ingrediente activo se puede mezclar con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos se pueden contener hasta 99% en peso del ingrediente activo. Los portadores sólidos

adecuados para uso en la composición de la invención incluyen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, 5 polivinilpirrolidina, ceras de baja fusión y resinas de intercambio de ión.

Cualquier portador líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, 10 jarabes y elixires se pueden emplear en las composiciones de la invención. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de estos. La 15 composición líquida puede contener aditivos farmacéuticamente aceptables tal como solubilizantes, emulsificantes, amortiguantes, conservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de la 20 viscosidad, estabilizantes, osmoreguladores, o similares. Ejemplos adecuados se portadores líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como se hizo anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, 25 preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluye alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) o sus derivados, o aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para administración parenteral el portador también

puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo o miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles se pueden utilizar en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El portador líquido para 5 composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención que son soluciones estériles o suspensiones son adecuadas para inyección 10 intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar intravenosamente. Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de composición sólida o líquida.

15

Los compuestos de la invención se pueden administrar rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Para administración por inhalación intrabronquial o intranasal o insuflación, los compuestos de 20 la presente invención se pueden formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que luego se puede utilizar en la forma de un aerosol. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar transdérmicamente a través del uso de un parche transdérmico que contiene el 25 compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, no es tóxico a la piel, y permite el suministro del agente para la absorción sistémica dentro del torrente sanguíneo por vía de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tal como cremas y ungüentos,

pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semi sólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprenden polvos absortivos dispersos en petróleo o 5 petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo también son adecuados. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el ingrediente activo dentro del torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre u reservorio que contiene el 10 ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

La composición farmacéutica se puede administrar en 15 forma de dosificación unitaria, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de 20 dosificación unitaria pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo, polvos empacados, Frascos, ampollas, jeringas prellenas o bolsas que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido en sí mismo, o este puede ser el número apropiado 25 de cualquiera de tales composiciones en forma de empaque.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la

presente invención se pueden sintetizar utilizando los métodos como se describe adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones allí como se aprecia por aquellos
5 expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente de acuerdo con los procedimientos resaltados en los esquemas adelante, de materiales de
10 partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la literatura, o intermedios preparados fácilmente, al emplear métodos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los métodos sintéticos estándar y procedimientos para la preparación de
15 moléculas orgánicas y transformaciones de grupo funcional y manipulaciones se pueden obtener fácilmente a partir de la literatura científica relevante o a partir de textos guías estándar en el campo. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir,
20 temperaturas de reacción, tiempos, proporción de mol de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se establezca otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes
25 utilizados, pero tales condiciones se pueden determinar por el experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica reconocerán que la naturaleza y orden de las etapas sintéticas presentadas se pueden variar para

el propósito de optimizar la formación de los compuestos de la invención.

Los procesos descritos aquí se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C RMN) espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o por cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos de protección apropiados se pueden determinar fácilmente por el experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que es incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Las reacciones de los procesos descritos aquí se puede llevar a cabo en disolventes adecuados que se pueden seleccionar fácilmente por el experto en la técnica de la síntesis orgánica.

111

Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos); los intermedios, o productos en temperaturas en las que las reacciones se llevan a cabo, es decir, temperaturas que
5 pueden variar de la temperatura de congelamiento del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar los
10 disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, en parte, por los métodos descritos por Makosa y Wojciechowski (Wojciechowski, K; Makosza, M. Synthesis 1986,
15 651-653) y por Reinhoudt y colegas (Orlemans, E.O.M.; Schreuder, A.H.; Conti, P.G.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. Tetrahedron 1987, 43, 3817-3826), los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar al
20 introducir un grupo 3-fenilsulfuro dentro de un indol utilizando los procedimientos descritos en Jain, S.; Shukla, K.; Mukhopadhyay, A.; Suryawanshi, S. N.; Bhakuni, D.S. Synthetic Communications, 1990, 20, 1315-1320, incorporado aquí como referencia en su totalidad, seguido por la
25 oxidación para un 3-arilsulfonilindol como se describe en Garcia, J.; Greenhouse, R.; Muchowski, F. J. M.; Ruiz, J. A., Tetrahedron Letters 1985, 26, 1827-1830, incorporado aquí como referencia en su totalidad. Estos dos enfoques son la base para las partes de los esquemas 1 y 2.

Los compuestos de la Fórmula I (en donde A es alquileo C_{2-5}) se pueden hacer como se destaca en el esquema 1. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula IV se pueden formar mediante la sustitución nucleófila utilizando los compuestos de Fórmula II y Formula III. Los compuestos de Fórmula III Están disponibles comercialmente o se hacen fácilmente por el experto en la técnica utilizando los métodos como se describen por M. Makosza y J. Golinski in J. Org. Chem. 1984, 49, 1488-1494, incorporado aquí como referencia en su totalidad, u otros métodos. La sustitución nucleofila vicaria de la etapa 1 se desarrolla típicamente al tratar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III en un disolvente (por ejemplo, THF o DMSO) a temperatura ambiente o por debajo de la temperatura ambiente. La mezcla se trata luego con dos o más equivalente de una base fuerte (por ejemplo, KO^tBu o KOH en polvo) que dará los compuestos de Fórmula IV. Las condiciones preferidas para la etapa 1 utilizan THF como disolvente, KO^tBu como base, y temperaturas entre $-78^\circ C$ y $-20^\circ C$.

En la etapa 2, los compuestos de Fórmula V se forman al tratar compuestos de Fórmula IV con un agente de reducción tal como $Fe(O)$, $Zn(O)$, o $Sn(O)$ en la presencia de un disolvente y un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico concentrado. Alternativamente, las condiciones para la etapa 2 pueden emplear hidrogenación catalítica utilizando níquel Raney o platino en carbono sulfinado. Las condiciones preferidas para la etapa 2 dependen del sustrato

de partida e incluyen hidrogenación catalítica o uso de SnCl_2 en acetato de etilo a temperatura de reflujo de 95°C .

En la etapa 3, los compuestos de Fórmula VI se forman al calentar los compuestos de Fórmula V con un ortoformato apropiado (es decir, $\text{R}^3\text{C}(\text{O}-\text{alquilo})_3$), tal como trietil ortoformato o trietil ortoacetato, y un ácido catalítico. Las condiciones de reacción típicas para la etapa 3 utilizan ácido para-toluenosulfónico como un ácido catalítico y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante varias horas. Los compuestos de Fórmula VI se aíslan típicamente, pero se pueden llevar a cabo sin purificación o caracterización para evitar hidrólisis potencial de la porción iminoéter.

15

En la etapa 4, los compuestos de Fórmula VII se forman al tratar compuestos de Fórmula VI con una base en un disolvente apropiado. Típicamente, el THF se utiliza como un disolvente con KO^tBu como la base. Alternativamente, el KOH se puede utilizar como una base en disolvente DMSO.

20

En la etapa 5, los compuestos de Fórmula VIII se pueden formar mediante acoplamiento Stille de los compuestos de Fórmula VII. En un proceso típico para la etapa 5, un compuesto de Fórmula VII se hace reaccionar con un estanato sustituido apropiado en la presencia de un catalizador $\text{Pd}(0)$ a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, tolueno o benceno).

25

En la etapa 6, los compuestos de Fórmula IX se forman mediante un pöte de by hidroboración luego por oxidación en THF. Típicamente los compuestos de Fórmula VIII se disuelven en THF anhidro y se enfrían a 0° C, y luego se agrega
5 complejo BH₃-THF. Después de agitación durante varias horas se agrega una mezcla de 10% de NaOH y 30% de peróxido de hidrógeno para formar compuestos de Fórmula IX.

En la etapa 7, los compuestos de Fórmula X se forman
10 mediante conversión del grupo hidroxilo de los compuestos de Fórmula IX con un grupo saliente (LG). Las condiciones de reacción apropiadas para la etapa 7 variarán ampliamente dependiendo de la selección del grupo saliente (LG). Tales métodos de conversión son bien conocidos por personas
15 expertas en la técnica.

En la etapa 8, los compuestos de Fórmula I, en donde R⁴ es H, se forman al desplazar el grupo saliente (LG) de los compuestos de Fórmula X con una amina de Fórmula HNR⁵R⁶. La
20 etapa 8 típicamente se lleva a cabo al hacer reaccionar compuestos de Fórmula X con un exceso de la amina en un disolvente apropiado tal como THF. Opcionalmente, en la etapa 9, el compuesto de la etapa 8 se puede alquilatar directamente, utilizando un agente de alquilación de Fórmula
25 R⁴-LG, para dar un compuesto de Fórmula I, en donde R⁴ ≠ H. La etapa 9 se desarrolla típicamente utilizando una base, tal como NaOH o KOH, en un disolvente apropiado. La etapa 9 puede también incluir un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetrabutilamonio. Típicamente, LG

es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, bromo, o yodo, o un grupo hidroxilo activado tal como un tosil alcohol (grupo saliente p-toluenosulfonilo).

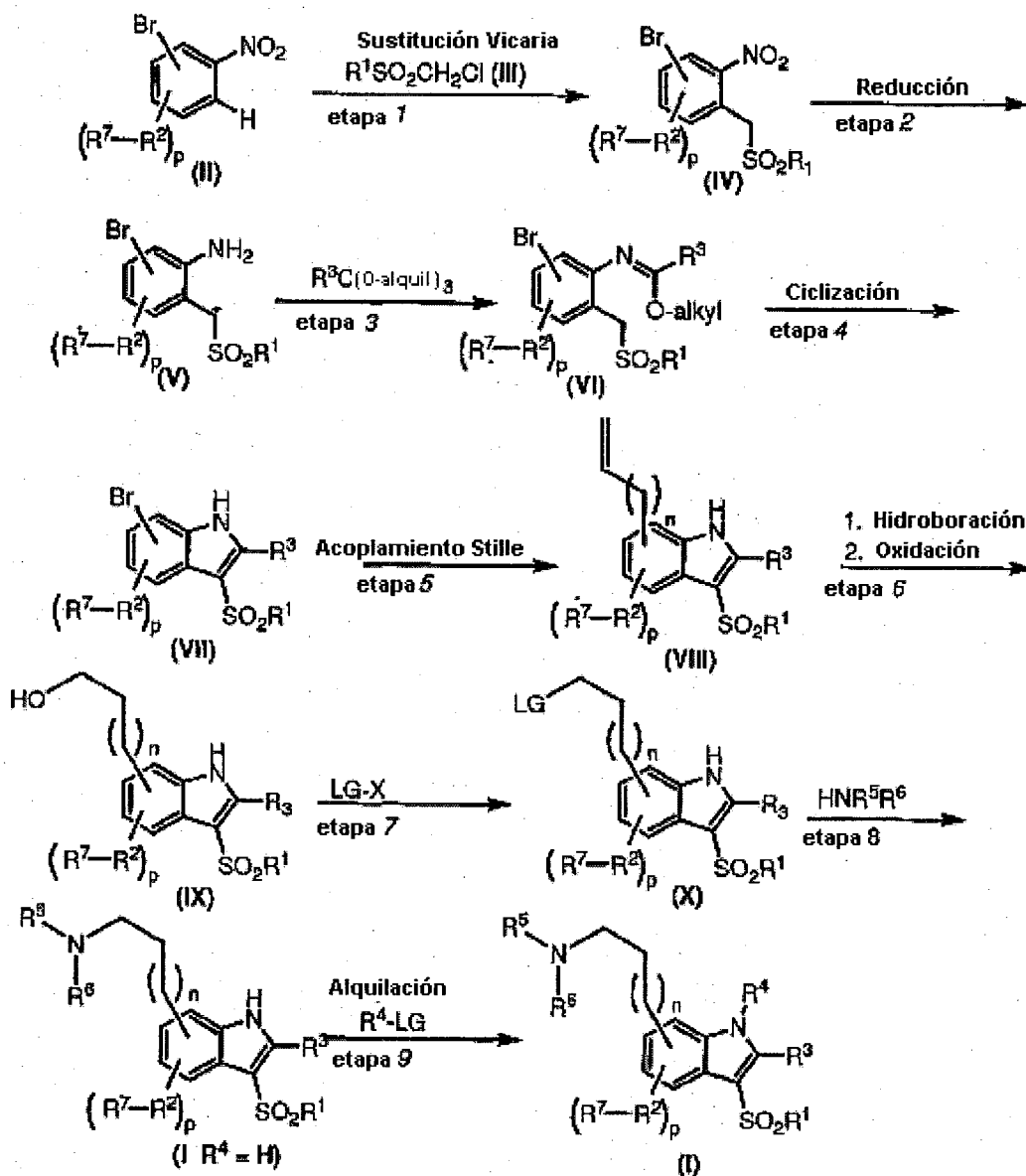
5

Esquema 1

10

15

20



Los compuestos de Fórmula I también se pueden preparar mediante los procedimientos bosquejados en el Esquema 2. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula XII se forman al proteger el nitrógeno en los compuestos de Fórmula XI con un grupo protector adecuado, tal como carbamato de metilo o etilo. En la etapa 2, un compuesto de Fórmula XII se trata

con un agente de alquilación, R^5 -LG (LG es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o OTs) para formar un compuesto de Fórmula XIII. La etapa 2 se conduce típicamente en la presencia de una base apropiada, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado, tal como DMF y THF. En la etapa 3, los compuestos de Fórmula XIV se forman al someter los compuestos de la Fórmula XIII por reemplazo nucleófilo vicario a través de tratamiento con un compuesto de Fórmula III en un disolvente (por ejemplo, THF o DMSO) a temperatura ambiente o por debajo. La mezcla luego se trata con dos o más equivalentes de una base fuerte, típicamente KO^tBu o KOH en polvo, que proporcionará compuestos de Fórmula XIV. Compuestos de Fórmula III están disponibles comercialmente o se elaboran fácilmente por un experto en la técnica utilizando métodos como se describe por M. Makosza y J. Golinski en J. Org. Chem. 1984, 49, 1488-1494, incorporada aquí como referencia en su totalidad, u otros métodos. Las condiciones preferidas para efectuar la etapa 3 son THF como disolvente, KO^tBu como base, y temperaturas entre $-60^\circ C$ y $-20^\circ C$.

En la etapa 4, los compuestos de Fórmula XV se forman al tratar compuestos de Fórmula XIV con un agente de reducción, tal como $Fe(O)$, $Zn(O)$, o $Sn(O)$, en la presencia de un disolvente y un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico concentrado. Alternativamente, las condiciones para la etapa 4 pueden emplear hidrogenación catalítica utilizando níquel Raney o platino en carbono sulfinado. Las

condiciones preferidas para la etapa 4 son hidrogenación catalítica, o uso de SnCl_2 en acetato de etilo a temperatura de reflujo de 95°C dependiendo del sustrato de partida.

5 En la etapa 5, los compuestos de Fórmula XV se convierten a los indoles resultantes de Fórmula XVI, como se describió previamente en el Esquema 1, la etapa 3-4. En la etapa 6, el grupo amino protegido pendiente de los compuestos de Fórmula XVI se desprotege para proporcionar
10 los compuestos de Fórmula I, en donde R^4 y R^6 son hidrógeno. Las condiciones de desprotección utilizadas en la etapa 6 variarán ampliamente dependiendo de la selección inicial del grupo protector (PG). Tales métodos de desprotección son bien conocidos por personas expertas en la técnica. Por
15 ejemplo, los compuestos de Fórmula XVI (en donde el grupo protector es carbamato de metilo o etilo) se pueden desproteger con hidrazina en etilenglicol de reflujo para dar compuestos de Fórmula I, en donde R^4 y R^6 son hidrógeno.

20 En la etapa 7, los compuestos de Fórmula I, en donde R^6 no es hidrógeno, se forman mediante aminación reductora. Las condiciones para desarrollar esta aminación reductora incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con un aldehído sustituido en un disolvente con una fuente hidruro
25 apropiada. Los disolventes típicos son metanol y THF, las fuentes de hidruro típicas son cianoborohidruro de sodio, borohidruro triacetoxi de sodio, y borohidruro de sodio. Opcionalmente, el producto de la etapa 7 se puede alquilar directamente, utilizando un agente de alquilación de Fórmula

R^4 -LG, para dar un compuesto de Fórmula I, en donde $R^4 \neq H$, como en el Esquema I, de la etapa 9 (*vide supra*).

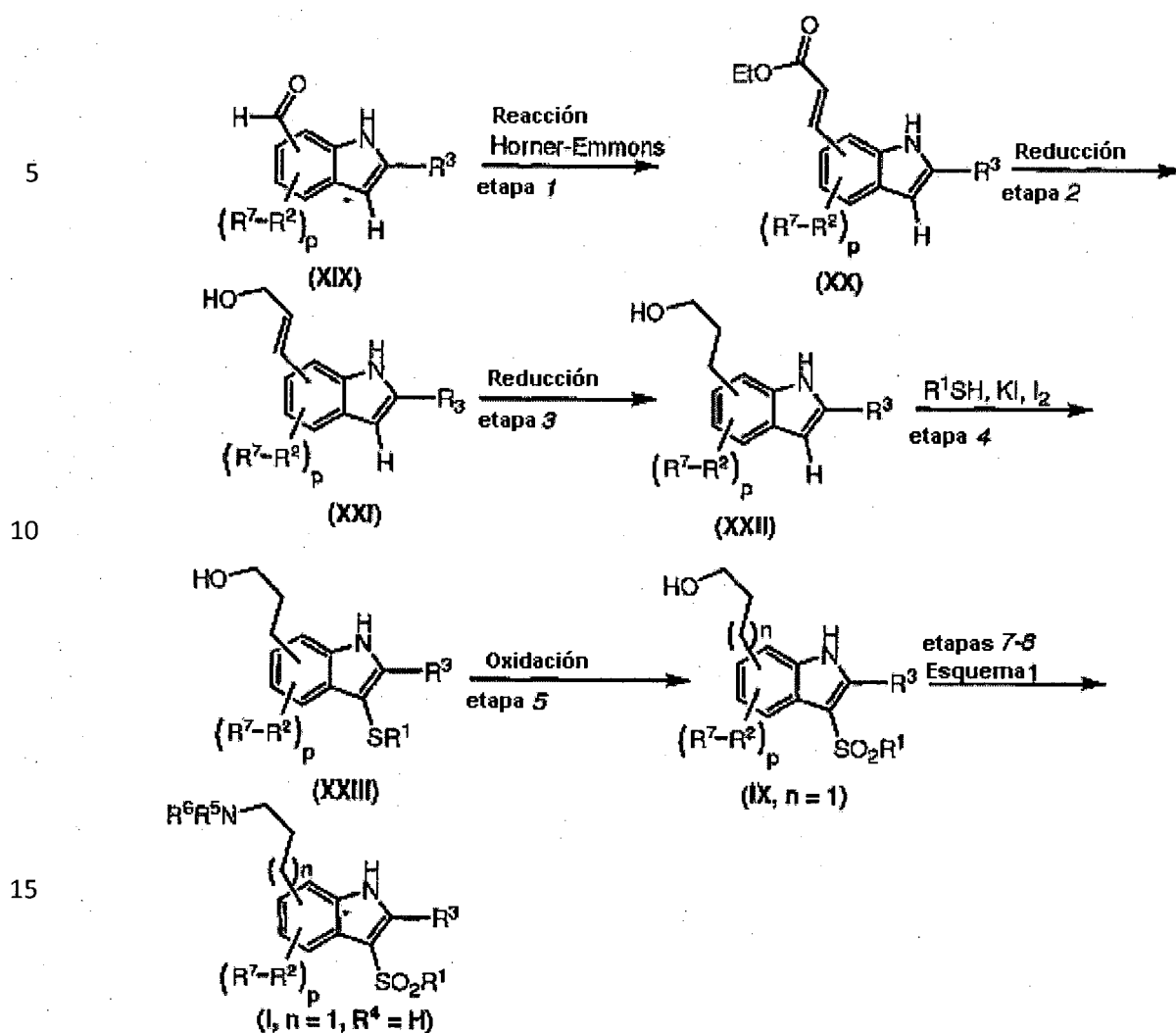
Una preparación alternativa de los compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema 3. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula XVIII se forman al tratar bromo indoles sustituidos disponibles comercialmente de Fórmula XVII con tiofenoles o alquiltioles sustituidos en etanol con una mezcla de yodo y yoduro de potasio. En la etapa 2, los compuestos de Fórmula VII se forman por oxidación de los compuestos de Fórmula XVIII, típicamente utilizando ácido *meta*-cloroperbenzoico como un agente de oxidación. Los compuestos de Fórmula VII luego se modifican como se describe en el Esquema 1, etapas 5-8, y opcionalmente en la etapa 9 (*vide supra*) para proporcionar compuestos de Fórmula I.

