



Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-31218

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

2-(6- FLUORO-1H-INDOL-3-ILSULFANIL)BENCIL METILAMINA

PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS AFECTIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

VALBY, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-031218- -00000-0000

Fecha: 2009-03-26 16 56.22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 206

FORMULARIO UNICO 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: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca Domicilio: Valby, Dinamarca		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Jan KEHLER NymøLLEVEJ 28, DK-2800Kgs. Lyngby, Dinamarca 3. Neal ANDERSON Porcelaenshaven 12C, 3.tv DK-2000 Frederiksberg, Dinamarca 2. Karsten JUHL Brydeholm 56, DK-2670 Greve Dinamarca		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/DK2007/000419 Fecha: 27 de septiembre de 2009 Publicación Internacional No. WO 2008/037258 A1 Fecha: 3 de abril de 2008			
6 Título (54) [2-(6- FLUORO-1H-INDOL-3-ILSULFANIL)BENCIL]METILAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS AFECTIVOS			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 209/030			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
Sí ☒ NO ☐	DK	28 de septiembre de 2006	PA 200601251
	US	28 de septiembre de 2006	607827,292
	US	20 de octubre de 2006	60/862,402
	DK	20 de marzo de 2007	PA 200700432
9 Comprobante de pago No.: 09-23,150 Fecha: 25 de marzo de 2009 Comprobante de pago No.: 09-18,891 Fecha: 9 de marzo de 2009			

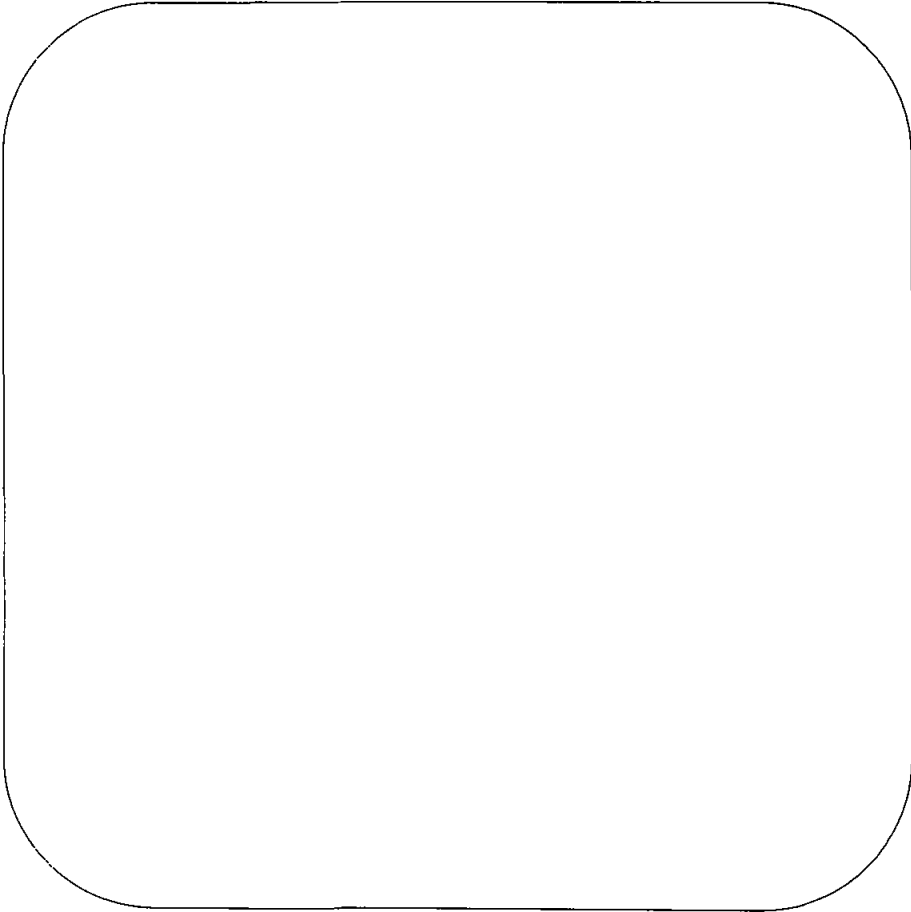
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$75.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

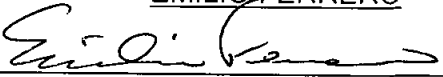
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/037258 A1

Descripción:

Páginas 39 en el idioma original

Páginas 47 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s) 44

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

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del inventor
Neil ANDERSON.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

COLOMBIA
BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial design
trademarks, commercial names, trade emblem
slogans.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

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

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 5 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointed were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on cause, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

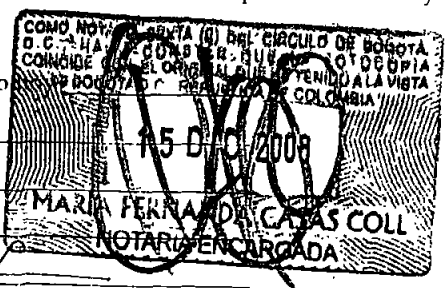
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons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

Given and signed this/Dado y firmado
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

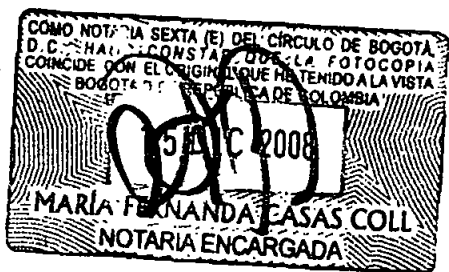


LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co. si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

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

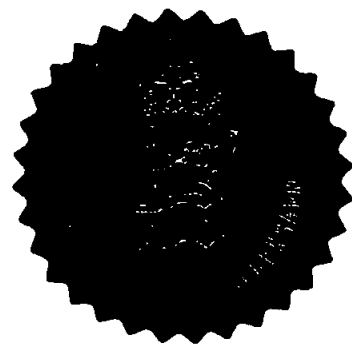
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

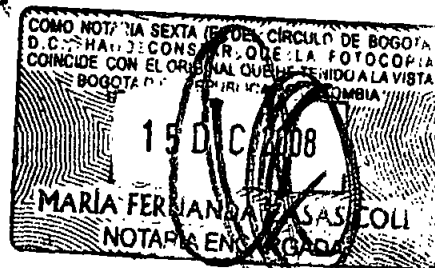
Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



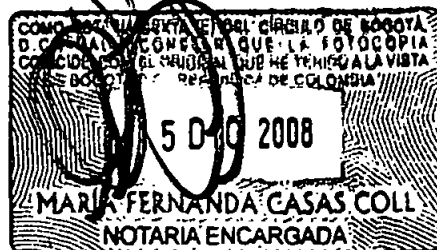
Derechos: 200,- DKK.