Una preparación alternativa de los compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema 4. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula XX se forman mediante reacción Horner-Emmons reacción de un formil indol de Fórmula XIX. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula XIX se tratan con trietilfosfonoacetato en la presencia de una base adecuada, típicamente carbonato de sodio o potasio, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a aproximadamente 100° C en un disolvente adecuado tal como THF o 1,4-dioxano. Los formil indoles de Fórmula XIX están disponibles de fuentes comerciales o se pueden sintetizar a través de métodos bien establecidos en la literatura.

En la etapa 2, los compuestos de Fórmula XXI se forman al tratar un compuesto de Fórmula XX con un agente de reducción, tal como hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de aluminio litio, en la presencia de un disolvente, tal como THF o éter de dietilo. En la etapa 3, un compuesto de Fórmula XXII se forma por hidrogenación del enlace doble en un compuesto de Fórmula XXI. Preferiblemente, los compuestos de Fórmula XXI se hidrogenan en la presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio activado sobre carbono, para dar compuestos de Fórmula XXII.

En la etapa 4, los compuestos de Fórmula XXIII se forman al tratar compuestos de Fórmula XXII con tiofenoles o alquiltioles sustituidos en etanol en la presencia de una mezcla de yodo y yoduro de potasio. En la etapa 5, los compuestos de Fórmula XXIII se pueden oxidar, típicamente utilizando ácido meta-cloroperbenzoico u OXONE® (suministrado por DuPont, peroximonosulfato de potasio como ingrediente activo), para dar compuestos de Fórmula IX ($n = 1$). Los compuestos de Fórmula IX luego se pueden convertir a los compuestos de Fórmula I, como se describe en el Esquema 1, etapas 7-8 (*vide supra*). Opcionalmente, el producto de las etapas 7-8 se pueden alquilar directamente, utilizando un agente de alquilación de Fórmula R^4 -LG, para dar un compuesto de Fórmula I, en donde $R^4 \neq H$, como en el Esquema I, la etapa 9 (*vide supra*).

Esquema 4

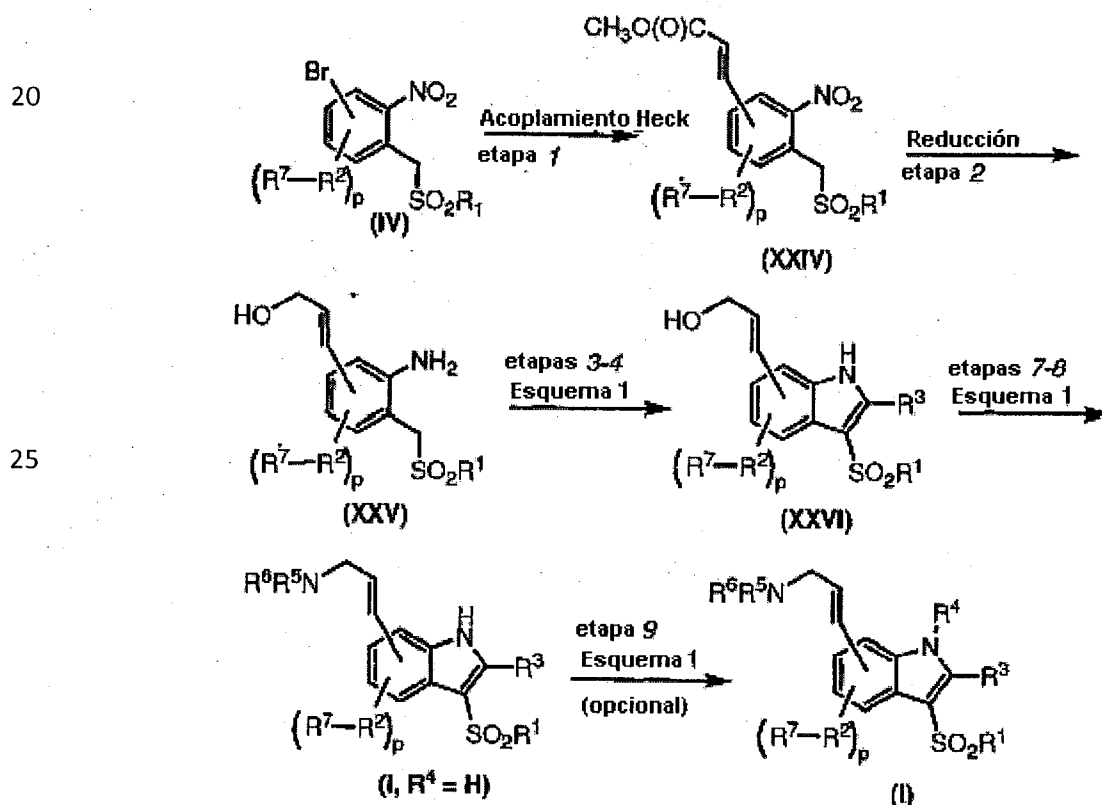


Los compuestos de Fórmula I, en donde A es un grupo alquenilo, se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 5. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula XXIV tienen un grupo alquenilo pendiente se forman mediante una reacción de acoplamiento Heck al tratar compuestos de Fórmula IV con un compuesto vinilo apropiado, tal como acrilato de metilo, en la presencia de un catalizador y una base débil. Típicamente, el acrilato de metilo y un compuesto de Fórmula IV se hacen reaccionar en DMF en la presencia de una cantidad catalítica de acetato de paladio y trifenilfosfina y 1.25 equivalentes de diisopropilamina, a

100° C durante 8-12 horas. En la etapa 2, los compuestos de
 Fórmula XXV se forman mediante reducción del éster y grupos
 nitro de los compuestos de Fórmula XXIV utilizando agentes
 de reducción adecuados tales como hidruro de
 5 diisobutilaluminio y Fe(O), Zn(O), o Sn(O), en la presencia
 de un disolvente y un ácido tal como ácido acético o ácido
 clorhídrico concentrado.

Los compuestos de Fórmula XXV luego se convierten a
 10 indoles de Fórmula XXVI utilizando los métodos descritos
 para el Esquema 1, etapas 3-4 (*vide supra*). Los compuestos
 de Fórmula XXVI luego se transforman a compuestos de Fórmula
 I, en donde A es un grupo alquenilo, mediante los métodos
 descritos para el Esquema 1, etapas 7-8, y, opcionalmente la
 15 etapa 9 (*vide supra*).

Esquema 5



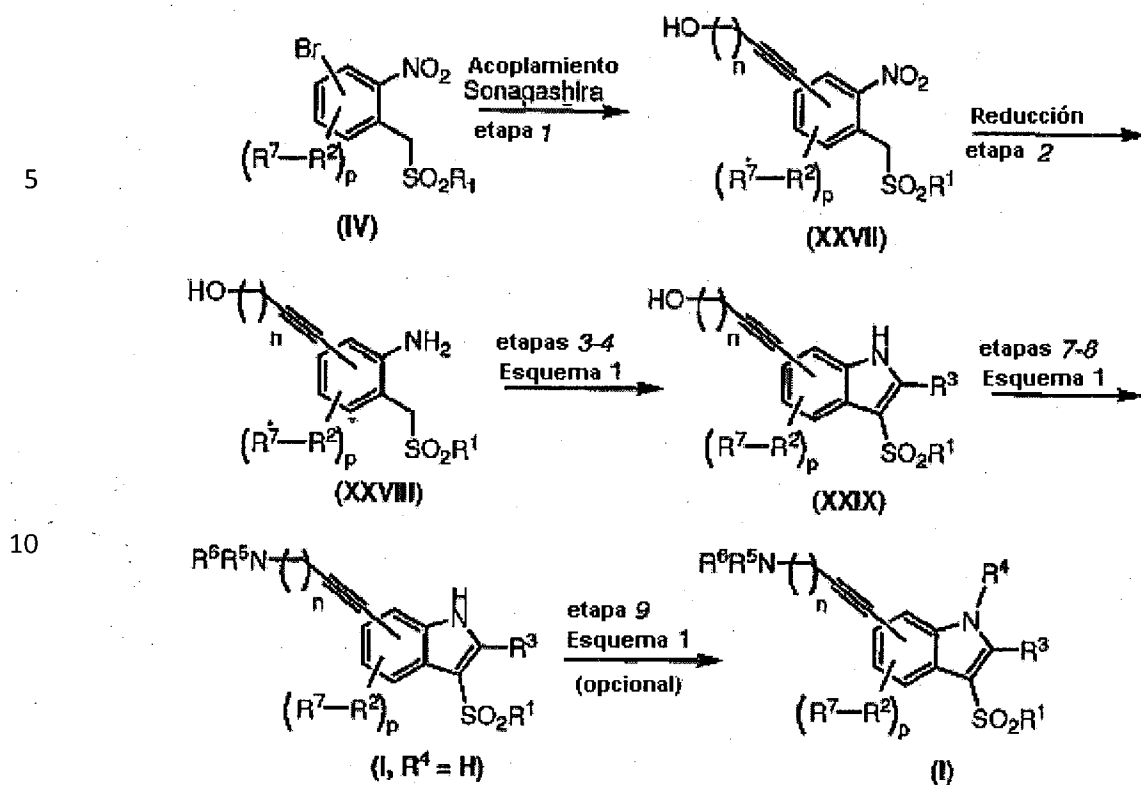
Los compuestos de Fórmula I, en donde A es un grupo alquinileno, se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 6. En la etapa 1, los compuestos de Fórmula XXVII
5 que tienen un grupo alquinileno pendiente se forman mediante una reacción de acoplamiento Sonagashira al tratar compuestos de Fórmula IV con un alquino sustituido apropiado, tal como propargil u homo propargil alcohol, en la presencia de un catalizador. La etapa 1 típicamente se
10 lleva a cabo al hacer reaccionar el alquino sustituido con un compuesto de Fórmula IV en tolueno en la presencia de cinco equivalentes de diisopropil amina y una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y yoduro de cobre(I) a 90°C.

15

En la etapa 2, los compuestos de Fórmula XXVIII se forman mediante reducción del grupo nitro de los compuestos de Fórmula XXVII con un agente de reducción. La etapa 2 típicamente se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto
20 de Fórmula XXVII con SnCl_2 en acetato de etilo a temperatura de reflujo.

Los compuestos de Fórmula XXVIII luego se convierten a indoles de Fórmula XXIX utilizando los métodos descritos
25 para el Esquema 1, etapas 3-4 (*vide supra*). Los compuestos de Fórmula XXIX luego se transforman a compuestos de Fórmula I, en donde A es un grupo alquinileno, mediante los métodos descritos para el Esquema 1, etapas 7-8, y, opcionalmente la etapa 9 (*vide supra*).

Esquema 6



Con el fin de que la invención descrita aquí pueda ser más eficientemente entendida, se proporcionan los ejemplos adelante. Se debe entender que estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no se constituyen como limitantes de la invención en ninguna forma.

EJEMPLOS

Se utilizan aquí las siguientes abreviaturas: "DMF" dimetilformamida; "THF" es tetrahidrofurano; "DMSO" es dimetilsulfóxido; "TEA" es trietilamina; "DCE" es 1,2-dicloroetano; "MCPBA" es ácido *meta*-cloroperbenzoico; "EDTA" es ácido etilen diamina tetraacético; "EA" es análisis elemental; "MS" es espectroscopia de masa; "RMN" es resonancia magnética nuclear; "O'Bu" es *terc*-butóxido; "Et"

es etilo; "Me" es metilo; "Bn" es bencilo; "Ph" es fenilo; "Bu" es butilo; "tBu" o "'Bu" es terc-butilo; "Ac" es acetilo; "OTs" es un grupo tosiloxi (p-toluenosulfoniloxi); "Ra Ni" es níquel Raney; "py" es piridina; "Dec" es descomposición; "Pf" es punto de fusión; y "min" es minuto(s).

Como se utiliza aquí, el término "cromatografía" generalmente se refiere a cromatografía flash sobre gel de sílice. Como se utiliza aquí, "E" se refiere al disolvente acetato de etilo y "H" se refiere al disolvente hexano(s). Como se utiliza aquí, "E:H" se refiere a volumen:volumen mezclas de E y H generalmente utilizados como disolvente de cromatografía. Todos los productos se caracterizan por EA, MS y ¹H RMN a menos que se anote otra cosa. Como se utiliza aquí, el término "solución salina" se refiere a NaCl acuoso saturado.

Como se utiliza aquí, el término "[3H]-LSD" se refiere a ácido lisérgico tritiado. Como se utiliza aquí, el término "MDCK-Net6" se refiere a riñón de canino Madin-Darby. Como se utiliza aquí, el término "FBS" se refiere a suero de bovino fetal. Como se utiliza aquí, el término "HEPES" se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico. Como se utiliza aquí, el término "FLIPR" se refiere a Lector de Placas de Formación de Imagen Fluorométrica. Como se utiliza aquí, el término "cDNA" se refiere a ADN complementario. Como se utiliza aquí, el término "células CHO" se refiere a ovario de hámster Chino.

Como se utiliza aquí, el término "PBS" se refiere a salina amortiguada con fosfato. Como se utiliza aquí, el término "DOI" se refiere a clorhidrato de 1-(2,5-Dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano. Como se utiliza aquí, el término "HBSS" se refiere a Solución Salina Balanceada de Hank. Como se utiliza aquí, el término "hNET" se refiere a transportador de norepinefrina humana. Como se utiliza aquí, el término "MDL" se refiere a MDL 100907, ((R)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidinometanol). Como se utiliza aquí, el término "Tris.HCl" se refiere a clorhidrato de Tris(hidroximetil)aminometano. Como se utiliza aquí, el término "DMEM" se refiere a Medio Eagle Modificado de Dulbecco.

En los datos de espectro de masa, MS(ES+) se refiere a electrorociado positivo que generalmente da un pico para M + H mientras MS(ES-) se refiere a electrorociado negativo que generalmente da un pico para M - H. Los puntos de fusión (imp) son incorrectos. Las reacciones se corren bajo atmósfera de nitrógeno con agitación a menos que se anote otra cosa. La temperatura ambiente se asume por estar entre 15° C y 20° C.

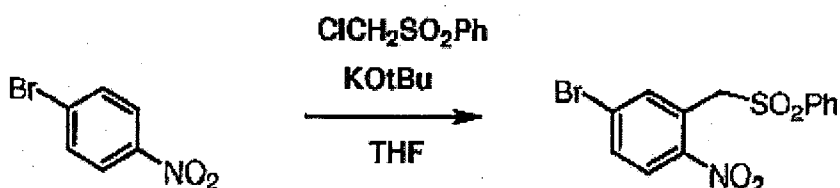
Las definiciones de los términos proporcionados aquí y a través de la solicitud se refiere a cada referencia para dichos términos a través de la presente solicitud y no están destinados a ser restrictivos a una modalidad particular de la invención, a menos que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1

CLORHIDRATO DE N,N-DIMETIL-N-{2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]ETIL}AMINA

5

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-nitrobencil fenil sulfona:



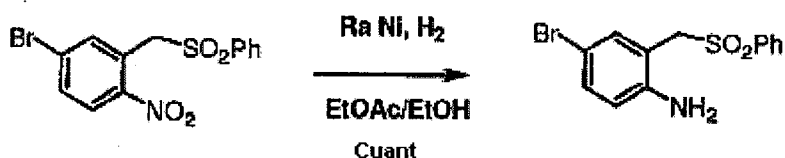
10

A una solución agitada de 1-bromo-4-nitrobenceno (5.05 g, 25 mmol) y clorometil-fenilsulfona (4.76 g, 25 mmol) en THF seco (50 mL) a -65°C bajo nitrógeno se agrega KO^tBu 1.0M en THF (55 mL, 55 mmol). La reacción púrpura profunda se le permite calentar a 0°C durante 1.5 horas y luego se trata con ácido acético glacial (4 mL). La reacción se diluye con agua (100 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (100 mL), y luego se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). Los extractos se secan (MgSO_4) y se concentran *in vacuo* a un sólido naranja claro. La trituration con acetato de etilo y hexanos proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6.45 g, 72%). Pf: $143-144^{\circ}\text{C}$. MS (ES-): 354 (M-H).

20

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-2-[(fenilsulfonil)metil]anilina:

25

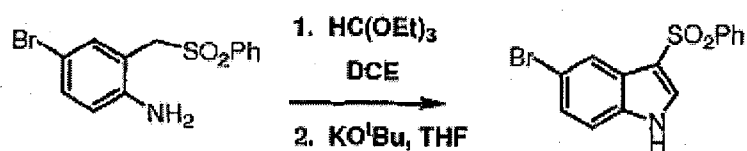


Este compuesto se prepara mediante hidrogenación catalítica

de 5-bromo-2-nitrobencil fenil sulfona (0.23 g, 0.64 mmol) en la presencia de níquel Raney e hidrógeno (45 psi) en acetato de etilo (30 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido café claro (0.21 g, 99%). Pf: 140 - 141° C. MS (ES+): 326 (M+H).

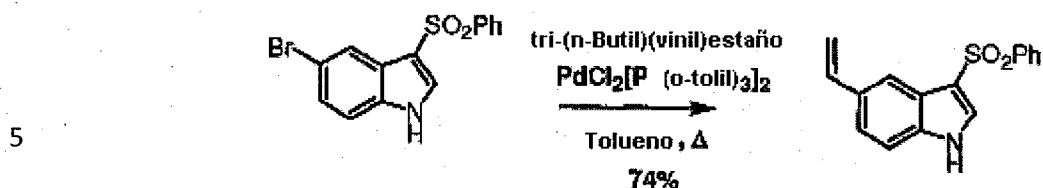
Etapas 3: Preparación de 5-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:

10



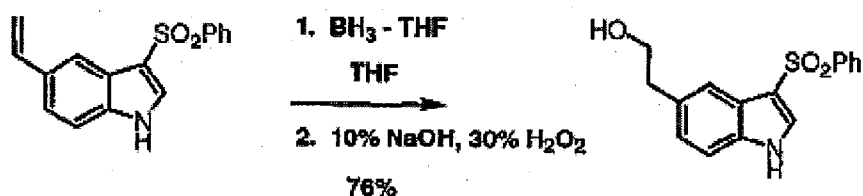
Una solución agitada de 4-bromo-2-
 15 [(fenilsulfonil)metil]anilina (3.26 g, 10.00 mmol, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.20 g), trietil ortoformato (8.32 mL, 50 mmol) y 1,2-dicloroetano (70 mL) se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción rojiza se
 20 concentra *in vacuo* a un aceite rojo. El iminoéter intermedio crudo resultante se agita en THF seco (50 mL) y se trata con KO^tBu 1.0M en THF (13 mL, 13 mmol). Después de 5 min, un precipitado tostado se evidencia. Después de 1 hora, la reacción se trata con agua (30 mL) y NH₄Cl (0.60 g), se
 25 extrae con CH₂Cl₂ (150 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra *in vacuo* a un sólido naranja claro. La tritución con acetato de etilo y 5 hexanos proporciona el compuesto del título como un sólido naranja claro (2.78 g, 72%). Pf: 176 - 178° C. MS (ES-): 334 (M-H).

Etapa 4: Preparación de 3-(fenilsulfonil)-5-vinil-1H-indol:



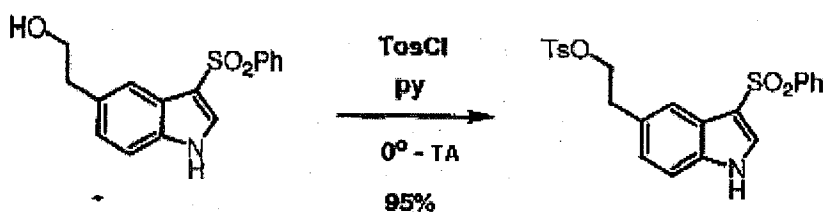
Se disuelven 5-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (505 mg, 1.50 mmol) y diclorobis(tri-o-tolilfosfina)-paladio(II) (118 mg, 0.09 mmol) en tolueno (5 mL) y se agitan durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega tributil(vinil)estaño (619 mg, 1.95 mmol) y la mezcla se refluje durante 1 hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (10 mL), KF 1 M (5 mL) y se agita durante 12 horas. El precipitado de sal de estaño resultante se remueve mediante filtración por succión y la capa orgánica se lava con agua (5 mL), luego con solución salina y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (40% de acetato de etilo/éter de petróleo) da el compuesto del título como un sólido blanco (313 mg, 74%). Pf: 140 - 145° C. MS (ES⁺): 284 (M+H).

Etapa 5: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etanol:



A una solución de 3-(fenilsulfonil)-5-vinil-1H-indol (1.9 g, 6.7 mmol) en THF (10 mL) a 0° C se agrega en forma de gota BH₃-THF (6.7 mL de solución de THF 1 M, 6.7 mmol). La solución se agita durante 3 horas a 0° C, y se agrega lentamente H₂O (7 mL). A esta mezcla se agrega 10% de NaOH (10 mL), 30% de H₂O₂ y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se particiona entre acetato de etilo y H₂O, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (50% de acetato de etilo/diclorometano) da el compuesto del título como un sólido blanco (1.5 g, 76%). Pf: 55 - 60° C. MS (ES⁻): 300 (M-H)

Etapas 6: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etilo:

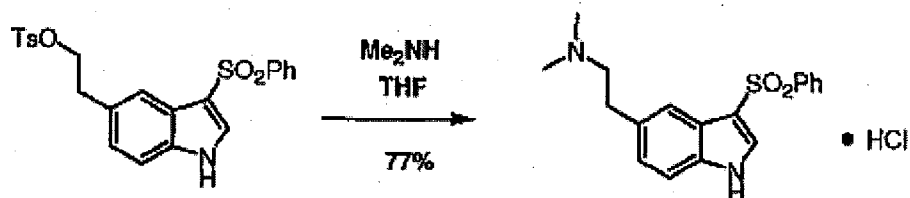


A una solución de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etanol (0.88 g, 2.91 mmol) en piridina anhidra (15 mL) a 0° C se agrega cloruro de toluenosulfonilo (0.58 g, 3.05 mmol). La solución se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se particiona entre acetato de etilo y H₂O, y la

(3)

capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 2 M, (2 x 2 mL), solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (50% de acetato de etilo/diclorometano) da el compuesto del título como un sólido blanco (1.3 g, 95%). Pf: 60 - 63° C. MS (ES⁻): 454 (M-H).

Etapa 7: Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina:



15

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etilo (0.09 g, 0.198 mmol) en THF anhidro (2 mL) se agrega un exceso de dimetilamina (0.4 mL de solución de THF 2 M, 0.79 mmol) y se calienta a 71° C durante 24 horas. La mezcla se particiona entre acetato de etilo y H₂O, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 2 M, (2 x 15 mL), solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (10% de EtOH/amoniaco 2 N/diclorometano) da el compuesto del título como un sólido blanco (0.05 g, 77%). Este sólido se disuelve en éter de dietilo y se trata con HCl 1 N en éter de dietilo (0.16 mL, 0.16 mmol) para proporcionar un precipitado blanco aislado

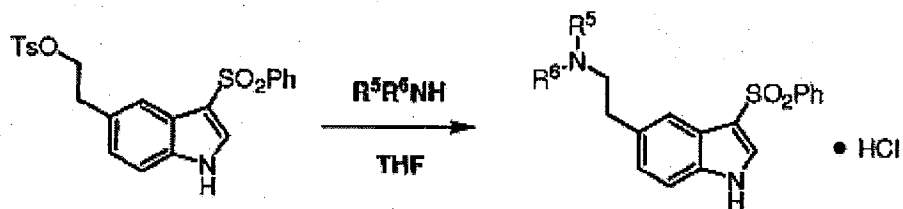
25

mediante filtración por vacío. Pf: 251° C. MS (ES+): 329 (M+H).

EJEMPLOS 2-11

5 En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, etapa 7, al sustituir la amina apropiada, se preparan los siguientes ejemplos.

10



15

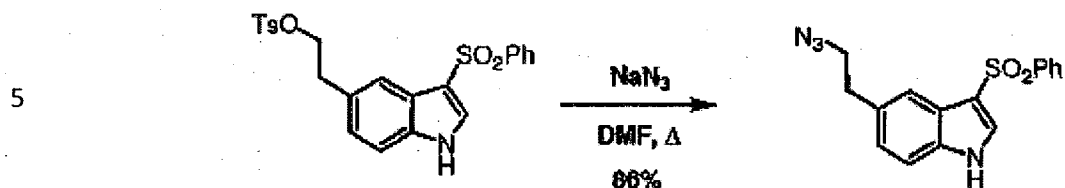
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	Pf °C	MS	Apariencia
2	H	Propilo	189-192	(M+H) 343	Sólido blanco
3	H	isopropilo	263	(M+H) 343	Sólido blanco
4	H	Ciclopropilo	205-208	(M+H) 341	Sólido rosado Claro
5	H	Ciclopentilo	252	(M+H) 369	Sólido tostado
6	H	Bencilo	215-220	(M+H) 391	Sólido tostado
7	Me	Et	203	(M+H) 343	Sólido blanco
8	Et	Et	193-195	(M+H) 357	Sólido blanco
9	Pirrolidin-1-ilo		230-232	(M+H) 355	Sólido blanco
10	Piperidin-1-ilo		272	(M+H) 369	Sólido blanco
11	Morfolin-4-ilo		250-255	(M+H) 371	Sólido blanco

25

EJEMPLO 12

CLORHIDRATO DE {2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-5-il]ETIL}AMINA •

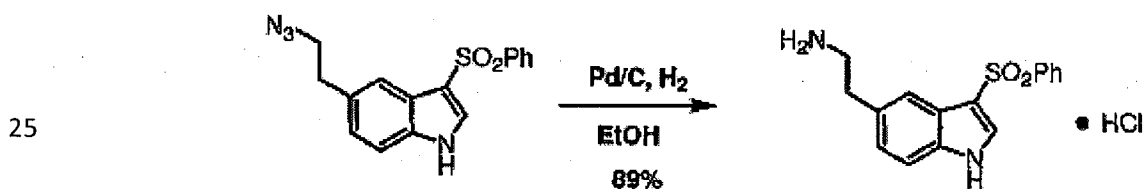
Etapa 1: Preparación de 5-(2-azido-etil)-3-bencenosulfonil-1H-indol:



Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etilo (0.20 g, 0.44 mmol) en DMF anhidro (2.5 mL) se agrega azida de sodio (0.14 g, 2.2 mmol) y se calienta a 100° C durante 6 horas. La mezcla se particiona entre acetato de etilo y H₂O, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (1 x 15 mL), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (40% de acetato de etilo/éter de petróleo) da la azida como un cristal claro (0.13 g, 86%) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

20

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina:



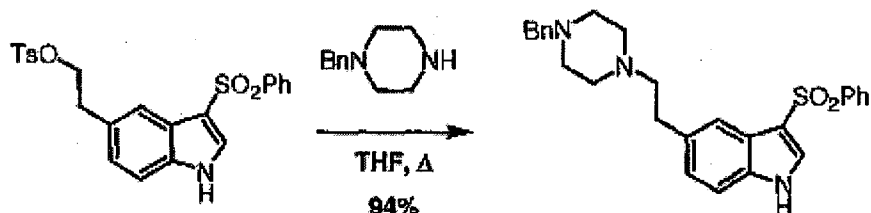
La azida (0.125 g, 0.383 mmol) se reduce mediante hidrogenación catalítica en la presencia de paladio sobre carbono e hidrógeno (40 psi) en etanol (30 ml) durante 1

hora. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra *in vacuo* para dar un sólido blanco (0.1 g, 86%). Este sólido se disuelve en éter de dietilo y se trata con HCl 1 N en éter de dietilo (0.16 mL, 0.16 mmol) para proporcionar un precipitado blanco aislado mediante filtración por vacío. Pf: 200° C. MS (ES+): 301 (M+H).

EJEMPLO 13

CLORHIDRATO DE 3-(FENILSULFONIL)-5-(2-PIPERAZIN-1-ILETIL)-
1H-INDOL

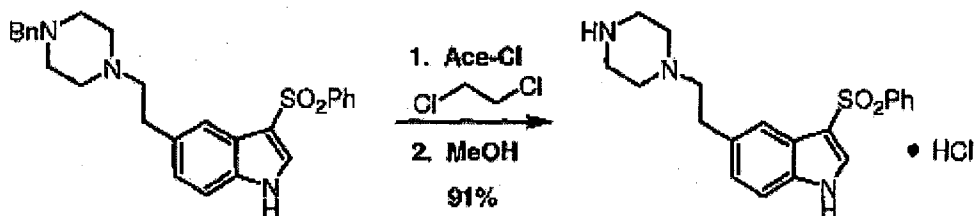
Etapa 1: Preparación de 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:



Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etilo (0.16 g, 0.25 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) se agrega un exceso de bencil piperazina (0.18 mL, 1.02 mmol) y se calienta a 71° C durante 24 horas. La mezcla se particiona entre acetato de etilo y H₂O, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaOH 2 M, (2 x 15 mL), solución salina, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (10% de EtOH/amoniaco 2

N/diclorometano) da el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.11 g, 94%). Pf: 150 - 153° C. MS (ES+): 460 (M+H).

- 5 *Etapla 2: Preparación de clorhidrato de 3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperazin-1-iletíl)-1H-indol:*



10

Una mezcla agitada de 5-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (0.110 g, 0.24 mmol) y 1-cloroetilcloroformato (0.05 mL, 0.36 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se calienta a reflujo durante 12 horas.

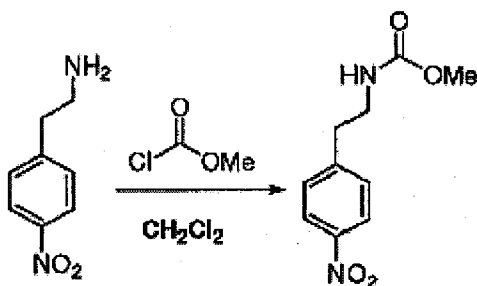
- 15 La mezcla de reacción se enfría y se concentra *in vacuo* a un cristal café. El cristal se toma en metanol (4 mL) y se calienta a reflujo durante 6 h, luego se enfría y se concentra *in vacuo* a un semisólido. Este sólido se disuelve en éter de dietilo y se trata con HCl 1 N en éter de dietilo
- 20 (0.22 mL, 0.22 mmol) para proporcionar un precipitado blanco aislado mediante filtración por vacío. Pf: 220° C. MS (ES+): 370 (M+H).

EJEMPLO 14

- 25 *N*-METIL-*N*-(2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-5-il]ETIL)AMINA

Etapla 1: Preparación de metil [2-(4-nitrofenil)etil]carbamato:

5



10

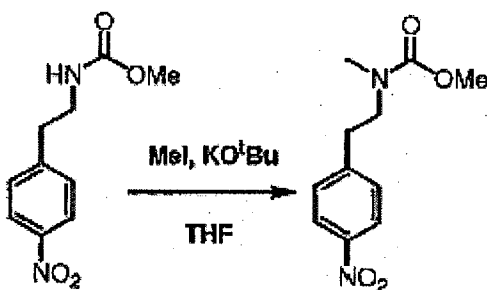
15

20

A una solución agitada de [2-(4-nitrofenil)etil]amina (6.06 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml), MeOH (5 ml), y TEA (9.5 ml) a 0°C se agrega clorometilformato (3.39 g, 36 mmol) en forma de gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora se concentra *in vacuo*, y se particiona entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 mL), solución salina (50 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo (6.6 g, 98%). Pf: 38°C , MS (ES⁻): 223 (M-H).

25

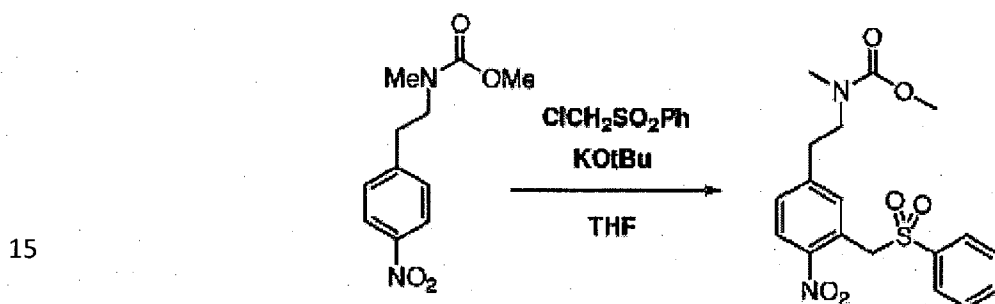
Etapla 2: Preparación de metil[2-(4-nitrofenil)etil]carbamato de metilo:



A una solución agitada de metil [2-(4-nitrofenil)etil]carbamato (224 mg, 1 mmol) en THF (2 mL) se agrega secuencialmente KO^tBu (201 mg, 1.8 mmol) y MeI (256

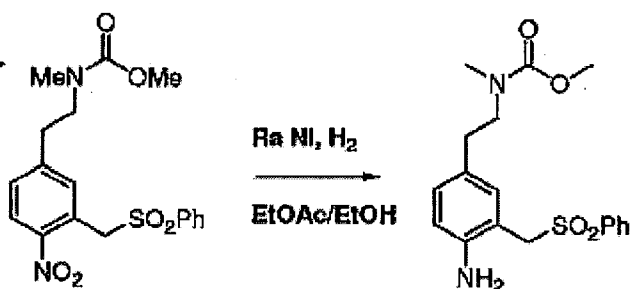
mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua (5 mL), se extrae con EtOAc (2 x 15 mL), se lava con agua (5 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía de gel de sílice (60% de acetato de etilo/hexano) proporciona el compuesto del título como un semisólido (160 mg, 67.2 %). MS (ES⁺): 239 (M+H).

Etapa 3: Preparación de metil metil(2-{4-nitro-3-
10 [(fenilsulfonil)metil]fenil}etil)carbamato:



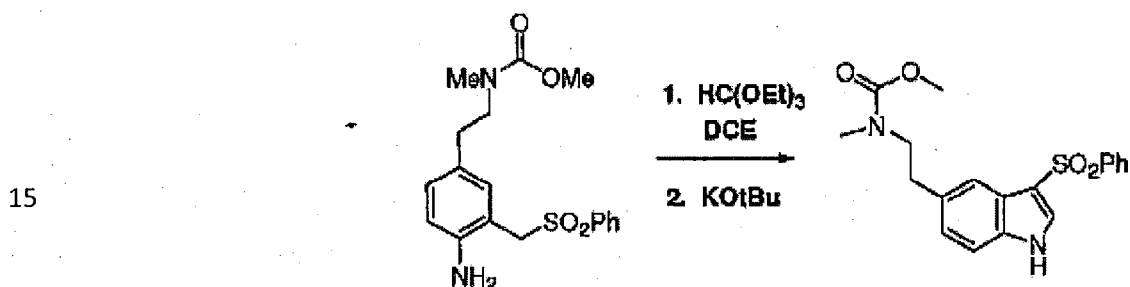
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 1 partiendo de metil[2-(4-nitrofenil)etil]carbamato de metilo (2.47 g, 10.38 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (2.06 g, 51 %). Pf: 42° C, MS (ES⁺): 393 (M+H).

Etapa 4: Preparación de (2-{4-amino-3-
25 [(fenilsulfonil)metil]fenil}etil) metilcarbamato de metilo



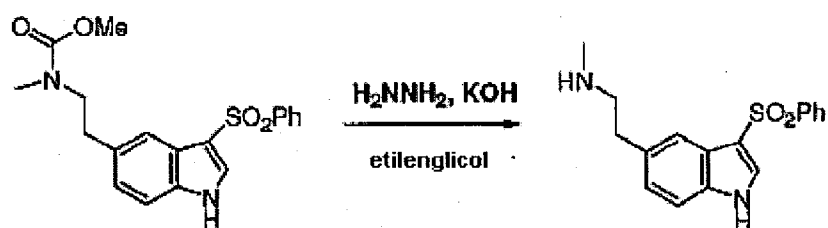
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 2 partiendo de metil(2-{4-nitro-3-
5 [(fenilsulfonil)metil]fenil}etil) carbamato de metilo (1.8 g, 4.6 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (1.36 g, 82 %). Pf: 95-96° C. MS (ES+) 363 (M+H).

Etapa 5: Preparación de metil{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-
10 5-il]etil}carbamato de metilo:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de (2-{4-amino-3-
20 [(fenilsulfonil)metil]fenil}etil)metilcarbamato de metilo (350 mg, 0.97 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (240 mg, 66.5%). Pf: 195-197° C, MS (+) 373 (M+H).

25 Etapa 6: Preparación de N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina:



A una solución agitada de metil{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}carbamato de metilo (171 mg, 0.46 mmol) en etilenglicol (5 ml) se agrega H_2NNH_2 (147 mg, 4.6 mmol), KOH (1.9 g 13.8 mmol), y se calienta a 110°C durante 12 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (5 mL) y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (7 mL), solución salina (10 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran bajo presión reducida a un residuo que se tritura con CH_2Cl_2 para proporcionar un sólido blancuzco, (131 mg, 93%). Pf: $151-154^\circ\text{C}$, MS (ES-) 313 (M-H).