SE REALIZA LA FIRMADA
Ilse Greby
COPENHAGUE, EL 11 DE JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE JUSTICIA
P.A.



Notary Public of CA
Denmark



7

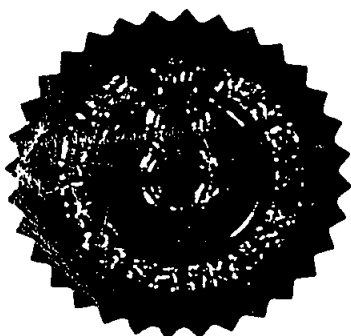
ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS-MINISTERIET



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

THE INSTITUTE OF
PUBLIC SEDEQUIST
18 MAY 1998
MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS
KING OF DENMARK

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

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

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

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

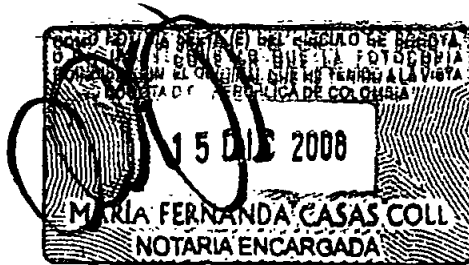


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL - 2008
JEFE DE LEJALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

51240
Cuba Andres
DOCUMENTO DE CREDITO
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

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

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

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

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



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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN (Aparece un símbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y atestigua que

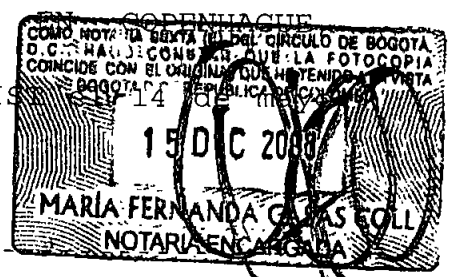
*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD



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

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

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

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

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

93 JUN 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

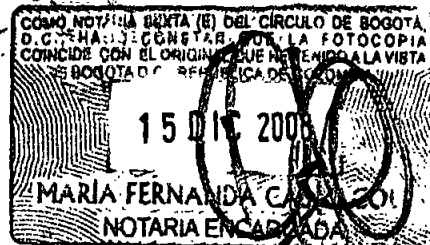
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

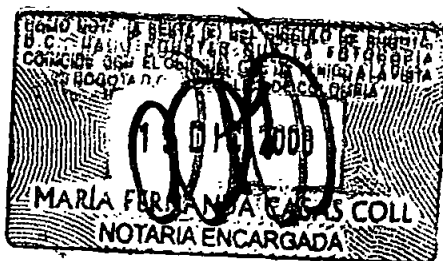
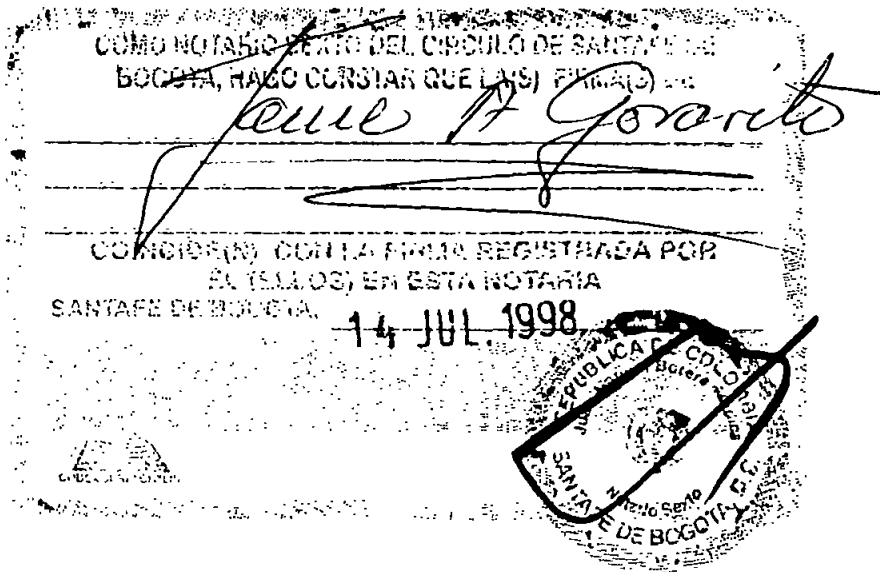
054833

054833

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





Ld.

CAVELIER
ABOGADOS

SITE: www.cavelier-abogados.com
Aik: cavelier@colombia.net.co

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

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

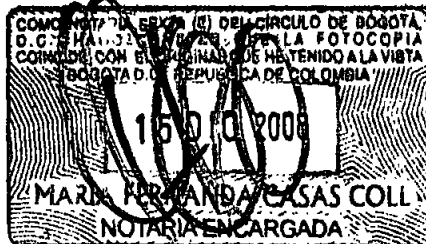
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL

Bogotá, D. C. _____

14 AGO. 1998

Aquí MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

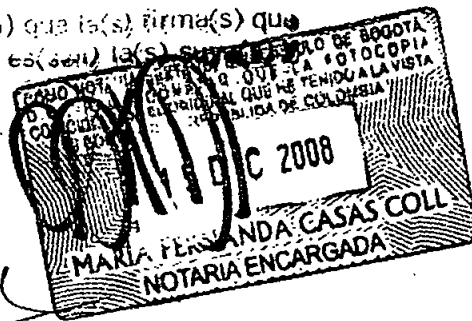
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL OFICIO DE BOGOTÁ,

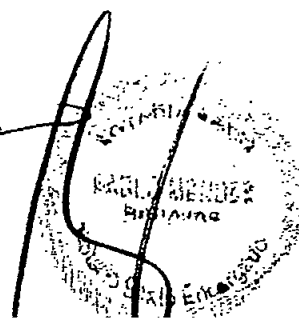
Comparado (s) por _____

_____ 2897424
438019

_____ 832-31429

que el tallo(s) en el que se declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(es) la(s) que se tiene a la vista
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.





ASSIGNMENT

We,

Jan Kehler
Nymøllevej 28
DK-2800 Lyngby
Denmark

Neil Anderson
Porcelænshaven 12C, 3.tv
DK-2000 Frederiksberg
Denmark

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patents Application No. PCT/DK2007/000419 filed on 27 September 2007, entitled

"[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine for the treatment of affective disorders"

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 31/10 2007
Place & Date

Jan Kehler
Jan Kehler

Valby 31/10 2007
Place & Date

Karsten Juhl
Karsten Juhl

Valby 31/10 2007
Place & Date

Neil Anderson
Neil Anderson

True copy certified

16 NOV. 2007

Notariate of Copenhagen Denmark

N.E. Christensen
N.E. Christensen



Grundafg. 444368 02 0000.0023
60600-00508/2007

16.11.2007 RA
100,00 K

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Danmark
Country: Denmark
Dette offentlige dokument / This public document
2. er underskrevet af / has been signed by
N.E. Christensen
3. i egenskab af / acting in the capacity of
Notar / Notary Public
4. er forsynet med segl/stempel af / bears the seal/stamp of
Københavns Retskreds / Copenhagen County Court

Attesteret / Certified

5. i København
at Copenhagen
6. den 16. november 2007
the 16 November 2007
7. af Udenrigsministeriet
by the Ministry of Foreign Affairs of Denmark
8. Nr. / N° DNK-00040066
9. Segl/stempel / Seal/stamp:

10. Underskrift / Signature:

Ole Schmidt
Ole Schmidt



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.17/09a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

557-WO-PCT

CESIÓN

Nosotros,

Jan Kehler
Nymøllevej 28
DK-2800 Lygby
Dinamarca

Neil Anderson
Porcelænshaven 12C, 3.tv
DK-2000 Frederiksberg
Dinamarca

Karsten Juhl
Brydeholm 56
DK-2670 Greve
Dinamarca

como los inventores, por el presente acordamos ceder, y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DINAMARCA

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

(en adelante denominado el cesionario), sus sucesores, cesionarios, y representantes legales, todo el derecho, título e interés en y al objeto inventado por nosotros y revelado en la solicitud internacional de patente No. PCT/DK2007/000419 presentada el 27 de septiembre de 2007 titulada

"[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)benzil] metil amina para el tratamiento de desordenes afectivos"

así como en y a todas las solicitudes divisionales de la misma; y en y a todas las correspondientes solicitudes de patente y todos los derechos de tratados y convenciones de cualquier clase en todos los países del mundo para dicho objeto.

15.

Adicionalmente, nos obligamos a comunicarle a dicho cesionario o a sus representantes, todos los hechos que sean de nuestro conocimiento relativos a dicha invención y a testificar en todos los procesos legales, a firmar todos los documentos legales, a suscribir todos los documentos de cesión necesarios para hacer que cualquiera y todas las patentes para dicha invención les sean expedidas a dicho cesionario, realizar todos los juramentos legítimos y en general hacer todo aquello que sea necesario o conveniente para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y proteger debidamente dicha invención.

La cesión no involucra el pago de una contraprestación superior a las 10 000 coronas danesas.

Valby 31.10.2007
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Jan Kehler

Valby 31/10 2007
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Karsten Juhl

Valby 31/10 2007
Lugar y fecha

Firma Ilegible
Neil Anderson

(Respaldo)

Copia fiel certificada

16 NOV. 2007


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Notaría de Copenhague, Dinamarca
Firma Ilegible
N.E. Christensen
Notario de Copenhague

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Dinamarca

Este documento público

2. ha sido firmado por N.E. Christensen
3. actuando en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Tribunal de la Ciudad de Copenhague

Certificado

5. en Copenhague
6. el 16 de noviembre de 2007
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca
8. N° DNK-00040066
9. Sello/estampilla
10. Firma:

Firma Ilegible

Ole Schmidt

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-146107\WPCL002H\COLO 03003-841-088-9

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 MAR 18 P 10:14

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

980111

DI 860 V 2655

COYA FIL. CA. PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/037258 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/30 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/DK2007/000419

(22) International Filing Date:

27 September 2007 (27.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA 200601251 28 September 2006 (28.09.2006) DK
607827,292 28 September 2006 (28.09.2006) US
607862,402 20 October 2006 (20.10.2006) US
PA 200700432 20 March 2007 (20.03.2007) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KEHLER, Jan [DK/DK]; Nymøllevej 28, DK-2800 Kgs. Lyngby (DK). JUHL, Karsten [DK/DK]; Brydeholm 56, DK-2670 Greve (DK). ANDERSON, Neal [GB/DK]; Porcaen-shaven 12C, 3.iv, DK-2000 Frederiksberg (DK).

(74) Agent: H. LUNDBECK A/S; Corporate Patents & Trade-marks, 9, Ottiliavej, DK-2500 Valby (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, MT, 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

(54) Title: [2-(6-FLOURO-1H-INDOL-3-YLSULFANYL)BENZYL]METHYL AMINE FOR THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS

(57) Abstract: [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine and pharmaceutically acceptable salts thereof, provided it is not the free base in a non-crystalline form are provided for the treatment of affective disorders.