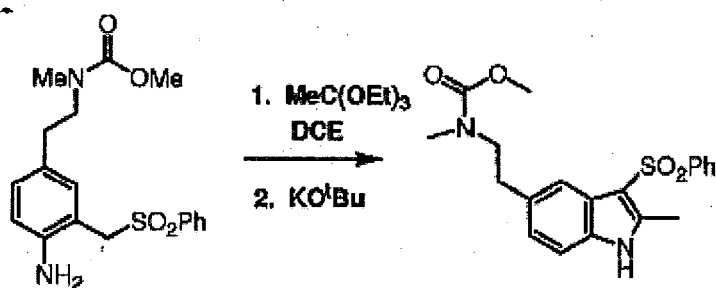
15

EJEMPLO 15

N-METIL-N-{2-[2-METIL-3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-5-IL]ETIL}AMINA

Etapà 1: Preparación de metil{2-[2-metil-3-(fenilsuifonyi)-1H-indol-5-il]etil}carbamato de metilo:

25



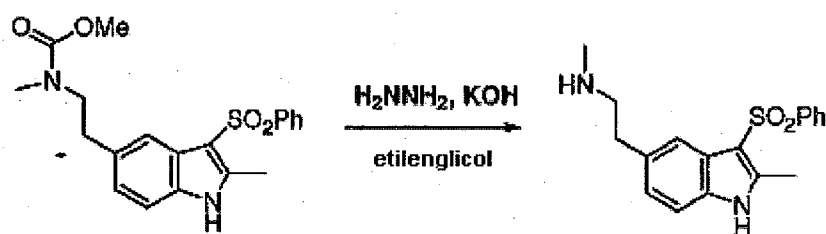
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 3

partiendo de (2-{4-amino-3-
 [(fenilsulfonil)metil]fenil}etil)metilcarbamato de metilo
 (160 mg, 0.44 mmol), y trietil ortoacetato, y se obtiene
 como un sólido blanco. Pf: 188-191° C, MS (+) 387 (M+H).

5

Etapa 2: Preparación de N-metil-N-{2-[2-metil-3-
 (fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina:

10



15

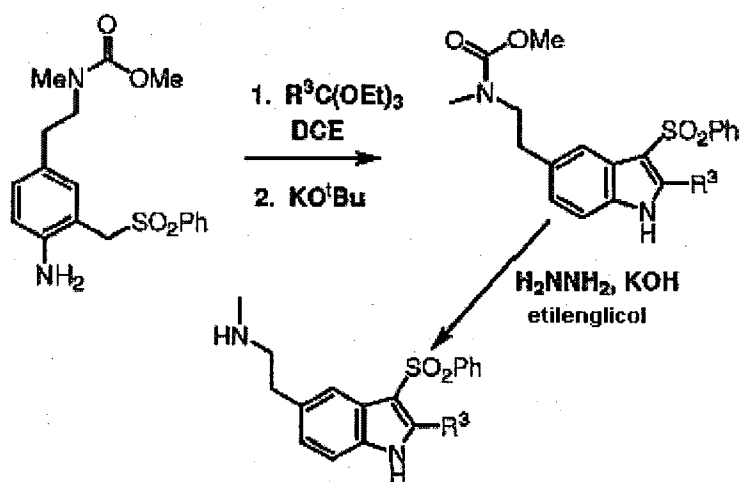
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la
 misma forma como se describe en el Ejemplo 14, etapa 6
 partiendo de metil{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-
 il]etil}carbamato de metilo (0.08 g, 0.2 mmol), y se obtiene
 como un sólido blancuzco. Pf: 213 - 215° C. MS (ES+) 329.1
 (M+H),

EJEMPLOS 16-17

20

En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 15,
 etapas 1 y 2, al sustituir el ortoformato apropiado, se
 preparan los siguientes ejemplos.

25



141

Ejemplo	R ³	Pf °C	MS	Apariencia
16	Etilo	179-182	(M+H) 343	Sólido blancuzco
17	Fenilo	180-185	(M+H) 391..	Sólido tostado

EJEMPLO 18

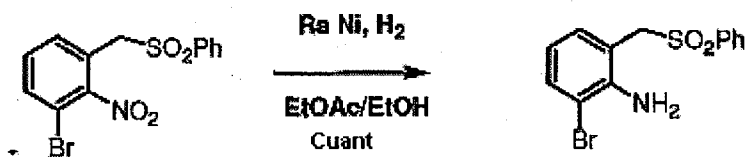
CLORHIDRATO DE N,N-DIMETIL-N-{2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-7-il]ETIL}AMINA

Etapa 1: 1-bromo-2-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]benceno:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 1 partiendo de 1-Bromo-2-nitro-benceno (10 g, 50 mmol), y se obtiene como un sólido tostado, (13 g, 73 %). Pf: 138 - 141° C. MS (ES+) 354 (M+H).

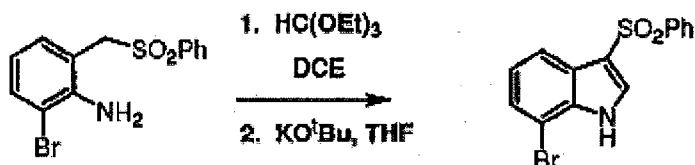
Etapa 2: Preparación de {2-bromo-6-[(fenilsulfonil)metil]fenil}amina:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 2

partiendo de 1-bromo-2-nitro-3-[(fenilsulfonil)metil]benceno (11.4 g, 32 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (10.4 g, 99 %). Pf: 174 - 177° C. MS (ES+) 326 (M+H).

5 *Etapa 3: Preparación de 7-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:*

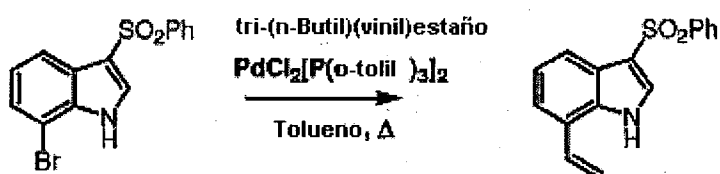


10

El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de {2-bromo-6-[(fenilsulfonil)metil]fenil}amina (0.98 g, 3 mmol), y se obtiene como una espuma amarilla, (0.958 g, 95 %). MS (ES-) 334 (M-H).

15

Etapa 4: Preparación de 3-(fenilsulfonil)-7-vinil-1H-indol:



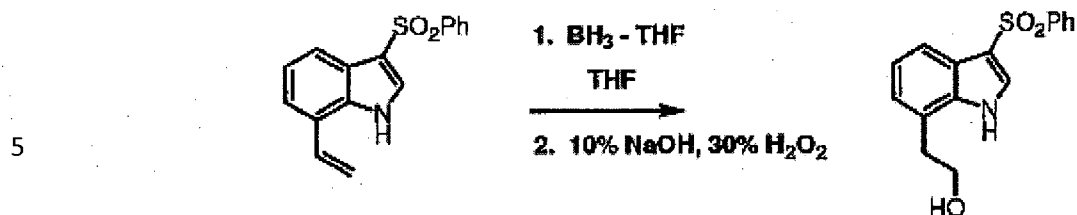
20

El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de 7-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (1.0 g, 3 mmol), y se obtiene como un aceite amarillo, (0.663 g, 78 %). MS (ES+) 284 (M+H).

25

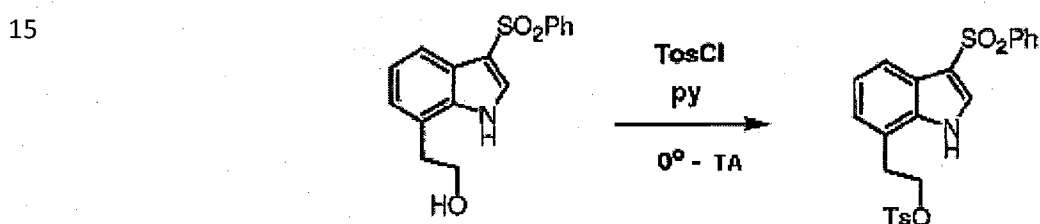
Etapa 5: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-

il]etanol:



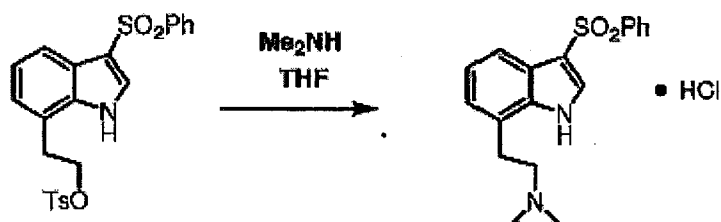
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 5 partiendo de 3-(fenilsulfonil)-7-vinil-1H-indol (0.56 g, 2 mmol), y se obtiene como un semisólido rosado, (0.4 g, 66 %). MS (ES+) 302 (M+H).

Etapa 6: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etilo:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 partiendo de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etanol (0.988 g, 3.28 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (1.29 g, 86 %). Pf: 142 - 145° C. MS (ES+) 456.2 (M+H).

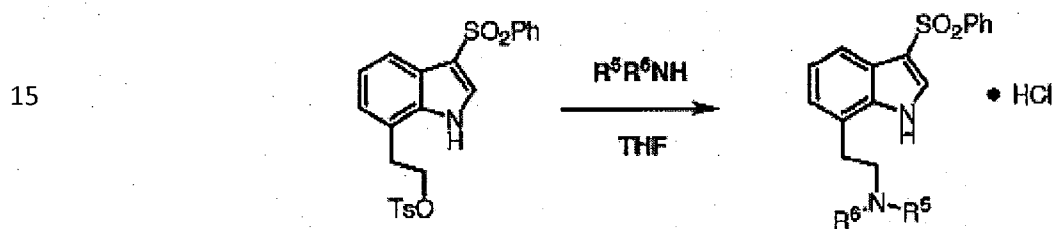
Etapa 7: Preparación de clorhidrato de N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 7 partiendo de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etilo (0.107 g, 0.235 mmol), y se obtiene como un sólido amarillo, (0.08 g, 99 %). Pf: 205 - 208° C (Dec). MS (ES-) 327.2 (M-H).

EJEMPLOS 19-28

En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 18, etapa 7, al sustituir la amina apropiada, se preparan los siguientes ejemplos.



20

25

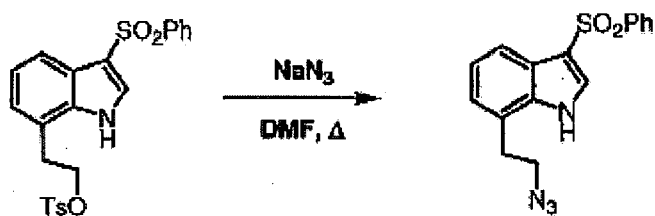
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	Pf (°C)	MS	Apariencia
19	H	Me	187-188	(M-H) 313.1	Sólido blanco
20	H	Propilo	260-262	(M+H) 343	Sólido blanco
21	H	Isopropilo	291-293 (dec)	(M+H) 343.1	Sólido blanco
22	H	Ciclopropilo	213-216 (dec)	(M+H) 341.1	Sólido blanco
23	H	Ciclopentilo	255-256 (dec)	(M+H) 369.1	Sólido blanco
24	Me	Et	215-218 (dec)	(M+H) 343.1	Sólido blancuzco
25	Et	Et	165-166 (dec)	(M+H) 357.1	Sólido blanco
26	Pirrolidin-1-ilo		250-252 (dec)	(M+H) 355.1	Sólido blanco
27	Piperidin-1-ilo		231-233	(M+H) 369.1	Sólido blancuzco
28	Morfolin-4-ilo		246-248 (dec)	(M+H) 371.1	Sólido blanco

EJEMPLO 29

CLORHIDRATO DE {2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-7-il]ETIL}

AMINA

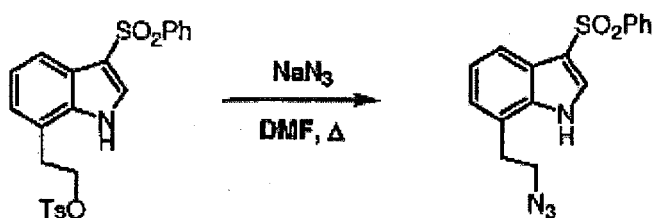
5 Etapa 1: Preparación de 7-(2-azido-etil)-3-bencenosulfonil-1H-indol:



10

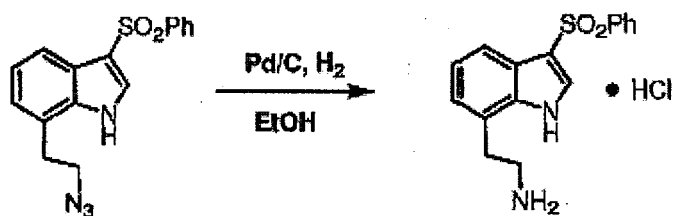
La azida se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, etapa 1 partiendo de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etilo (0.205 g, 0.45 mmol), y se obtiene como un sólido amarillo, (0.135 g, 93 %). Pf: 160 -163° C. MS (ES-) 325.1 (M-H).

15



20

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etilo}amina:



25

La amina se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, etapa 2 partiendo de 7-(2-azidoetil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (0.110 g, 0.34 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (0.115 g, 99 %). Pf: 185 (dec)° C. MS (ES+) 342.1 (M+H).

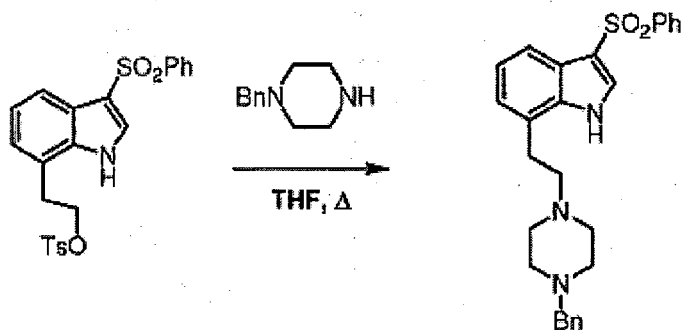
EJEMPLO 30

CLORHIDRATO DE 3-(FENILSULFONIL)-7-(2-PIPERAZIN-1-ILETIL)-1H-INDOL

10

Etapa 1: Preparación de 7-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:

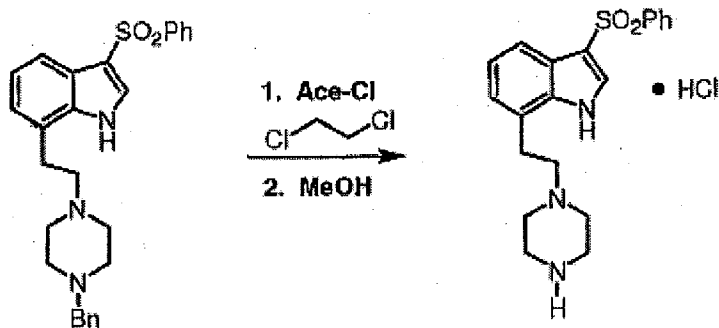
15



Este compuesto se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 13, la etapa 1 partiendo de 4-metilbencenosulfonato de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etilo (0.107 g, 0.235 mmol), y se obtiene como una espuma blanca, (0.130 g, 87 %). Pf: 80 - 82° C. MS (ES+) 460.2 (M+H).

25

Etapa 2: Preparación de clorhidrato 3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperazin-1-iletíl)-1H-indol:

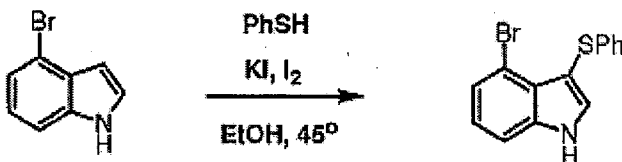


Este compuesto se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 13, la etapa 2 partiendo de 7-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (0.116 g, 0.25 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (0.06 g, 64 %). Pf: 190° C. MS (ES+) 370.1 (M+H).

EJEMPLO 31

CLORHIDRATO N,N-DIMETIL-N-{2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-4-il]ETIL}AMINA

Etapa 1: Preparación de 4-bromo-3-(feniltio)-1H-indol:

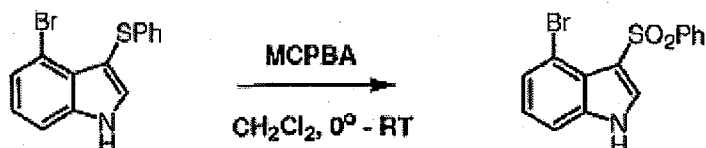


Una solución agitada de 4-bromo-1H-indol (4.69 g, 23.9 mmol) en etanol (110 mL) se agrega tiofenol (2.46 mL, 23.9 mmol). Una solución de yoduro de potasio (3.97 g, 24 mmol) y yodo (6.07 g, 24 mmol) se disuelve en agua (5 mL) y etanol (5 mL) se agrega durante 5 minutos y la reacción se calienta a 45 °C durante 12 horas. La reacción café se concentra *in vacuo* a un aceite café oscuro y se diluye con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se lava con agua (80 mL x 2), Na₂S₂O₃ saturado (80 mL), y solución salina (80 mL), se seca

(MgSO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (20-30% de acetato de etilo/éter de petróleo) da el compuesto del título como un sólido blanco (7.24 g, 99.5%). Pf: 137 - 139° C. MS (ES⁻): 302 (M-H).

5

Etapas 2: Preparación de 4-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:

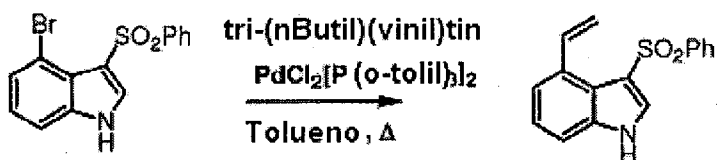


10

Se agrega ácido m-Cloroperbenzoico (26.2 g, 75% de tech., 151.9 mmol) a una solución de 4-bromo-3-(feniltio)-1H-indol (7.7 g, 25.3 mmol) en cloruro de metileno seco (250 mL) se enfría a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas luego se diluye con cloruro de metileno (150 mL) y se apaga con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). Después de 1 hora la capa orgánica se separa y se lava secuencialmente con agua (75 mL), bicarbonato de sodio saturado (75 mL) y solución salina (75 mL). La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra *in vacuo* a un sólido amarillo. La trituration con acetato de etilo y hexanos (20%) proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (7.1 g, 83 %). Pf: 202 - 207° C. MS (ES⁺): 336 (M+H).

25

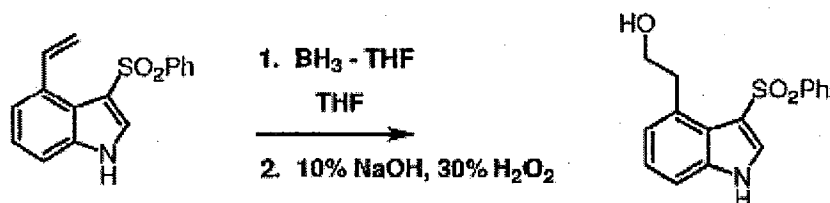
Etapas 3: Preparación de 3-(fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indol:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de 4-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (500 mg, 1.5 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (0.345g, 82 %). Pf: 125 - 128° C. MS (ES+) 284.1 (M+H).

Etapa 4: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etanol:

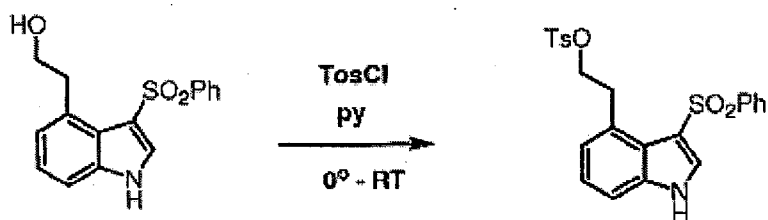
10



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 5 partiendo de 3-(fenilsulfonil)-4-vinil-1H-indol (338 mg, 1.2 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (0.27g, 75 %). Pf: 55 - 60° C. MS (ES+) 302.1 (M+H).