WO 2008/037258 A1

[2-(6-flouro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine for the treatment of affective disorders

Field of the invention

- 5 The present invention provides compounds useful for therapeutic treatment

Background of the invention

- Sleep is a vital factor in many affective disorders, such as e.g. depression and the treatment of depression. In fact, sleep disruption is a major symptom of depression, and often it is the sleep disruption that causes a patient suffering from depression to seek help. In light of this, it is important that any medical intervention offered to the depressed patient ameliorates the sleep disturbances and, certainly, that it does not itself add to the sleep problems. The same, of course holds true for the treatment of other affective disorders.
- 15 Standard medical treatment of affective disorders includes compounds having the effect of increasing the level of the monoamine neurotransmitters serotonin and/or noradrenaline in the brain. Despite the fact that these medicaments are used for the treatment of a wide variety of affective disorders, they are normally referred to as "antidepressants". The most wide spread treatment modalities include selective
- 20 serotonin reuptake inhibitors (SSRI) which increase the level of serotonin, well-known and marketed examples of which include escitalopram, fluoxetine and setraline. Selective noradrenalin reuptake inhibitors (NRI) increase the level of noradrenalin, one example of which is reboxetine. Other compounds inhibit both the serotonin and the noradrenalin reuptake and are referred to as SNRI. Prominent
- 25 examples of this group of medicaments include venlafaxine and duloxetine. Finally, the group of medicaments referred to as tri-cyclic amines (TCA) is widely used in the treatment of depression, and members of this group of compounds tend to have a broader pharmacological profile with an effect on other brain receptors, such as acetylcholine, adrenergic and histamine receptors, on top of an inhibiting effect on the
- 30 serotonin and noradrenalin transporters.

Unfortunately, sleep disturbances seem to be a general adverse affect of most antidepressants. In particular, SSRI, NRI and SNRI are reported to give rise to problems with sleep initiation and maintenance and problems with insomnia are often reported, too [*Int.Clin.Psychopharm.*, 21 (suppl 1), S25-S29, 2006]. Others report that
5 such compounds give rise to suppressed REM sleep, increased sleep latency, less efficient sleep, increase in nocturnal awakenings, and fragmentation of sleep [*Hum.Psychopharm.Clin.Exp.*, 20, 533-559, 2005].

It is generally speculated that the adverse sleep effects are caused by stimulation of the 5-HT_{2A} receptor. R.L.Fish reports in *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 15,
10 3665-3669, 2005 that certain 4-fluorosulfonylpiperidines, which are highly selective 5-HT_{2A} antagonists are effective in increasing the slow wave sleep duration and decreasing the number of awakenings in rats. These pre-clinical observations are confirmed by clinical findings. Ritanserin, a 5-HT_{2A} antagonist, has been shown to increase the total sleep time, the slow wave sleep duration, the REM sleep duration,
15 and improve the subjective sleep quality in humans [*Clin.Neurophys.* 113, 429-434, 2002]. Nefazodone, a potent inhibitor of 5-HT_{2A} and a weak inhibitor of the serotonin and the noradrenalin reuptake, has in clinical trials been shown to increase sleep continuity and total REM sleep time, and to reduce the number of awakenings [*Biol. Psychiatry*, 44, 3-14, 1998]. Similarly, trazodone, which is a 5-HT_{2A} antagonist and a
20 moderate inhibitor of the serotonin reuptake, has been shown to improve the clinical scores HAS (sleep disorders) and HRSD (premature morning awakening, lack of sound sleep and initiating sleep) [*Psychiatr.Clin.Neurosci.*, 53, 193-194, 1999].

The above findings and observations suggest that the identification of compounds having an inhibitory effect of the serotonin and/or noradrenalin reuptake
25 in combination with a 5-HT_{2A} antagonistic activity would provide compounds suitable for the treatment of affective disorders, such as e.g. depression, without or with reduced adverse sleep effects, or wherein the sleep quality of the depressed patient is even improved.

The use of compounds having noradrenalin reuptake inhibitory effects brings
30 about an increase in the level of noradrenalin, which is the cause of the therapeutic effect in the treatment of affective disorders. Noradrenalin, however, also has peripheral effects, e.g. increased heart rate, blood vessel constriction and a consequent

increase in blood pressure. These peripheral effects transpire in the adverse effects reported for noradrenalin reuptake inhibitors. Venlafaxine and duloxetine, both of which are noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors, are reported to give rise to an increase in blood pressure [*Curr. Ther. Res.*, 66, 522-540, 2005; *J.Clin.Psychiatry*, 59, 502-508, 1998]. An increase in blood pressure is problematic in general, and in patients already suffering from increased blood pressure (hypertensives), e.g. elderly people, in particular.

Antagonists of the α_1 adrenergic receptor (α_1 receptor) are known to give rise to peripheral vasodilation and the consequent reduction in blood pressure due to reduced flow resistance [*Clin Ther.*, 26, 1701-1713, 2004].

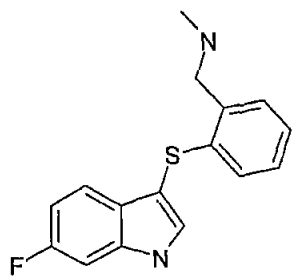
The above findings and observations suggest that the identification of compounds having an inhibitory effect on the serotonin and/or noradrenalin reuptake in combination with a α_1 receptor antagonistic activity would provide compounds suitable for the treatment of affective disorders, such as e.g. depression, without or with reduced adverse cardiovascular effects, such as e.g. increased blood pressure.

The international patent application published as WO 2005/061455 discloses that certain 2-(1*H*-indolylsulfanyl)benzyl amine derivatives, and in particular [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine are serotonin reuptake inhibitors and probably also noradrenalin reuptake inhibitors. The compounds are said to be useful for the treatment of affective disorders, such as e.g. depression.