Etapa 5: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil 4-metilbencenosulfonato:

25

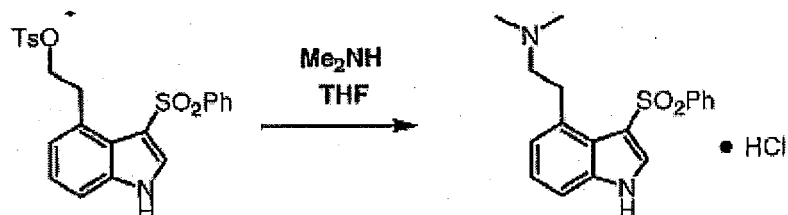


El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 partiendo de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etanol (257

150

mg, 0.85 mmol), y se obtiene como una espuma blanca, (0.35 g, 90 %). Pf: 58 - 60° C. MS (ES+) 455.9 (M+H).

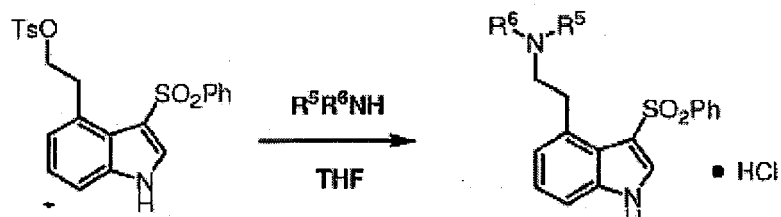
Etapa 6: Preparación de clorhidrato N,N-dimetil-N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil)amina:



El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 7 partiendo de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil-4-metilbencenosulfonato (116 mg, 0.25 mmol), y se obtiene como un sólido tostado, (0.08 g, 95 %). Pf: 122 - 126° C. MS (ES+) 329.1 (M+H).

EJEMPLOS 32-60

En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, etapa 7, al sustituir la amina apropiada, se preparan los siguientes ejemplos.



151

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	Pf (OC)	MS	Apariencia
33	H	Etilo	225-228	(M+H) 329.1	Sólido tostado
34	H	Propilo	217	(M+H) 343.1	Sólido blanco
35	H	Isopropilo	185-187	(M+H) 343.1	Sólido blanco
36	H	Ciclopropilo	145-150	(M+H) 341.1	Sólido tostado
37	H	Ciclobutilo	95-1 03	(M+H) 355.1	Sólido tostado
38	H	Ciclopentilo	190-191	(M+H) 369.1	Sólido tostado
39	H	Ciclohexilo	241	(M+H) 383.1	Sólido blanco
40	Me	Et	92-98	(M+H) 343.1	Sólido tostado
41	Me	Ciclohexilo	132-140	(M+H) 397.1	Sólido tostado
42	Et	Et	77-83	(M+H) 357.1	Sólido café
43		Pirrolidin-1-ilo	145-150	(M+H) 355.1	Sólido tostado
44		Piperidin-1-ilo	200-205	(M+H) 369.1	Sólido blanco
45		Morfolin-4-ilo	164-165	(M+H) 371.1	Sólido blanco
46	H	1,2,2,- trimetilPropilo	275	(M+H) 385.2	Sólido blanco
47	H	Bencilo	172	(M+H) 391.148	Sólido blanco
48	H	Isobutilo	220	(M+H) 357.1	Sólido blanco
49	H	2,2-dimetilopropilo	135	(M+H) 371.1	Sólido blanco
50	H	Dimetiloamino propilo	NA	(M+H) 386.2	Sólido blanco
51	H	(tetrahidrofur -2-il)metilo	110-115	(M+H) 385.1	Sólido café
52	2,6-Dimetilo-piperidin-1-ilo		NA	(M-H) 395	Sólido blancuzco
53	Me	Isopropilo	NA	(M+H) 357	Sólido blanco
54	Et	Isopropilo	NA	(M+H) 371	Sólido blanco
55	2-Metil-pirrolidin-1-ilo		NA	(M+H) 369	Sólido blanco
56	2-Metil-piperidin-1-ilo		NA	(M+H) 383	Sólido blanco
57	3-Metilo-piperidin-1-ilo		NA	(M+H) 383	Agujas blancas
58	Azepan-1-ilo		NA	(M+H) 383	Agujas tostadas claras
59	4-Metil-pieperazin-1-ilo		NA	(M-H) 382	Sólido amarillo
60	Piperazin-1-ilo		NA	(M+H) 370.5	Sólido blanco

5

10

15

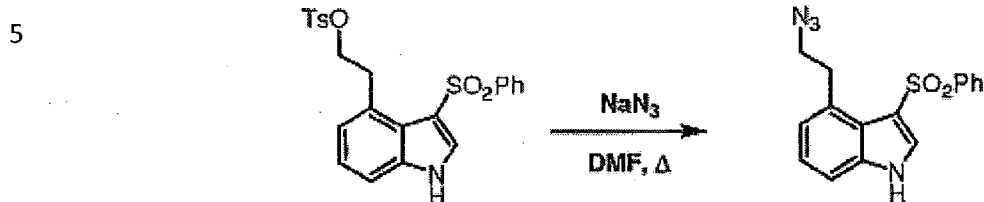
20

25

EJEMPLO 61

CLORHIDRATO {2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-4-il]ETIL}AMINA

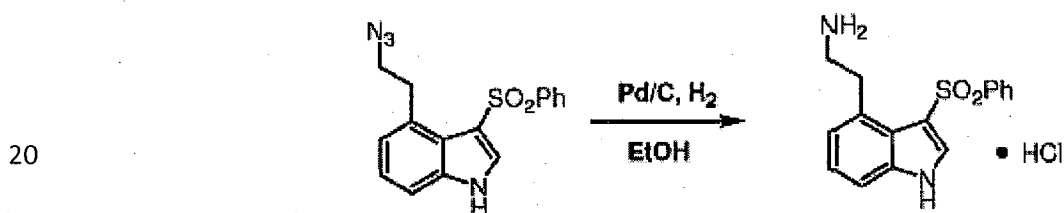
Etapa 1: Preparación de 4-(2-azido-etil)-3-bencenosulfonil-1H-indol:



La azida se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 1 partiendo de metil 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil 4-metilbencenosulfonato (171 mg, 0.37 mmol), y se obtiene como un sólido ceroso claro, (120 mg, 93 %). Pf: 143° C. MS (ES+) 327.1 (M+H).

15

Etapa 2: Preparación de clorhidrato 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina:



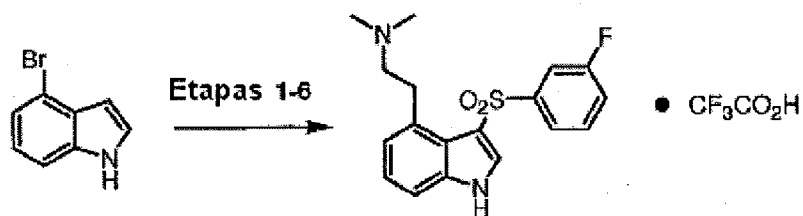
Este compuesto se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 2 partiendo de metil 4-(2-azidoetil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (100 mg, 0.30 mmol), y se obtiene como una espuma café clara, (90 mg, 99 %). Pf: 130 - 134° C. MS (ES+) 301 (M+H).

EJEMPLO 62

CLORHIDRATO N,N-DIMETIL-N-{2-[3-(3-FLUOROFENILSULFONIL)-1H-

INDOL-4-IL] ETIL} AMINA

5

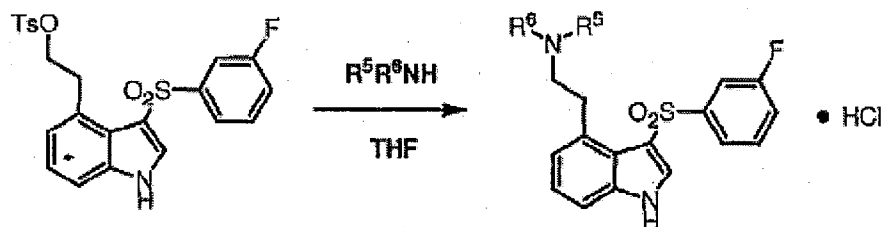


Este compuesto se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 31, la etapa 1-6 partiendo de 4-bromo-1H-indol y 3-fluorotiofenol. Tiempo de Retención = 3.908 min. MS (ES+) 347.3 (M+H).

EJEMPLOS 63-84

En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, etapa 7, al sustituir la amina apropiada, se preparan los siguientes ejemplos.

20



25

5

10

15

20

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	Tiempo de retención (min)	MS
63	H	Metilo	3.791	(M+H) 333.3
64	H	Etilo	3.978	(M+H) 347.3
65	H	Propilo	4.354	(M+H) 361.3
66	H	Isopropilo	4.305	(M+H) 361.3
67	H	Ciclopropilo	4.242	(M+H) 359.3
68	H	Ciclobutilo	4.451	(M+H) 373.3
69	H	Ciclopentilo	4.766	(M+H) 387.4
70	H	Ciclohexilo	4.88	(M+H) 401.3
71	Me	Et	4.262	(M+H) 361.3
72	Me	Ciclohexilo	5.181	(M+H) 415.35
73	Et	Et	4.27	(M+H) 375.3
74		Pirrolidin-1-ilo	4.162	(M+H) 373.3
75		Piperidin-1-ilo	4.555	(M+H) 387.4
76		Morfolin-4-ilo	4.048	(M+H) 389.3
77	H	Isobutilo	4.555	(M+H) 375.3
78	H	Pentan-3-ilo	4.984	(M+H) 389.35
79	H	2-Metil-1-butilo	5.01	(M+H) 389.3
80	H	1,2,2,-Trimetilpropilo	4.92	(M+H) 403.4
81	H	2,2-Dimetilopropilo	4.949	(M+H) 389.3
82	H	(tetrahidrofur-2-il)metilo	4.211	(M+H) 403.3
83	H	3-(dimetilamino)propilo	1.242	(M+H) 404.4
84	Me	2-hidroxietilo	4.013	(M+H) 377.3

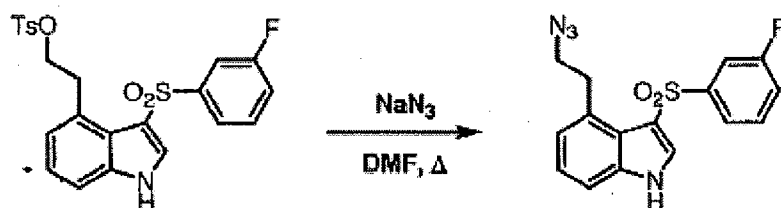
25

EJEMPLO 85

CLORHIDRATO {2-[3-(3-FLUOROFENILSULFONIL)-1H-INDOL-4-il]ETIL}AMINA

Etapa 1: Preparación de 4-(2-Azido-etil)-3-(3-fluoro-bencenosulfonil)-1H-indol:

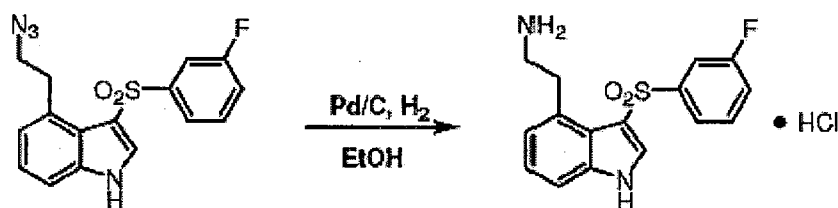
5



La azida se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 1 partiendo de metil 2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil4-

10 metilbencenosulfonato (213 mg, 0.45 mmol), y se obtiene como un sólido blancuzco, (152 mg, 99 %). Pf: 136 - 138° C. MS (ES-) 343.0 (M-H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato {2-[3-(3-
15 fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina:



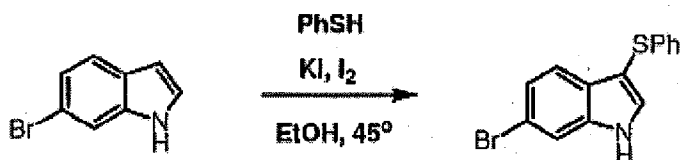
20 Este compuesto se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 2 partiendo de metil 4-(2-azidoetil)-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol (140 mg, 0.40 mmol), y se obtiene como una espuma tostada clara, (140 mg, 99 %). Pf: 122 - 125° C. MS (ES+) 319.1
25 (M+H).

EJEMPLO 86

CLORHIDRATO N,N-DIMETIL-N-{2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-il]ETIL}AMINA

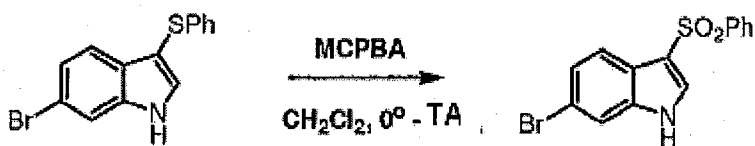
Etapa 1: Preparación de 6-bromo-3-(feniltio)-1H-indol:

5



El compuesto sulfuro se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 31, la etapa 1 partiendo de 6-bromo-1H-indol (3.8 g, 19.4 mmol), y se obtiene como un sólido blancuzco, (5.90 g, 99 %). Pf: 145 - 148° C. MS (ES-) 302.1 (M-H).

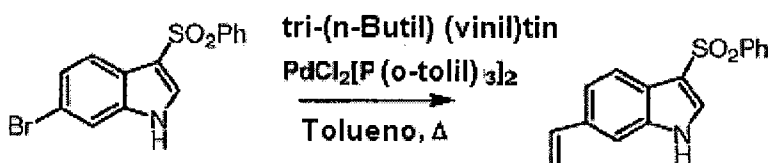
Etapa 2: Preparación de 6-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol:



El compuesto sulfonilo se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 31, la etapa 2 partiendo de 4-bromo-3-(feniltio)-1H-indol (5.9 g, 19.4 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (5.22 g, 80 %). Pf: 230.5° C. MS (ES-) 334.1 (M-H).

25

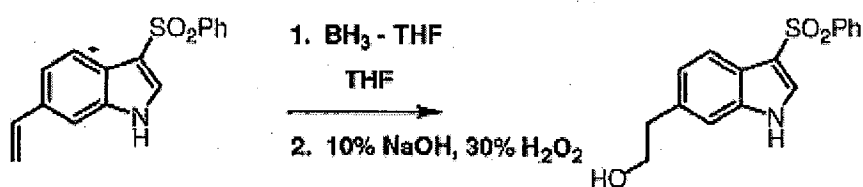
Etapa 3: Preparación de 3-(fenilsulfonil)-6-vinil-1H-indol:



El compuesto vinilo se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de 4-bromo-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (500 mg, 1.5 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (0.345g, 82 %). Pf: 125 - 128° C. MS (ES+) 284.1 (M+H).

Etapa 4: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etanol:

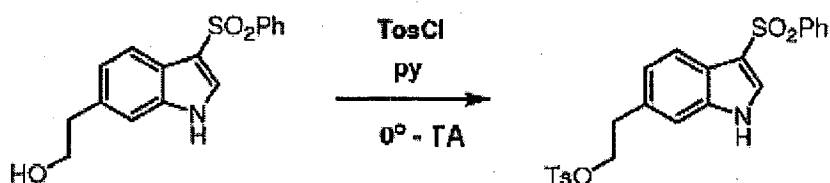
10



El compuesto hidroxilo se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 5 partiendo de 3-(fenilsulfonil)-6-vinil-1H-indol (3.28 g, 8.1 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (1.49 g, 62 %). Pf: 74 - 75° C. MS (ES+) 302.1 (M+H).

Etapa 5: Preparación de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil 4-metilbencenosulfonato:

25

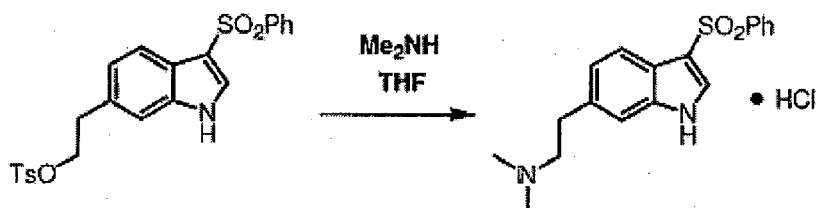


El compuesto tosilato se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 6 partiendo de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etanol (1.41 g, 4.68 mmol), y se obtiene como un sólido blanco, (2.04 g, 96 %).

Pf: 129 - 132° C. MS (ES-) 454.1 (M-H).

Etapa 6: Preparación de clorhidrato N,N-dimetil-N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil)amina:

5



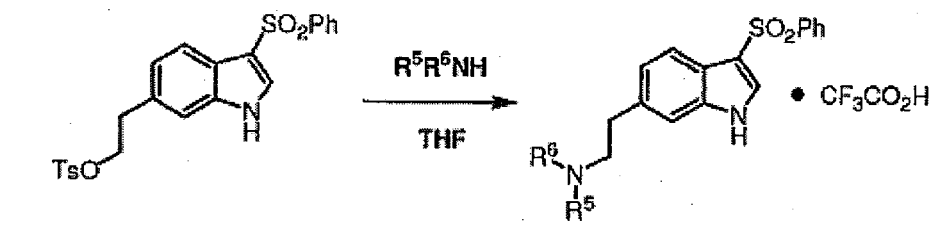
El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 1, etapa 7 partiendo de 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil 4-metilbencenosulfonato (46 mg, 0.1 mmol), y se obtiene como un sólido amarillo, (0.26 mg, 80 %). Pf: 118 - 120° C. MS (ES+) 329.1 (M+H).

15

EJEMPLOS 87-108

En una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1, etapa 7, al sustituir la amina apropiada y utilizando ácido trifluoroacético en lugar de ácido clorhídrico, se preparan los siguientes ejemplos.