Summary of the invention

The present inventors have surprisingly found that [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine is a potent serotonin reuptake inhibitor, a potent noradrenalin reuptake inhibitor, a potent 5-HT_{2A} antagonist and a potent α_{1A} receptor antagonist, and as such useful in the treatment of affective disorders avoiding or reducing sleep related adverse effects, or even improving the sleep quality of the patient, and/or avoiding or reducing cardiovascular side effects. Accordingly, in one embodiment, the invention relates to compound I, which is [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine

4



[I]

and pharmaceutically acceptable salts thereof, provided said compound is not the free base in a non-crystalline form.

In one embodiment, the invention relates to compound I for use in therapy.

5 In one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

In one embodiment, the invention relates to methods of treatment, the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of compound I to
10 a patient in need thereof.

In one embodiment, the invention relates to the use of compound I in the manufacture of a medicament.

Figures

- 15 Figure 1: X-ray powder diffractogram of the α form of the L(+) hydrogen tartrate salt
- Figure 2: X-ray powder diffractogram of the β form of the L(+) hydrogen tartrate salt
- Figure 3: Effect of compounds of the present invention on sensitised amphetamine response in mice
- Figure 4: Effect of compounds of the present invention on amphetamine
- 20 chlordiazepoxide induced hyperactivity
- Figure 5: Effect of compounds of the presents invention on mouse marble burying
- Figure 6: Effects of compounds of the present invention on stress-induced hyperthermia
- Figure 7: XRPD Acetic acid salt 1:1 α -form
- 25 Figure 8: XRPD Acetic acid salt 1:1 β -form
- Figure 9: XRPD propionic acid salt 1:1

22

- Figure 10: XRPB 2-hydroxy isobutyric acid salt 1:1
Figure 11: XRPD adipic acid salt 2:1 α + β -form
Figure 12: XRPD adipic acid salt 2:1 β -form
Figure 13: XRPD adipic acid salt 2:1 γ -form
5 Figure 14: XRPD fumaric acid salt 2:1 α + β -form
Figure 15: XRPD fumaric acid salt 2:1 α -form
Figure 16: XRPD fumaric acid salt 2:1 γ -form
Figure 17: XRPD fumaric acid salt mixture/solvate
Figure 18: XRPD maleic acid salt 2:1 α -form
10 Figure 19: XRPD maleic acid mixture/solvate
Figure 20: XRPD malonic acid salt 2:1 α -form
Figure 21: XRPD Malic acid salt α -form
Figure 22: XRPD malic acid salt 2:1 α + β -form
Figure 23: XRPD malic acid salt 2:1 γ -form
15 Figure 24: XRPD malic acid salt mixture
Figure 25: XRPD glutaric acid salt 2:1 α -form
Figure 26: XRPD oxalic acid salt 2:1 α -form
Figure 27: XRPD oxalic acid salt 2:1 β -form
Figure 28: oxalic acid salt mixture
20 Figure 29: sebacic acid salt 2:1 α -form
Figure 30: XRPD sebacic acid salt β -form
Figure 31: XRPD sebacic acid salt 2:1 γ -form
Figure 32: XRPD sebacic acid salt mixture/solvent
Figure 33: XRPD succinic acid salt 2:1 α -form
25 Figure 34: XRPD succinic acid salt 2:1 β -form
Figure 35: XRPD succinic acid salt γ -form
Figure 36: XRPD succinic acid salt mixture/solvate
Figure 37: XRPD hydrochloric acid salt 1:1 α -form
Figure 38: XRPD hydrobromic acid salt α -form
30 Figure 39: XRPD meso-tartaric acid salt 2:1 α -form
Figure 40: XRPD meso-tartaric acid salt mixture/solvate

Figure 41: XRPD 2-oxoglutaric acid 2:1 salt α -form

Figure 42: XRPD phosphoric acid salt mixture/solvate

Figure 43: XRPD 2,2-dimethyl propionic salt acid mixture/solvate

Figure 44: XRPD glutaminic acid salt mixture/solvate

5

Detailed description of the invention

Sleep patterns vary widely from person to person and also during the life span of an individual. Typically, an adult sleeps 7-8 hours a night, whereas some needs 10-12 hours and others again can make do with 4-5 hours. The amount and the quality of the sleep should be sufficient for the sleeper to feel rested, refreshed, and able to perform the next day's activity adequately.

Sleep quality may be quantified subjectively, i.e. the subject at interest scores himself or is being scored on relevant parameters describing how the sleep is perceived. Clinical scores used include HAS, HRSD and the Pittsburgh Sleep Quality Index. Alternatively, objective information may be obtained by measuring brain activity (electroencephalography, EEG), muscle activity (electromyography, EMG), or observing physiological parameters, such as eye movement. Using objective quantification of sleep, two types of sleep, i.e. REM and non-REM sleep have been defined in mammals, and indeed in humans. REM (Rapid Eye Movement) sleep is defined by fast and low voltage brain waves (as measured by EEG) similar to the awake state, and irregular autonomic activities, such as heart rate and respiration. This type of sleep is associated with rapid horizontal eye movements, involuntary muscle jerks and dreaming. Non-REM sleep, on the other hand, is defined by slow and high voltage brain waves and the autonomic activities, such as heart rate and blood pressure, being low and regular. Non-REM sleep is a deep and dreamless type of sleep. It is thought that certain restorative processes take place during the non-REM sleep, for instance growth hormone is being released during this type of sleep.

When EEG is obtained from a sleeping subject a pattern of sleep consisting of five different stages emerge, four non-REM stages and one REM stage. Stage 1 shows a slowing of EEG activities and is the transition from drowsiness to light sleep. Stage 2 shows an emergence of sleep spindles and K-complex wave forms. Stage 3 and 4 are characterised by slow waves and are of deep sleep. Stage 5 is the REM sleep.

Stage 3 and stage 4 are often referred to as slow wave sleep or SWS. During the night, individuals progress from the waking state to stage 1 (sleep latency) and slowly through stages 2 to 4. The individual then enters an episode of REM sleep followed by re-progression through stages 1-4. The pattern varies from person to person, but typically consists of 4-5 cycles during the night. The cycles change in the course of the night, so that most of the deep sleep (stages 3 and 4) takes place during the first half of the night and most of the REM sleep takes place in the second half of the night. Overall, the average adult will experience that 80 % of the sleep is non-REM sleep and 20% of the sleep is REM sleep. The patterns of occurrences of the various stages of sleep during the night is referred to as the sleep architecture.