20



25

5

10

15

20

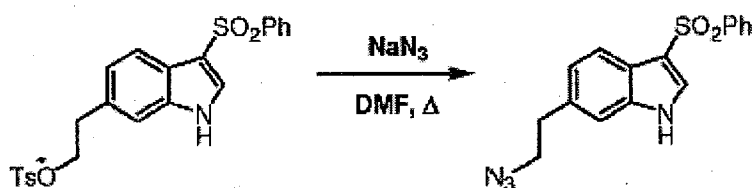
25

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	Tiempo de retención (min)	MS
87	H	Metilo	4.14	(M+H) 315.1
88	H	Etilo	4.224	(M+H) 329.3
89	H	Propilo	4.30	(M+H) 343.3
90	H	Isopropilo	4.41	(M+H) 343.3
91	H	Ciclopropilo	4.344	(M+H) 341.3
92	H	Ciclobutilo	4.476	(M+H) 355.3
93	H	Ciclopentilo	4.574	(M+H) 369.3
94	H	Ciclohexilo	5.106	(M+H) 383.4
95	Me	Et	4.264	(M+H) 343.3
96	Me	Ciclohexilo	4.882	(M+H) 397.4
97	Et	Et	4.316	(M+H) 357.4
98		Pirrolidin-1-ilo	4.255	(M+H) 355.3
99		Piperidin-1-ilo	4.283	(M+H) 369.3
100		Morfolin-4-ilo	4.126	(M+H) 371.3
101		Piperazin-1-ilo	4.119	(M+H) 370.4
102	H	Isobutilo	4.516	(M+H) 357.3
103	H	3-Pentilo	4.685	(M+H) 371.4
104	H	2-metil-1-butilo	4.774	(M+H) 371.4
105	H	1,2,2,-trimetilpropilo	4.871	(M+H) 385.4
106	H	2.2-dimetilpropilo		(M+H) 371.4
107	H	(tetrahydrofur-2-il)metilo	4.455	(M+H) 385.3
108		Azetidin-1-ilo	4.199	

EJEMPLO 109

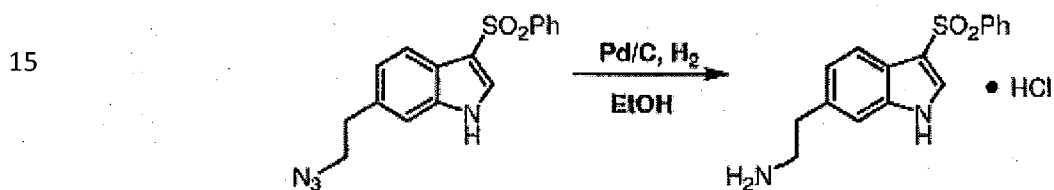
CLORHIDRATO {2-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-6-il]ETIL}AMINA

Etapa 1: Preparación de 6-(2-azido-etil)-3-bencenosulfonil-1H-indol:



- 5 El compuesto azida se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 1 partiendo de metil 2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil 4-metilbencenosulfonato (205 mg, 0.43 mmol), y se obtiene como una espuma blanca clara (140 mg, 99 %). Pf: 130 - 134°
- 10 C. MS (ES+) 327.1 (M+H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato (2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil)amina:

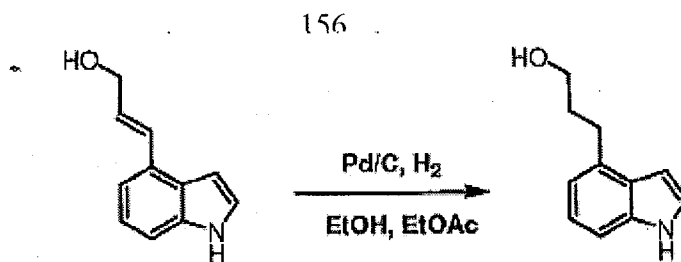


- El compuesto del título se prepara sustancialmente en la misma forma como se describe en el Ejemplo 12, la etapa 2 partiendo de metil 6-(2-azidoetil)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol (120 mg, 0.37 mmol), y se obtiene como un sólido café claro, (100 mg, 90 %). Pf: 178° C. MS (ES+) 301.1 (M+H).

EJEMPLO 110

- 25 CLORHIDRATO N-ISOPROPIL-3-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-4-IL]PROPAN-1-AMINA

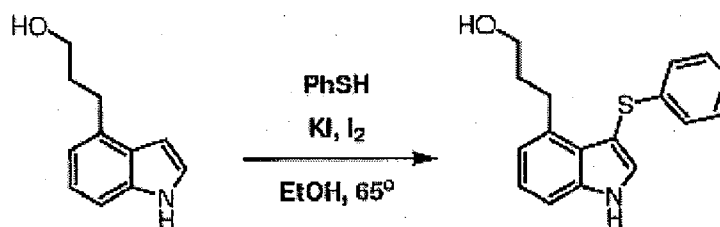
Etapa 1: Preparación de 3-(1H-indol-4-il)propan-1-ol:



A una suspensión de 10% de paladio sobre carbono (200 mg) en
5 etanol absoluto (30 mL) se agrega una solución de (2E)-3-
(1H-indol-4-il)prop-2-en-1-ol (0.98 g, 5.66 mmol) en acetato
de etilo (30 mL) y la mezcla se hidrogena a 50 psi durante
15 min. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y
se concentra *in vacuo* para dar un jarabe púrpura claro.
10 (2E)-3-(1H-indol-4-il)prop-2-en-1-ol se prepara mediante el
método de Kardos, N.; Genet J-P. Tetrahedron Asymmetry 1994,
5, 1525-1533, que es incorporado aquí como referencia en su
totalidad. La purificación por cromatografía flash (de 20% a
50% de acetato de etilo/hexano) da el compuesto del título
15 como un jarabe incoloro (0.92 g, 93%). MS (ES+) m/z 176.2
(M+H).

Etapa 2: Preparación de 3-[3-(feniltio)-1H-indol-4-
il]propan-1-ol:

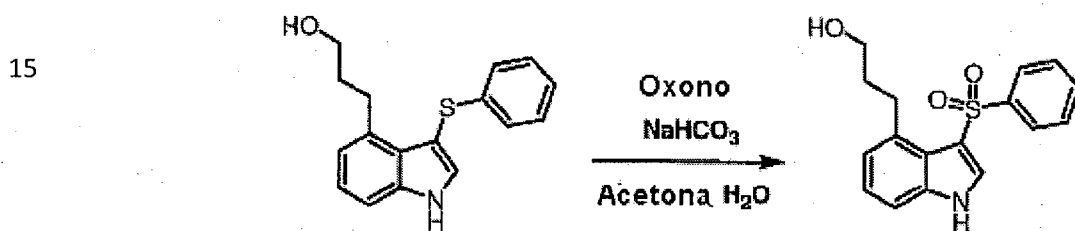
20



25 A una solución de 3-(1H-indol-4-il)propan-1-ol (0.91 g, 5.19
mmol) y tiofenol (0.53 mL, 5.19 mmol) en etanol absoluto (30
mL) se agrega una solución de yoduro de potasio (0.862 g,
5.19 mmol) y yodo (1.318 g, 5.19 mmol) en etanol (7.5 mL) y
agua (22.5 mL) durante 5 minutos, y la reacción luego se

calienta a 65° C durante 5.5 horas. La mezcla de reacción fría se diluye con acetato de etilo (250 mL), se lava con 5 % de solución $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuosa (250 mL), agua (250 mL) y solución salina (250 mL), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra *in vacuo* para proporcionar un sólido blancuzco. La purificación por cromatografía flash (25 a 75 % de acetato de etilo/hexano) proporciona un sólido blanco. El producto se recrystaliza a partir de 3:1 v/v hexano:etil acetato (60 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1.048 g, 71 %). MS(ES+) m/z 284.1 (M+H).

Etapas 3: Preparación de 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-ol:

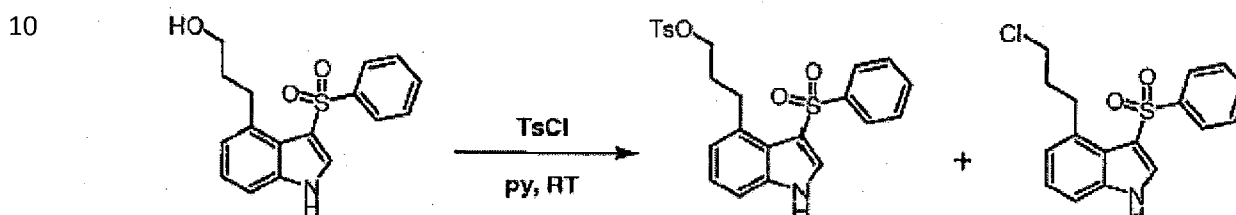


A una solución de 3-[3-(feniltio)-1H-indol-4-il]propan-1-ol (1.024 g, 3.61 mmol) en acetona (45 mL) se agrega una solución de hidrogen carbonato de sodio (0.759 g, 9.03 mmol) en agua (45 mL) seguido por OXONE® (suministrado por DuPont, peroximonosulfato de potasio como ingrediente activo) (5.55 g, 9.03 mol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 26 horas. La acetona se remueve *in vacuo* y la suspensión resultante se particiona entre acetato de etilo (120 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina (100 mL), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra *in vacuo* para

proporcionar una espuma blanca. Se agrega acetato de etilo (30 mL) al producto crudo y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas luego se filtra para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.027 g, 90 %).

5 MS (ES-) m/z 314.0 (M-H).

Etapas 4: Preparación de 3-fenilsulfonil-4-(3-cloro-propil)-1H-indol y 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propil4-metilbencenosulfonato:



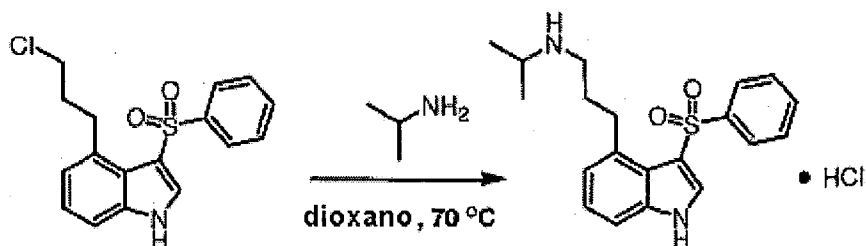
15 A una solución de 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-ol (1.006 g, 3.19 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega piridina (0.65 mL, 7.97 mmol) seguido por cloruro de p-toluenosulfonilo, y la mezcla de reacción se agita durante 11 días. La mezcla de

20 reacción luego se concentra en un volumen pequeño *in vacuo*, y la mezcla se particiona entre acetato de etilo (100 mL) y 1 N de HCl acuoso (100 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (2 x 100 mL) y solución salina (200 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo* para

25 proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash (0 a 40 % de acetato de etilo/hexano) proporciona 3-fenilsulfonil-4-(3-cloro-propil)-1H-indol como una espuma incolora (0.51 g, 48%). MS (ES+) m/z 334 (M+H). Adicionalmente la elución proporciona 3-[3-(fenilsulfonil)-

1H-indol-4-il]propil 4-metilbencenosulfonato como una espuma blanca (0.48 g, 32%). MS (ES+) m/z 469.7 (M+H).

Etapa 5: Preparación de clorhidrato N-isopropil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina:



10

A una solución de 3-fenilsulfonil-4-(3-cloro-propil)-1H-indol (0.255 g, 0.76 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) se agrega isopropilamina (0.65 mL, 7.64 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 70° C en un vaso sellado durante 7 días. La mezcla de reacción fría luego se diluye con 1 N de NaOH acuoso (50 mL) y la suspensión lechosa resultante se extrae con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo* para proporcionar una espuma amarilla. La purificación por cromatografía flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano de amonio saturado) proporciona N-isopropil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina como una espuma amarilla (0.23 g, 86 %). El producto se disuelve en etanol absoluto (10 mL), se agrega 1.25 N de HCl en etanol (0.78 mL, 0.98 mmol, 1.5 equivalentes), la mezcla se agita durante 15 min y luego se concentra *in vacuo* para proporcionar una espuma amarilla. El producto se cristaliza a partir de 1:1

20

25

v/v etanol:terc-butil metil éter (10 mL) para dar el compuesto del título como cristales blancos (0.172 g, 57%). MS (ES+) m/z 357.3 (M+H).

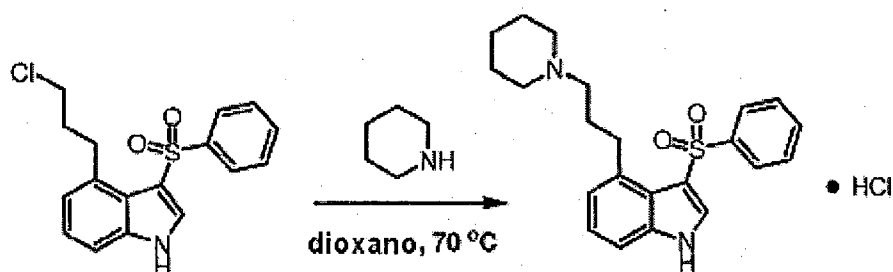
5

EJEMPLO 111

3-(FENILSULFONIL)-4-(3-PIPERIDIN-1-ILPROPI)-1H-INDOL

El compuesto del título se prepara en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 110, la etapa 5, piperidino sustituido para isopropilamina, y se obtiene como un sólido blanco. MS 383.3 (M+H).

10

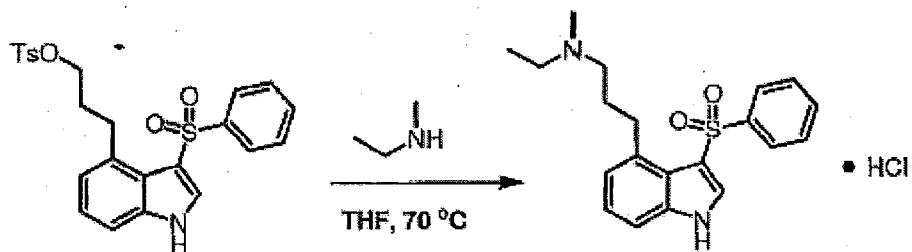


15

EJEMPLO 112

CLORHIDRATO N-ETIL-N-METIL-3-[3-(FENILSULFONIL)-1H-INDOL-4-IL]PROPAN-1-AMINA

20



25

A una solución de 3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propil 4-metilbencenosulfonato (0.21 g, 0.447 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agrega N-etilmetilamina (0.77 mL, 8.944 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 65° C en un vaso sellado

durante 16 horas. La mezcla de reacción fría luego se diluye con 1 N de NaOH acuoso (50 mL) y la suspensión lechosa resultante se extrae con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra *in vacuo* para proporcionar N-etil-N-metil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina como un sólido crema (0.16 g, 100 %). El producto se disuelve en etanol absoluto (10 mL), se agrega 1.25 N de HCl en etanol (0.47 mL, 0.583 mmol, 1.3 equivalentes), la mezcla se agita durante 15 min y luego se concentra *in vacuo* para proporcionar un jarabe amarillo. El producto se cristaliza a partir de etanol (5 mL) para dar el compuesto del título como agujas blancas (0.121 g, 69 %). MS (ES+) m/z 356.9 (M+H).

EVALUACIÓN COMPARATIVA DE AFINIDAD DE UNIÓN DEL 5-HT₆
DE COMPUESTOS DE PRUEBA

La afinidad de los compuestos de prueba para el receptor 5-HT₆ se evalúa de la siguiente forma. Las células Hela cultivadas que expresan receptores 5-HT₆ clonados humanos se cosechan y centrifugan a baja velocidad (1,000 x g) durante 10.0 min para remover el medio de cultivo. Las células cosechadas se suspenden en medio volumen de solución salina amortiguada con fosfato fisiológica fresca y se recentrifuga a la misma velocidad. Esta operación se repite. Las células recolectadas se homogeneizan luego en 10 volúmenes de 50 mM Tris.HCl (pH 7.4) y 0.5 mM de EDTA. El

homogenato se centrifuga a $40,000 \times g$ durante 30.0 min y el precipitado se recolecta. El gránulo obtenido se resuspende en 10 volúmenes de amortiguador Tris.HCl y se recentrifuga a la misma velocidad. El gránulo final se
5 suspende en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCL y el contenido de proteína de tejido se determina en alícuotas de volúmenes de 10-25 microlitros. Se utiliza albúmina de suero bovino como el estándar en la determinación de proteína de acuerdo con el método descrito en Lowry et al., J. Biol.
10 Chem. 1951, 193, 265. El volumen de las membranas celulares suspendidas se ajusta para dar una concentración de proteína en tejido de 1.0 mg/mL de suspensión. La suspensión de la membrana preparada (concentrada 10 veces) se divide en alícuotas en volúmenes de 1.0 mL y se almacenan a $-70^{\circ} C$
15 hasta que se utiliza en posteriores experimentos de unión.

Los experimentos de unión se desarrollan en un formato de placa de microtítulo de 96 pozos en un volumen total de 200 microlitros. Para cada pozo se agrega la siguiente
20 mezcla: 80.0 microlitros de amortiguador de incubación hecho en 50 mM de amortiguador Tris.HCL (pH 7.4) que contiene 10.0 mM de $MgCl_2$ y 0.5 mM de EDTA y 20 microlitros de $[^3H]$ -LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, disponible de Amersham Life Science), 3.0 nM. La constante de disociación, K_D del $[^3H]$ -LSD en el
25 receptor 5-HT₆ humano es 2.9 nM, según se determina por unión de saturación con concentraciones incrementadas de $[^3H]$ -LSD. La reacción se inicia por la adición final de 100.0 microlitros de suspensión de tejido. La unión no específica se mide en la presencia de 10.0 micromoles de

metiotepina. Los compuestos de prueba se agregan en volumen de 20.0 microlitros.

A la reacción se le permite proceder en la oscuridad durante 120 min a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, el complejo de receptor-ligando unido se filtra en un unifiltro de 96 pozos con un cosechador Packard Filtermate® 196. El complejo unido capturado en el disco de filtro se le permite secarse al aire y se mide la radioactividad en un Packard TopCount® equipado con seis detectores de fotomulticapa, después de 40.0 microlitros de centellante Microscint®-20 a cada pozo superficial. La placa de unifiltro se sella con calor y se cuenta en un Packard TopCount® con una eficiencia de tritio de 31%.

15

La unión específica al receptor 5-HT₆ se define como la radioactividad total unida menos la cantidad unida en la presencia de 10.0 microlitros de metiotepina no etiquetada. La unión en la presencia de concentraciones variantes de los compuestos de ensayo se expresan como un porcentaje de la unión específica en la ausencia del compuesto de prueba. Los resultados se grafican como el porcentaje de log versus la concentración log del compuesto de prueba. El análisis de regresión no lineal de los puntos de datos con un programa asistido por computador Prism® produce los valores IC₅₀ y K₁ de los compuestos de prueba con límites de confianza de 95%. Se grafica una regresión lineal, de la que el valor IC₅₀ se determina y el valor K₁ se determina basado en la siguiente ecuación:

$K_i = IC_{50}/(1+L/K_D)$ en donde L es la concentración del ligando radioactivo utilizado y

5 K_D es la constante de disociación del ligando para el receptor, ambos expresados en nM.

Utilizando este ensayo, los valores K_i se determinan y se comparan con aquellos valores obtenidos por compuestos representativos conocidos para demostrar la unión al receptor 5-HT₆. Los datos mostrados en la Tabla 1 (vide

10 infra) demuestran que los compuestos de la presente invención tienen un alto grado de afinidad para el receptor 5-HT₆.

15

EVALUACIÓN COMPARATIVA DE INHIBICIÓN DE LA TOMA DE NOREPINEFRINA (NE) FUNCIONAL DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA

LÍNEAS CELULARES, ENSAYOS Y REACTIVOS DE CULTIVO

20

Células MDCK-Net6, transfectadas de forma estable con hNET (Pacholczyk, T., R. D. Blakely, y S.G. Amara, Nature, 1991, 350(6316): p. 350-4) se cultivan en medio de crecimiento que contiene alta glucosa DMEM (Gibco, Cat. No. 11995), 10% de FBS (dialyzed, heat-inactivated, US Bio-

25 Technologies, Lot FBD1129HI) y 500 µg/ml de G418 (Gibco, Cat. No. 10131). Las células se colocan en placas en frascos de 300,000/T75 y las células se dividen dos veces semanalmente. La línea celular JAR (coriocarcinoma

placentario humano) se compra de ATCC (Cat. No. HTB-144). Las células se cultivan en medio de crecimiento que contiene RPMI 1640 (Gibco, Cat. No. 72400), 10% de FBS (Irvine, Cat. No. 3000), 1 % de piruvato de sodio (Gibco, Cat. No. 1136) y 0.25% de glucosa. Las células se colocan en placas en frascos de 250,000 células/T75 y se dividen dos veces semanalmente. Para todos los ensayos, se colocan células en placas estériles de 96 pozos Wallac (PerkinElmer, Cat. No. 3983498).

10

ENSAYO DE TOMA DE NOREPINEFRINA (NE)

En el día 1, las células se colocan en placas en 3.000 células/pozo en medio de crecimiento y se mantienen en una incubadora de células (37°C, 5% de CO₂). En el día 2, el medio de crecimiento se reemplaza con 200 µl de amortiguador de ensayo (25 mM HEPES; 120 mM NaCl; 5 mM KCl; 2.5 mM CaCl₂; 1.2 mM MgSO₄; 2 mg/ml de glucosa (pH 7.4, 37°C)) que contiene 0.2 mg/ml de ácido ascórbico y 10 µM de pargilina. Las placas que contienen células con 200 µl de amortiguador de ensayo se equilibran durante 10 minutos a 37° C antes de la adición de compuestos. Se prepara una solución madre de desipramina en DMSO (10 mM) y se suministra a pozos por triplicado que contienen células para una concentración de prueba final de 1 µM. Los datos de estos pozos se utilizan para definir la toma de NE no específica (toma NE mínima). Los compuestos de ensayo se preparan en DMSO (10 mM) y se diluyen en amortiguador de ensayo de acuerdo con el rango de prueba (1 a 10,000 nM). 24 microlitros de amortiguador de

174

ensayo (toma de NE máxima) o compuesto de prueba se agregan directamente por triplicado a los pozos que contienen células en 200 μ l de amortiguador de ensayo. Las células en el amortiguador de ensayo con compuestos de prueba se

5 incuban durante 20 minutos a 37° C. Para iniciar la toma de NE, [^{3} H]NE diluido en el amortiguador de ensayo (120 nM de concentración de ensayo final) se suministran en alícuotas de 25 μ l a cada pozo y las placas se incuban durante 5 minutos (37° C). La reacción se determina al decantar el

10 supernadante de la placa. Las placas que contienen células se lavan dos veces con 200 μ l de amortiguador de ensayo (37° C) para remover el radioligando libre. Las placas se invierten luego, se dejan secar durante 2 minutos, luego se invierten y se secan al aire durante 10 minutos adicionales.

15 Las células se lisan en 25 μ l de 0.25 N de solución de NaOH (4° C), colocados en una tabla de agitación y agitados vigorosamente durante 5 minutos. Después de la lisis celular, se agrega, 75 μ l de cóctel de cintillación a cada pozo y las placas se sellan con cinta. Las placas se

20 regresan a la mesa de agitación y se agitan vigorosamente durante un mínimo de 10 minutos para asegurar el particionamiento adecuado de las soluciones acuosas y orgánicas. Las placas se cuentan en un contador Wallac Microbeta (PerkinElmer) para recolectar los datos brutos

25 cpm.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

Para cada experimento, una corriente de datos de

valores cpm recolectados del contador Wallac Microbeta se descarga a un programa de aplicación estadístico de Microsoft Excel. Se hacen cálculos de valores IC_{50} utilizando el programa de respuesta de dosis logística de
5 lados transformados escrito por el departamento de Biométrica de Wyeth. El programa estadístico utiliza valores cpm medios de los pozos que representan la unión máxima o toma (amortiguador de ensayo) y los valores cpm medios de los pozos que representan la unión mínima o la toma ($1 \mu M$ de
10 desipramina). La estimación del valor IC_{50} se completa a una escala log y la línea se ajusta entre la unión máxima y mínima o los valores de toma. Toda la representación gráfica de datos se genera por la normalización de cada punto de datos para un porcentaje medio basado en la unión máxima y
15 mínima o los valores de toma. Los valores IC_{50} reportados de múltiples experimentos se calcula al agrupar los datos brutos de cada experimento y analizar los datos agrupados como un experimento.

20 EVALUACIÓN COMPARATIVA DEL ANTAGONISMO DEL 5-HT_{2A}

FUNCIONAL DE COMPUESTOS DE PRUEBA

ENSAYO FLIPR DE 5-HT_{2A}

25 CULTIVOS CELULARES, REACTIVOS DE CULTIVO, Y ENSAYOS

Las células CHO transfectadas con cADN que expresan el receptor 5-HT_{2A} humano se cultivan en medio Eagle modificado de Dulbecco (Gibco #11995-065) suplementado con 10% de suero

de bovino fetal, aminoácidos no esenciales y marcadores de selección. Las células se lavan con PBS sin Ca^{2+} y 3 mL de Tripsina se agrega a las células disociadas. Después de incubación de tres minutos, se agrega 7 mL de solución de Tripsina neutralizante. Las células se aspiran luego de un frasco y se mezclan en un tubo cónico de 50 mL. Se utiliza muestras de 10 μL para conteos de células en un hemacitómetro. Las células luego se colocan en placas de 40.000 células por pozo dentro de placas negras de 96 pozos estériles con fondo claro (VWR #29443-152) durante 24 horas.

PREPARACIÓN DE PLACA DE DROGA

Se preparan dos placas de droga de 96 pozos para cada placa celular. La placa 1 contendrá compuestos a ser probados y la placa 2 contendrá el agonista DOI (3 nM) para activar una respuesta de calcio. Los detalles específicos de la preparación del compuesto se listan adelante. Todos los compuestos se hacen en 1 X HBSS (Gibco #14175-095) complementado con 20 mM HEPES (Gibco #15630-080). El exterior de los pozos no se utiliza debido a un efecto de borde visto en estas células. Los compuestos de referencia DOI y 5-HT se utilizan como agonistas 5HT estándar. El MDL y la Mianserina se utilizan como antagonistas del receptor selectivo de 5HT_{2A} estándar.

PREPARACIÓN DE PLACA 1: PLACA DE COMPUESTOS DE PRUEBA

Para selección de compuestos de prueba en 1 μM , se

diluye 1 mM de depósito a 19 μ M (FLIPR hará dilución final) y se agrega a 4 pozos en la placa de prueba a 50 μ L por pozo. Los estándares para la placa 1 son vehículo, 1 μ M DOI, y 3 nM MDL.

5

Para la determinación del valor IC_{50} , las concentraciones se generan por dilución en serie de 1 mM de solución madre. En el día del ensayo, las soluciones del compuesto de prueba de las concentraciones apropiadas se diluyen en amortiguador de ensayo como se describe para la prueba de concentración sencilla. Este procedimiento se sigue para asegurar que la concentración de disolvente es consistente a través de las diluciones. El rango de prueba de concentración típica de los compuestos es 10^{-10} - 10^{-5} M en mitad del log o incremento completo de log.

PREPARACIÓN DE PLACA 2: PLACA AGONISTA (DOI)

Se diluye un depósito de 10 μ M de DOI con 60 nM y se agrega a los pozos respectivos. La estación de pipeteo del FLIPR hará una dilución de 20 veces adicional para una concentración final de 3 nM. Los estándares para esta placa incluyen el vehículo DOI y 3 nM.

25

PREPARACIÓN DE TINTE DE CALCIO

El contenido del frasco de tinte (Molecular Devices #R8090) se disuelve en 100 mL de 1X HBSS complementado con 20 mM HEPES. Las alícuotas se pueden congelar a -20° C

durante hasta una semana para uso futuro. En el día de ensayo, el tinte se descongela y se diluye a la mitad de la concentración. Se prepara Probenecid (Sigma #P-8761), un inhibidor de intercambio de anión de calcio fresco en polvo en el día del experimento y se agrega al amortiguador de calcio en una concentración final de 2.5 mM antes de la adición a las células.

CARGA DE MÁQUINA FLIPR

10

Las células se les permite adherirse durante 24 horas en placas de 96 pozos. Al momento del ensayo, el medio de cultivo se remueve de las células y se reemplaza con 180 µL por pozo de amortiguador de ensayo Calcio 3 y se incuba durante 1 hora a 37° C con 5% de CO₂.

Las células, el compuesto y las placas DOI se cargan en la máquina FLIPR. El nivel de fluorescencia inicial se lee una vez cada segundo durante 1 minuto. El compuesto (10 µl) se transfiere de la placa del compuesto a las células y los niveles de fluorescencia registrados cada 6 segundos durante 2 minutos para determinar cualquier actividad agonista. La fluorescencia inicial se registra de nuevo cada segundo durante 10 segundos. Para la determinación agonista, 10 µl de 3 nM de DOI se transfiere de la placa DOI a las células y se registra el nivel de fluorescencia cada 6 segundos durante 5 minutos. La unidad de pipeteo de la máquina FLIPR completa toda la transferencia.

ANÁLISIS DE RESULTADOS
CONCENTRACIÓN SIMPLE

Se expresa la estimulación agonista como un porcentaje
5 de la respuesta observada con 1 uM DOI.

La inhibición del agonista de estimulación DOI 3 nM se
expresa como un porcentaje de la respuesta observada con 3
nM de DOI solo.

10

CURVA DE CONCENTRACIÓN

Se utiliza función logística de 4 parámetros para
generar valores IC₅₀. Los datos son log transformados antes
15 de análisis.

Tabla 1.

20

25

Ejemplo No.	Receptor Ki (nM) @ 5-HT _{6r}	% de inhibición para 1 micromol
1	9	
2	34.7	
3	56.7	
4	15	
5	37	
6	24	
7	7	
8	17	
9	28	
10	10.3	
11	39	
12	7	
13	68	75
14	5.2	
15	44	
16	29	
17	355	
18	2.3	

177

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Receptor Ki (nM) @ 5-HT ₆ r	% de inhibición para 1 micromol
19	2.3	
20	9.1	
21	9.4	
22	5.5	
23	18	
24	11	
25	21	
26	18	
27	13	
28	99	
29	1.5	
30	7.5	
31	142	75
32	143	
33	207	
34	216	
35	194	
36	170	
37	47	
38	137	
39		42
40		52
41	126	
42		35
43	73	
44		69
45		59
46	107	
47	123	
48		66
49		63
50	91.5	
51	191	
61	993	44
62		72
63		61
64		57
65		67
66		58
67		77
68	23.5	
69	78	
70	180	
71	116	
72		66
73		78
74	72	

178

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Receptor Ki (nM) @ 5-HT ₆	% de inhibición para 1 micromol
75		69
76		62
77	14	
78	80	
79	120	
80	13	
81		74
82		72
83		42
84		73
85	348	
86	41.3	
87	10.5	
88	96.3	
89	150	
90		78
91	41	
92		75
93		71
94		51
95	118	
96		75
97	12.3	
98		76
99		79
100		54
101		55
102		72
103		63
104		69
105		55
106		67
107	85	
108	74	
109	10	
Clozapina	6.0	
Loxapina	41	
Bromocriptina	23	
Metiotepina	8.3	
Mianserina	44	
Olanzepina	19.5	

Tabla 2

5

10

15

20

Ejemplo	5-HT ₆ K _i (nM)	5-HT ₆ % de Inhibición @1uM	hNET IC ₅₀ (nM)	hNET % de Inhibición @ 1uM	5-HT _{2A} IC ₅₀ (nM)	5-HT _{2A} % de Inhibición @1uM
31	142		80		459	
32	143		353		1105	
33	207		148		1104	
34	216		302		1078	
35	194		51		645	
36	170		371		458	
37	47		99		600	
38	137		460		31	
39	599		1434		61	
40	354		48		832	
41	126		109		418	
42		35	241			99
43	73		144		197	
44	434		47		180	
45	767			28		
46	107		2397		24	
47	123		311		836	
48	450		430		528	
49	642			37		
50	92			28		
51	191			52		94
52				32		16
53			126		628	
54			485		197	
55			121		114	
56			139		73	
57			1092		72	
58			221		90	
59			1305			13
60			573			24
61	993		961		14020	
110			11		5979	
111			932		7972	
112			28		477	

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad
 25 de Solicitud de patente provisional U.S. serie No.
 60/758,833, presentada en Enero 13, 2006, que se incorpora
 aquí como referencia en su totalidad.

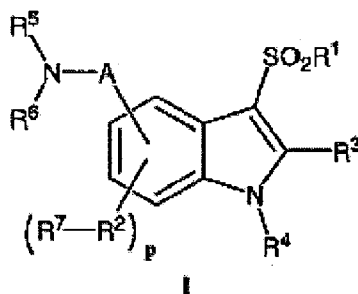
Varias modificaciones de la invención, en adición a

aquellas descritas aquí, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de la anterior descripción. Tales modificaciones también pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo
5 todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un compuesto de Fórmula I:



- 10 o sales farmacéuticamente aceptables de este en
donde:

A es alquilenos C₂₋₅, alquenileno C₂₋₅, o alquinileno C₂₋₅, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con
15 1, 2, 3, o 4 grupos R^A independientemente seleccionados;

R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se
20 sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

25 cada R² es, independientemente, un enlace, O, S, C(O), C(O)O, C(O)N(R^{2a}), OC(O)N(R^{2a}), S(O), S(O)₂, S(O)N(R^{2a}), S(O)₂N(R^{2a}), o N(R^{2a});

R³ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho
 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 5 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente
 por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente
 seleccionados;

10

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho
 15 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo se sustituyen cada uno opcionalmente
 por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{4a} independientemente
 20 seleccionados;

20

25

R⁵ es H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo
 C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
 arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 25 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀,
 haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,

arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

- 5 R^6 es H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen
- 10 opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a}
- 15 independientemente seleccionados;

- o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;
- 20

- 25 cada R^7 es, independientemente, H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o

heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} ,
 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 5 arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituyen cada uno
 opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{7a}
 independientemente seleccionados;

10 cada R^8 es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{8b} , SR^{8b} , $C(O)R^{8b}$, $C(O)NR^{8e}R^{8f}$,
 15 $C(O)OR^{8c}$, $OC(O)R^{8b}$, $OC(O)NR^{8e}R^{8f}$, $NR^{8e}R^{8f}$, $NR^{8b}C(O)R^{8c}$,
 $NR^{8b}C(O)OR^{8c}$, $S(O)R^{8d}$, $S(O)NR^{8e}R^{8f}$, $S(O)_2R^{8c}$, $NR^{8b}S(O)_2R^{8c}$, o
 $S(O)_2NR^{8e}R^{8f}$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 6, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 20 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilalquilo, y heteroarilalquilo cada uno se sustituyen
 opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{8a}
 independientemente seleccionados;

25 cada R^A es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, OR^{Ab} , SR^{Ab} , $C(O)R^{Ab}$, $C(O)NR^{Ae}R^{Af}$,
 $C(O)OR^{Ac}$, $OC(O)R^{Ab}$, $OC(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ae}R^{Af}$, $NR^{Ab}C(O)R^{Ac}$,
 $NR^{Ab}C(O)OR^{Ac}$, $S(O)R^{Ad}$, $S(O)NR^{Ae}R^{Af}$, $S(O)_2R^{Ac}$, $NR^{Ab}S(O)_2R^{Ac}$, o
 $S(O)_2NR^{Ae}R^{Af}$;

5

cada R^{Ab} , R^{Ac} , R^{Ae} , y R^{Af} es, independientemente, H,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
heteroarilalquilo;

10

cada R^{Ad} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, o heteroarilalquilo;

15

o cualquier R^{Ae} y R^{Af} , junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un grupo
heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

20

cada R^{1a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, OR^{1b} , SR^{1b} , $C(O)R^{1b}$, $C(O)NR^{1e}R^{1f}$,
 $C(O)OR^{1c}$, $OC(O)R^{1b}$, $OC(O)NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1e}R^{1f}$, $NR^{1b}C(O)R^{1c}$,

25

$\text{NR}^{1b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1c}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1e}\text{R}^{1f}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1c}$, $\text{NR}^{1b}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1c}$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1e}\text{R}^{1f}$;

5 cada R^{1b} , R^{1c} , R^{1e} , y R^{1f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

10

cada R^{1d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

15

o cualquier R^{1e} y R^{1f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

20

25 cada R^{2a} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo cada uno se sustituyen

opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2b} independientemente seleccionados;

5 cada R^{2b} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, 10 arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{3a} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, 15 heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{3b} , SR^{3b} , $C(O)R^{3b}$, $C(O)NR^{3e}R^{3f}$, $C(O)OR^{3c}$, $OC(O)R^{3b}$, $OC(O)NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3e}R^{3f}$, $NR^{3b}C(O)R^{3c}$, $NR^{3b}C(O)OR^{3c}$, $S(O)R^{3d}$, $S(O)NR^{3e}R^{3f}$, $S(O)_2R^{3c}$, $NR^{3b}S(O)_2R^{3c}$, o 20 $S(O)_2NR^{3e}R^{3f}$;

cada R^{3b} , R^{3c} , R^{3e} , y R^{3f} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, 25 heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{3d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 arilalquilo, o heteroarilalquilo;

5

o cualquier R^{3e} y R^{3f} , junto con el átomo de N al
 que ellos se adhieren, forman un grupo
 heterocicloalquilo 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

10

cada R^{4a} es, independientemente, halógeno, CN , NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,

15

heteroarilalquilo, OR^{4b} , SR^{4b} , $C(O)R^{4b}$, $C(O)NR^{4e}R^{4f}$,
 $C(O)OR^{4c}$, $OC(O)R^{4b}$, $OC(O)NR^{4e}R^{4f}$, $NR^{4e}R^{4f}$, $NR^{4b}C(O)R^{4c}$,
 $NR^{4b}C(O)OR^{4c}$, $S(O)R^{4d}$, $S(O)NR^{4e}R^{4f}$, $S(O)_2R^{4c}$, $NR^{4b}S(O)_2R^{4c}$, o
 $S(O)_2NR^{4e}R^{4f}$;

20

cada R^{4b} , R^{4c} , R^{4e} , y R^{4f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o

25

heteroarilalquilo;

cada R^{4d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, o heteroarilalquilo;

5 o cualquier R^{4e} y R^{4f} , junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un grupo
heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

10 cada R^{5a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, OR^{5b} , SR^{5b} , $C(O)R^{5b}$, $C(O)NR^{5e}R^{5f}$,
 $C(O)OR^{5c}$, $OC(O)R^{5b}$, $OC(O)NR^{5e}R^{5f}$, $NR^{5e}R^{5f}$, $NR^{5b}C(O)R^{5c}$,
15 $NR^{5b}C(O)OR^{5c}$, $S(O)R^{5d}$, $S(O)NR^{5e}R^{5f}$, $S(O)_2R^{5c}$, $NR^{5b}S(O)_2R^{5c}$, o
 $S(O)_2NR^{5e}R^{5f}$;

20 cada R^{5b} , R^{5c} , R^{5e} , y R^{5f} es, independientemente, H,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} ,
haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
25 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituye
opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos $R^{5'}$
independientemente seleccionados;

5 cada R^{5d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos $R^{5'}$ independientemente seleccionados;

10 o cualquier R^{5e} y R^{5f} , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

15 cada R^{6a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR^{6b} , SR^{6b} , $C(O)R^{6b}$, $C(O)NR^{6e}R^{6f}$, $C(O)OR^{6c}$, $OC(O)R^{6b}$, $OC(O)NR^{6e}R^{6f}$, $NR^{6e}R^{6f}$, $NR^{6b}C(O)R^{6c}$, $NR^{6b}C(O)OR^{6c}$, $S(O)R^{6d}$, $S(O)NR^{6e}R^{6f}$, $S(O)_2R^{6c}$, $NR^{6b}S(O)_2R^{6c}$, o $S(O)_2NR^{6e}R^{6f}$,