An improvement of sleep or a lack of adverse sleep effects associated with a therapeutic intervention is ultimately judged by how the sleep quality is perceived by the patient. Typically, parameters such as sleep latency (time before sleep occurs), number of awakenings during the night, sleep latency if awakened, the feeling of being rested and refreshed in the morning, insomnia, sleep duration, sleep sufficiency, early morning awakening, next day performance, and excessive daytime sleepiness are important for how an individual perceives his sleep. Some of these parameter may be assessed more objectively by measuring EEG or EMG as discussed above.

As shown in the examples, compounds of the present invention increase the amount of slow wave sleep, decreases the amount of REM sleep and decrease the sleep latency in a dose dependent manner in rats. These pre-clinical finding are expected to translate into improved sleep quality for patients who are being administered said compounds. As compounds having a combined inhibitory effect on the serotonin and noradrenaline uptake would *prima facia* be expected to reduce sleep quality, this is an unexpected result.

Increased blood pressure may give rise to dizziness and drowsiness, but often a subject suffering form increased blood pressure is not aware of his situation because there are no immediate or severe symptoms. Nevertheless, it is important to avoid even slightly increased blood pressure as it is likely to have consequences, such as myocardial infarct, heart insufficiency, renal insufficiency and cerebral haemorrhage, in the long term.

Blood pressure is normally stated as the diastolic and the systolic blood pressure. The systolic blood pressure is the pressure when the heart is fully contracted whereas the diastolic blood pressure is the pressure when the heart is fully relaxed. Blood pressure is typically measured rested and supine, i.e. when the subject is lying
5 down. The average healthy subject will have a diastolic/systolic blood pressure of 80-90/130-140 mm Hg.

The data shown in the examples show that compounds of the present invention gives rise to a decrease in the blood pressure in dogs. This pre-clinical finding is expected to translate into little or no blood pressure increase, perhaps a slight decrease
10 in the blood pressure in a clinical setting. This is an unexpected result as compounds having noradrenalin reuptake inhibiting effect would *prima facie* be expected to give rise to an increase in the blood pressure.

Bipolar disorder was formerly known as manic-depressive illness and it is characterised by recurrent episodes of mania and depression. A major challenge in the
15 treatment in the treatment of bipolar depression (or the depression associated with bipolar disease) is to avoid the manic shift, i.e. avoid that depressed patients develop manic episodes as a consequence of the anti-depressive treatment. Treatment-emergent mania has been reported for a significant fraction of patients with bipolar depression after treatment with anti-depressants [*J. Clin. Psych.*, 67, suppl 11, 18-21,
20 2006]. Typically manic episodes are treated with antipsychotics, such as quetiapine or olanzapine, both of which exhibit 5-HT_{2A} antagonistic effects or with lithium. A compound combining serotonin reuptake inhibition with antagonistic effect on the 5-HT_{2A} receptor would thus seem to be the ideal compound for the treatment of bipolar depression avoiding a manic shift. As shown in examples 12 and 13, the compounds
25 of the present invention show antimanic effect which in the combination with the antipressive properties suggest a use in the treatment of bipolar depression.

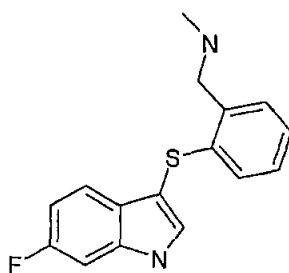
Sleep disturbances and anxiety are hallmarks of post traumatic stress disorder (PTSD). As discussed elsewhere, the 5-HT_{2A} antagonistic effect of compounds of the present invention provides improvements of the sleep quality. Moreover, clinical
30 experience with prazosin, an α_1 receptor antagonist, in the treatment of military veterans suffering from PTSD shows that α_1 receptor antagonists can reduce traumatic nightmares and improve sleep quality [*Biol Psychia*. 61, 928-934, 2007] .

As shown in the experiments reported in Example 14, compounds of the present invention show strong anxiolytic properties. Consequently, the compounds of the present invention combining effect on sleep quality and anxiety are useful in the treatment of PTSD.

5 Melancholia is a particular subtype of depression often connected to severe depression; this type of depression is also referred to as melancholic depression. Melancholia is associated with anxiety, dread of the future, insomnia, and loss of appetite. Compounds that inhibit both the serotonin and the norepinephrine reuptake, such as e.g. venlafaxine, have been shown to be particularly effective in the treatment of
10 patients with severe depression and melancholia [*Depres. Anxiety*, 12, 50-54, 2000]. Additionally, the α -1 adrenergic receptor and 5-HT_{2A} antagonism of the compounds of the present invention is expected to help normalise sleep, wherefore said compounds are useful in the treatment of melancholia.

Hot flushes are a symptom associated with the menopausal transition. Some
15 women may suffer from this to an extent where it interferes with sleep or activities in general, and where treatment is necessary. Hormone replacement therapy with oestrogen has been established practice for decades, however, recently concerns have been voiced on side effects, such as breast cancer and cardiac events. Clinical trials with SSRIs have shown that these compounds have an effect on hot flushes, albeit less
20 than for oestrogen [*J.Am.Med.Ass.*, 295, 2057-2071, 2006]. Treatment of hot flushes with compounds inhibiting serotonin reuptake, e.g. compounds of the present invention could, however, be an alternative treatment for women who can not or will not accept oestrogen.

In one embodiment, the invention relates compound I, which is [2-(6-fluoro-
25 1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine



[I]

27

and pharmaceutically acceptable salts thereof, provided said compound is not the free base in a non-crystalline form.

In one embodiment, said pharmaceutically acceptable salts are acid addition salts of acids that are non-toxic. Said salts include salts made from organic acids, such as sabaconic, 2-hydroxy isobutyric, maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-bromothephylline. Said salts may also be made from inorganic salts, such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Particular mentioning is made of salts made from methanesulfonic acid, maleic acid, fumaric acid, meso-tartaric acid, (+)-tartaric acid, (-)-tartaric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphorous acid and nitric acid. Distinct mentioning is made of the L-(+)-hydrogen tatarate salt. Additional salts are mentioned in the examples.

Oral dosage forms, and in particular tablets or capsules, are often preferred by the patients and the medical practitioner due to the ease of administration and the consequent better compliance. For tablets and capsules, it is preferable that the active ingredients are crystalline. In one embodiment, the compounds of the present invention are crystalline.

In one embodiment the crystals of the present invention are solvates, i.e. crystals wherein solvent molecules form part of the crystal structure. The solvate may be formed from water, in which case the solvates are often referred to as hydrates. Alternatively, the solvates may be formed from other solvents, such as e.g. ethanol, acetone, or ethyl acetate. The exact amount of solvate often depends on the conditions. For instance, hydrates will typically loose water as the temperature is increased or as the relative humidity is decreased.

In one embodiment, the compounds of the present invention are not solvates. For oral dosage forms using crystalline active ingredients it is also beneficial if said crystals are well-defined. In the present context, the term "well-defined" in particular means that the stoichiometry is well-defined, i.e. that the ratio between the

ions forming the salt is the ratio between small integers, such as 1:1, 1:2, 2:1, 1:1:1, etc. In one embodiment, the compounds of the present invention are well-defined crystals.

Some compounds may be hygroscopic, i.e. absorb water when exposed to humidity. Hygroscopicity is generally regarded as an undesired property for compounds that are to be presented in a pharmaceutical formulation, in particular in a dry formulation, such as tablets or capsules. In one embodiment, the invention provides crystals with low hygroscopicity.

The solubility of an active ingredient is also of significance for the choice of dosage form as it may have a direct impact on bio-availability. For oral dosage forms, a higher solubility of the active ingredient is generally believed to be beneficial as it increases the bio-availability. Some patients, e.g. elderly patients may have difficulties swallowing tablets, and oral drop solutions may be a suitable alternative avoiding the need for swallowing tablets. In order to limit the volume of an oral drop solution, it is necessary to have a high concentration of the active ingredient in the solution, which again requires a high solubility of the compound. It has been found that acid addition salts from 2-hydroxy isobutyric acid, hydrochloric acid and hydrobromic acid forms well-defined 1:1 salts with a relatively high solubility.

The crystalline compounds of the present invention may exist in more than one form, i.e. they may exist in polymorphic forms. Polymorphic forms exist if a compound can crystallize in more than one form. The present invention is intended to encompass all such polymorphic forms, either as pure compounds or as mixtures thereof. In one embodiment, the invention provides crystalline salts of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+) hydrogen tetratate which exists in two polymorphic forms, the α form and the β form. The XRPD of the α form and the β form are shown in figures 1 and 2, respectively. As shown in the examples below, the α form has a higher melting point and a lower solubility and is therefore expected to be a more stable form than the β form. In a particular embodiment, the invention relates to the α form of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+) hydrogen tetratate. In a particular embodiment, the invention provides crystalline forms of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+) hydrogen tetratate with an XRPD with major peaks at around 9.66, 14.53, 18.14 and 30.48 ($^{\circ}2\theta$). In a

particular embodiment, the invention provides crystalline forms of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+) hydrogen tatrte with an XRPD as depicted in Figure 1.

Due to the serotonin and noradrenalin reuptake inhibiting activity of the
5 compounds of the present invention, they are useful for the treatment of diseases which will benefit from an increase in the serotonin and/or noradrenalin levels in the brain. The compounds of the present invention are particularly useful because they do not to give rise to further decrease in the sleep quality of the patients, and may even give rise to an improvement in said sleep quality, and because they give rise to no or
10 only reduced cardiovascular side effects, such as blood pressure increase. Hence, in one embodiment, the invention relates to a method of treating a diseases which will benefit from an increase in the serotonin and/or noradrenalin levels in the brain, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof. In one embodiment, said
15 treatment is associated with little or no adverse sleep effects or an improvement of the sleep quality of the patient and/or with reduced or no cardiovascular side effects, such as increased blood pressure.

In another embodiment, the invention relates to a method of increasing the level of serotonin and/or noradrenalin in the brain of a subject, the method comprising
20 administering a compound of the present invention to said subject.

In one embodiment, the invention provides a method for the treatment of an affective disorder, such as depressive disorders or anxiety disorders, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof. In a further embodiment, said
25 depressive disorder includes major depressive disorder, postnatal depression, melancholia, dysthymia, and depression associated with bipolar disorder, Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's. In a further embodiment, anxiety disorders includes general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic
30 disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia or agoraphobia.

The unique pharmacological profile also makes the compounds of the present invention useful in the treatment of burn-out/stress; pain; chronic pain, e.g.

fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain; and acute stress disorder.

The invention also provides a method for the treatment of ADHD, hot flushes
5 and stress urinary incontinence, the method comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof.

In one embodiment, the patient to be treated has been diagnosed with said disease.

10 In one embodiment, the patient to be treated suffers from or experiences inadequate sleep quality.

In one embodiment, the patient to be treated suffers from or is in the risk of suffering from hypertension.

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

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

A typical oral dosage for adults is in the range of 0.1-50 mg/day of a compound of the present invention, such as 0.5-30 mg/day, or 0.5-25 mg/day. This may typically be achieved by the administration of 0.1-50 mg, such as 0.5-30 mg,
25 such as 0.5, 1, 5, 10, 20 or 30 mg of the compound of the present invention.

A "therapeutically effective amount" of a compound as used herein means an amount sufficient to cure, alleviate or partially arrest the clinical manifestations of a given disease and its complications. An amount adequate to accomplish this is defined as "therapeutically effective amount". Effective amounts for each purpose will depend
30 on the severity of the disease or injury as well as the weight and general state of the subject. It will be understood that determining an appropriate dosage may be achieved

using routine experimentation, by constructing a matrix of values and testing different points in the matrix, which is all within the ordinary skills of a trained physician.