20

25 cada R^{6b} , R^{6c} , R^{6e} , y R^{6f} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, y heteroarilalquilo se sustituye
5 opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6'}
independientemente seleccionados;

cada R^{6d} es, independientemente, alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, o heteroarilalquilo, en donde cada uno se
sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6'}
independientemente seleccionados;

15 o cualquier R^{6e} y R^{6f}, junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un grupo
heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

20 cada R^{5'} y R^{6'} es, independientemente, halógeno,
CN, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquiloxi,
heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
25 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, o heteroarilalquilo;

cada R^{7a} es, independientemente, halógeno, CN, NO₂,
alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino

C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
 heteroarilalquilo, OR^{7b} , SR^{7b} , $C(O)R^{7b}$, $C(O)NR^{7e}R^{7f}$,
 5 $C(O)OR^{7c}$, $OC(O)R^{7b}$, $OC(O)NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7e}R^{7f}$, $NR^{7b}C(O)R^{7c}$,
 $NR^{7b}C(O)OR^{7c}$, $S(O)R^{7d}$, $S(O)NR^{7e}R^{7f}$, $S(O)_2R^{7c}$, $NR^{7b}S(O)_2R^{7c}$, o
 $S(O)_2NR^{7e}R^{7f}$;

10 cada R^{7b} , R^{7c} , R^{7e} , y R^{7f} es, independientemente, H,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
 heteroarilalquilo;

15 cada R^{7d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
 20 arilalquilo, o heteroarilalquilo;

o cualquier R^{7e} y R^{7f} , junto con el átomo de N al
 que ellos se adhieren, forman un grupo
 heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

25 cada R^{8a} es, independientemente, halógeno, CN, NO_2 ,
 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, $OR^{8b'}$, $SR^{8b'}$, $C(O)R^{8b'}$, $C(O)NR^{8e'}R^{8f'}$,
 $C(O)OR^{8c'}$, $OC(O)R^{8b'}$, $OC(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8e'}R^{8f'}$, $NR^{8b'}C(O)R^{8c'}$,
 $NR^{8b'}C(O)OR^{8c'}$, $S(O)R^{8d'}$, $S(O)NR^{8e'}R^{8f'}$, $S(O)_2R^{8c'}$,
5 $NR^{8b'}S(O)_2R^{8c'}$, o $S(O)_2NR^{8e'}R^{8f'}$;

cada R^{8b} , R^{8c} , R^{8e} , y R^{8f} es, independientemente, H,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
10 heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
heteroarilalquilo;

cada R^{8d} es, independientemente, alquilo C_{1-6} ,
15 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,
arilalquilo, o heteroarilalquilo;

20 o cualquier R^{8e} y R^{8f} , junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un grupo
heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros;

cada $R^{8b'}$, $R^{8c'}$, $R^{8e'}$, y $R^{8f'}$ es, independientemente,
25 H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,
alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilalquilo,
heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o
heteroarilalquilo;

5 cada $R^{8d'}$ es, independientemente, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo;

10 o cualquier $R^{8e'}$ y $R^{8f'}$, junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- o 7-miembros; y p es 0, 1, 2, o 3;

con la condición que si R^7 es halógeno, CN, o NO_2 , entonces R^2 es un enlace.

15

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde A es alqueno C_{2-5} .

20

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, en donde A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3, en donde R^1 es arilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados.

25

5. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde R^1 es fenilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados.

6. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde R^1 es fenilo o 3-fluorofenilo.
7. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde R^1 es fenilo.
8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^2 es, independientemente, un enlace.
9. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o arilo.
10. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde R^3 es H, metilo, etilo, o fenilo.
11. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde R^4 es H.
12. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde:
- R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} se sustituye con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados; y
- R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} se sustituye con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a}

independientemente seleccionados.

13. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones
1 a 11, en donde R^5 y R^6 son cada uno,
5 independientemente, H, metilo, etilo, propilo,
isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-
trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo,
2-hidroxietilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o
10 (tetrahidrofur-2-il)metilo.
14. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones
1 a 11, en donde R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un anillo
15 heterocicloalquilo 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-miembros o
anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde
dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo
heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1,
2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados.
- 20
15. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones
1 a 11, en donde R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al
que ellos se adhieren, forman un anillo
heterocicloalquilo 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-miembros, en
25 donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye
opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8
independientemente seleccionados.
16. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones

1 a 11, en donde R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o azetidin-1-ilo.

17. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde cada R^7 es H.

10

18. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es alquileno C_{2-5} que se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^A independientemente seleccionados;

15

R^1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 R^{1a} ;

20

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

25

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

R^4 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo,

arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{4a} independientemente seleccionados;

5 R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

10

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

15

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros o anillo heteroarilo de 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo y dicho anillo heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados; y

20

25 cada R^7 es, independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{7a} independientemente seleccionados.

19. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es alquilenos C_{2-5} ;

5 R^1 es arilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

10 R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o arilo, en donde dicho alquilo C_{1-6} y arilo se sustituyen cada uno opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{3a} independientemente seleccionados;

15 R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 20 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 25 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se

700

adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados; y

5

cada R^7 es, independientemente, H.

20. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

10

R^1 es fenilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

15

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , o fenilo;

R^4 es H;

20

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

25

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y

arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo 3-, 4-, 5-, 6- 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

cada R^7 es, independientemente, H;

cada R^{1a} es, independientemente, halógeno;

cada R^{5a} es, independientemente, OR^{5b} o $NR^{5e}R^{5f}$;

cada R^{6a} es, independientemente, OR^{6b} o $NR^{6e}R^{6f}$;

cada R^8 es, independientemente, alquilo C_{1-6} .

21. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

R^1 es fenilo, que se sustituye opcionalmente por 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} independientemente seleccionados;

cada R^2 es, independientemente, un enlace;

R^3 es H, metilo, etilo, o fenilo;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{5a} independientemente seleccionados;

R^6 es H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilalquilo, o arilalquilo, en donde dicho alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, y arilalquilo cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{6a} independientemente seleccionados;

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-miembros, en donde dicho anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos R^8 independientemente seleccionados;

cada R^7 es, independientemente, H;
cada R^{1a} es, independientemente, F;
cada R^{5a} es, independientemente, OH o $N(CH_3)_2$;
cada R^{6a} es, independientemente, OH o $N(CH_3)_2$;
cada R^8 es, independientemente, metilo; y
p es 0 o 1.

22. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

R^1 es fenilo o 3-fluorofenilo;

R^3 es H, metilo, etilo o fenilo;

R^4 es H;

5

R^5 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo, en donde dicho etilo se sustituye opcionalmente con 1 R^{5a} ;

10

15

R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo, en donde dicho propilo se sustituye opcionalmente con 1 R^{6a} ;

20

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o azetidin-1-ilo;

25

cada R^{5a} es, independientemente, OH;

cada R^{6a} es, independientemente, $N(CH_3)_2$; y

p es 0.

23. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde:

A es etan-1,2-diilo o propan-1,3-diilo;

5 R^1 es fenilo o 3-fluorofenilo;

R^3 es H, metilo, etilo o fenilo;

R^4 es H;

10

R^5 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, 2-hidroxietilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 15 ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo.

20

R^6 es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, pentan-3-ilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metil-1-butilo, 2-hidroxietilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, o (tetrahidrofur-2-il)metilo,

25

o R^5 y R^6 , junto con el átomo de N al que ellos se adhieren, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 2,6-dimetilpiperidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo,

263

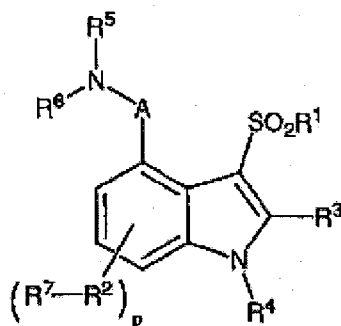
azepan-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, o azetidin-1-ilo;

y

p es 0.

5

24. Un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, que tiene la Fórmula I-A:



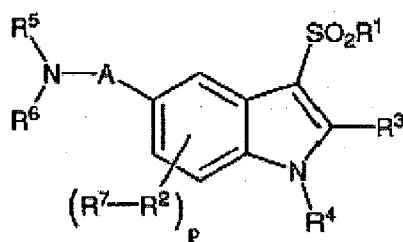
I-A

10

15

o sal farmacéuticamente aceptable de este.

25. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, que tiene la Fórmula I-B:



I-B

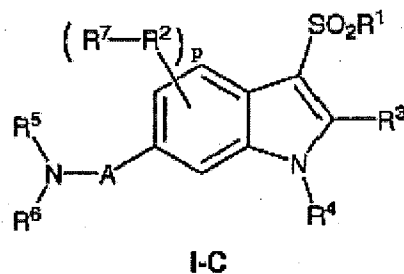
20

25

o sal farmacéuticamente aceptable de este.

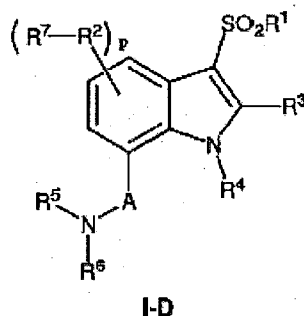
26. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, que tiene la Fórmula I-C:

206



o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 27. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones
1 a 23, que tiene la Fórmula I-D:



o sal farmacéuticamente aceptable de este.

28. El compuesto de la Reivindicación 1 que es:
- 20 N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;
- N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil)-N-propilamina;
- 25 N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil)propan-2-
amina;
- N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil)ciclopropanamina;
- N-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil)ciclopentanamina;

N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

5 N,N-dietyl-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

5-(2-morfolin-4-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

10 {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-5-(2-piperazin-1-iletel)-1H-indol;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

15 N-metil-N-{2-[2-metil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

N-{2-[2-etil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}-N-metilamina;

N-metil-N-{2-[2-fenil-3-(fenilsulfonil)-1H-indol-5-il]etil}amina;

20 N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

25 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}propan-2-amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-

il]etil}ciclopentanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-

il]etil}amina;

5 N,N-dietil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-

il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-7-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

7-(2-morfolin-4-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

10 {2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-7-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-7-(2-piperazin-1-iletel)-1H-indol;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

15 il]etil}amina;

N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-

propilamina;

20 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-

amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

25 il]etil}ciclobutanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclopentanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-

il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

5 N,N-dietil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

4-(2-morfolin-4-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

10 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;

N-bencil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

15 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N'-(2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil)propano-1,3-diamina;

20 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;

4-{2-[(2R*,6S*)-2,6-dimetilpiperidin-1-il]etil}-3-(fenilsulfonil)-1H-indole;

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

25 N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

4-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

1H-indol;

4-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

4-[2-(3-metilpiperidin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

5 4-(2-azepan-1-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-4-(2-piperazin-1-iletel)-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

10 N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-etil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

15 N,N-dimetil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}propan-2-amina;

20 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclobutanamina;

25 N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclopentanamina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

21

N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dietil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

5 3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(3-fluorofenilsulfonil)-4-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

10 4-(2-morfolin-4-iletel)-3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol;

N-isobutil-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

(1-Etil-propil)-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-amina;

15 {2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-(2-metil-butel)-amina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;

20 N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N-{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;

N'-{2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina;

25 2-({2-[3-(3-Fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]-etil}-metil-amino)-etanol;

{2-[3-(3-fluorofenilsulfonil)-1H-indol-4-il]etil}amina;

N,N-dimetil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

22

N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-etil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

5 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-propilamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}propan-2-amina;

10 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopropanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclobutanamina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopentanamina;

15 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}ciclohexanamina;

N-etil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

20 N-ciclohexil-N-metil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N,N-dietyl-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

3-(fenilsulfonil)-6-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol;

3-(fenilsulfonil)-6-(2-piperidin-1-iletel)-1H-indol;

25 4-(2-morfolin-6-iletel)-3-(fenilsulfonil)-1H-indol;

3-fenilsulfonil-6-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-indol;

N-isobutil-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

(1-Etil-propil)-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-

etil)-amina;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]-etil}-(2-metil-butyl)-amina;

5 N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-(1,2,2-trimetilpropil)amina;

N-(2,2-dimetilpropil)-N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}-N-((tetrahidrofur-2-il)metil)amina;

10 6-(2-Azetidin-1-il-etil)-3-fenilsulfonil-1H-indol;

{2-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-il]etil}amina;

N-isopropil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina;

3-(fenilsulfonil)-4-(3-piperidin-1-ilpropil)-1H-indol;

15 o

N-etil-N-metil-3-[3-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il]propan-1-amina;

o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20 29. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 30. Un método para tratar trastornos que se relacionan con o afectados por la inhibición de retoma de norepinefrina, el receptor 5-HT₆, o el receptor 5-HT_{2A} que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

31. Un método para tratar un trastorno de aprendizaje, 5
trastorno cognitivo, trastorno de memoria, trastorno de personalidad, trastorno de comportamiento, trastorno motriz, trastorno neurodegenerativo, abstinencia a drogas, trastorno de sueño, trastorno de alimentación, toxicidad aguda por drogas, trastorno cardiovascular, 10
disfunción sexual, trastorno gastrointestinal, trastorno genitourinario, trastorno por dolor, trastorno nervioso, o trastorno de síntoma vasomotriz, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un 15
compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

32. Un método para tratar enfermedad de Alzheimer, 20
trastorno por déficit de atención, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, ataxia, bradiquinesia, disquinesias paroxismales, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, temblor, temblor hereditario, epilepsia, apoplejía, o trauma de cabeza, que comprende administrar a un 25
paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

33. Un método para tratar enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, fibrilación ventricular, agregación de plaquetas, riesgo de formación de coágulos sanguíneos, síndrome del intestino irritable, constipación crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, incontinencia urinaria de esfuerzo, o incontinencia urinaria imperiosa que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.
34. Un método para tratar depresión, trastorno obsesivo compulsivo, tendencia suicida, trastorno de ansiedad, trastornos bipolares, trastorno de pánico, abstinencia a la nicotina, abstinencia al alcohol, abstinencia a la cocaína, abstinencia a la heroína, abstinencia a la anfetamina, abstinencia a las drogas narcóticas, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, trastorno afectivo estacional, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, trastorno de sueño por cambio de trabajo, síndrome de fase de sueño tardío, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome alimenticio nocturno, sobrealimentación compulsiva, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, neuropatía por dolor, dolor antinociceptivo, síndrome de dolor crónico, neuropatía diabética, sofoco o sudoración nocturna, que comprende administrar a un paciente en

necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

35. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para un trastorno que se relaciona con o afecta por la inhibición de retoma de norepinefrina, el receptor 5-HT₆, o el receptor 5-HT_{2A}.

10

36. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para un trastorno seleccionado de un trastorno de aprendizaje, trastorno cognitivo, trastorno de memoria, trastorno de personalidad, trastorno de comportamiento, trastorno motriz, trastorno neurodegenerativo, abstinencia a drogas, trastorno de sueño, trastorno de alimentación, toxicidad aguda por drogas, trastorno cardiovascular, disfunción sexual, trastorno gastrointestinal, trastorno genitourinario, trastorno por dolor, trastorno nervioso, y trastorno de síntoma vasomotriz.

15

20

25

37. Uso de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, o sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento

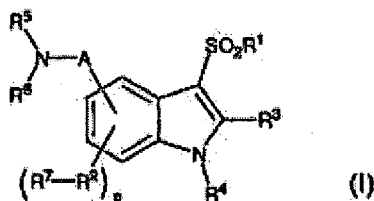
para un trastorno seleccionado de enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, ataxia, bradiquinesia, disquinesias paroxismales, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, temblor, temblor hereditario, epilepsia, apoplejía, trauma de cabeza, enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, fibrilación ventricular, agregación de plaquetas, riesgo de formación de coágulos sanguíneos, síndrome del intestino irritable, constipación crónica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria imperiosa, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, tendencia suicida, trastorno de ansiedad, trastornos bipolares, trastorno de pánico, abstinencia a la nicotina, abstinencia al alcohol, abstinencia a la cocaína, abstinencia a la heroína, abstinencia a la anfetamina, abstinencia a las drogas narcóticas, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, trastorno afectivo estacional, síndrome de parestesia agitante nocturna de miembros inferiores, trastorno de sueño por cambio de trabajo, síndrome de fase de sueño tardío, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, síndrome alimenticio nocturno, sobrealimentación compulsiva, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, neuropatía por dolor, dolor antinociceptivo, dolor crónico síndrome, neuropatía diabética, sofoco y sudoración nocturna.

212

1H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS
RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA

RESUMEN

5



10

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I: que son moduladores de los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A y que son inhibidores de retoma de norepinefrina. Los compuestos de la invención, y la

15 composición farmacéutica de estos, son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con o asociados con los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A o con la inhibición de retoma de norepinefrina.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		219
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 209/30, A61K 31/404, A61P 25/28		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/758,833	32) Fecha 13/01/06	(33) País US	(72) Inventor(es) MCDEVITT, Robert, E LI, Yanfang Y otros
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 13/08/08		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 26/07/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 12/01/07		N° publicación: WO/2007/084841	
	No. de solicitud PCT/US2007/060454			
(54) Titulo: 1H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA				

La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I: que son moduladores de los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A y que son inhibidores de retoma de norepinefrina. Los compuestos de la invención, y la composición farmacéutica de estos, son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con o asociados con los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A o con la inhibición de retoma de norepinefrina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

220

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 209/30, A61K 31/404, A61P 25/28

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) MCDEVITT, Robert, E.; LI, Yanfang; ROBICHAUD, Albert, J.; HEFFERNAN, Gavin, D.; COGHLAN, Richard, D. y BERNOTAS, Ronald, C.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad 32)
60/758,833

Fecha
13/01/06

(33) País
US

(85) Fecha inicio fase nacional: 13/08/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 26/07/07

Fecha de presentación de la solicitud: 12/01/07

N° publicación: WO/2007/084841

No. de solicitud PCT/US2007/060454

(54) Título:

4-H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

221

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(2) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional : C07D 209/30, A61K 31/404, A61P 25/28

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) MCDEVITT, Robert, E.; LI, Yanfang; ROBICHAUD, Albert, J.; HEFFERNAN, Gavin, D.; COGHLAN, Richard, D. y BERNOTAS, Ronald, C.

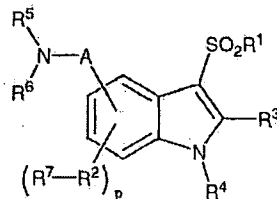
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/758,833 **13/01/06** **US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **13/08/08**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **12/01/07**
No. de solicitud **PCT/US2007/060454**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **26/07/07**
No. Publicación : **WO/2007/084841**



(I)

(54) Título: **1H-INDOLES SUSTITUIDOS POR SULFONILO COMO LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES 5-HIDROXITRIPTAMINA**

(57) Resumen: La presente invención se dirige a compuestos de Fórmula I: que son moduladores de los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A y que son inhibidores de retoma de norepinefrina. Los compuestos de la invención, y la composición farmacéutica de estos, son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con o asociados con los receptores 5-hidroxitriptamina-6 y 5-hidroxitriptamina-2A o con la inhibición de la retoma de norepinefrina.



No. 08-071779- -00000-0000

Fecha 2008-07-11 16:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 1^a PRESENTACION Eve: 378 FASENACIONAL
Act 4 PRESENTACION Folios: 221

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
-Descripción de la invención.	☒	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Julio 11, 2008