The term "treatment" and "treating" as used herein means the management and care of a patient for the purpose of combating a condition, such as a disease or a disorder comprising the administration of a compound of the present invention. The term is intended to include the full spectrum of treatments for a given condition from which the patient is suffering, such as administration of the active compound to alleviate the symptoms or complications, to delay the progression of the disease, disorder or condition, to alleviate or relief the symptoms and complications, and/or to cure or eliminate the disease, disorder or condition as well as to prevent the condition, wherein prevention is to be understood as the management and care of a patient for the purpose of combating the disease, condition, or disorder and includes the administration of the active compounds to prevent the onset of the symptoms or complications. Nonetheless, prophylactic (preventive) and therapeutic (curative) treatments are two separate aspects of the invention. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

Typically, the treatment of the present invention will involve daily administration of the compounds of the present invention. This may involve once daily administration, or administration twice a day or even more frequently.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of the present invention in therapy.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of the present invention in the preparation of a medicament for the treatment of a disease which will benefit from an increase in the serotonin and/or noradrenaline levels in the brain.

In one embodiment, the invention relates to the use of a compound of the present invention for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders, depressive disorder, anxiety disorders, major depressive disorder, postnatal depression, melancholia, dysthymia, depression associated with bipolar disorder, Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's, general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social

phobia, agoraphobia, ADHD, hot flushes, stress urinary incontinence, burn-out/stress, pain, chronic pain, fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain.

5 In one embodiment, the invention relates to compounds of the present invention for use in the treatment of affective disorders, depressive disorder, anxiety disorders, major depressive disorder, postnatal depression, melancholia, dysthymia, depression associated with bipolar disorder, Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's, general anxiety disorder, social anxiety
10 disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia, agoraphobia, ADHD, hot flushes, stress urinary incontinence, burn-out/stress; pain, chronic pain, fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain.

15 The compounds of the present invention may be administered alone as a pure compound or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional
20 techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage
30 forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings.

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

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use.

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

Conveniently, the compounds of the invention are administered in a unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.1 to 50 mg, such as 0.5 mg, 1 mg, 5 mg or 10 mg of a compound of the present invention.

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

For parenteral administration, solutions of the compound of the invention in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E, aqueous cyclodextrin, or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are microcrystalline cellulose, starch, gums, lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospholipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene, cyclodextrin and water. The pharmaceutical compositions formed by combining the compound of the invention and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration.

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

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

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

Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Adjuvants or additives usually used for purposes such as colouring, flavouring, preservation etc. may be used.

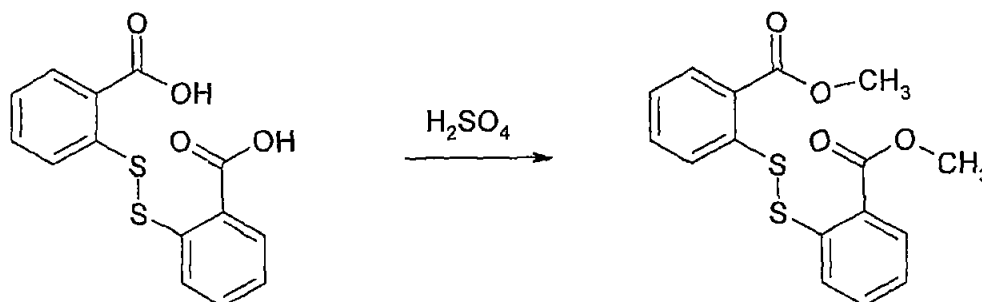
Capsules comprising a compound of the present invention may be prepared by mixing a powder comprising said compound with e.g. microcrystalline cellulose and magnesium stearate and place said powder in a hard gelatine capsule. Optionally, said capsule may be coloured by means of a suitable pigment. Typically, capsules will comprise 0.1-10% of a compound of the present invention, such as 0.15-0.25%, 0.3-0.4%, 1.6-1.8%, and 3.3-3.5% of a compound of the present invention – calculated as the free base. These strengths can be used to conveniently deliver 0.5, 1, 5 and 10 mg of a compound of the present invention in a unit dosage form.

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

The free base of the present invention may be prepared as disclosed in WO 2005/061455. Salts of the present invention may be prepared by dissolving the free

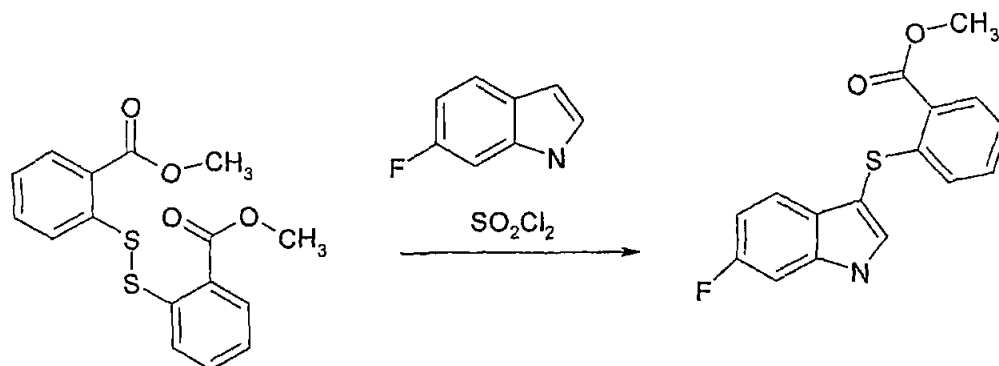
base in an appropriate solvent, adding the relevant acid, followed by precipitation. Precipitation may be accomplished either by the addition of a second solvent, and/or evaporation, and/or cooling. Alternatively, the compounds may be synthesized as depicted below

5 Step 1



In step 1, 1 equivalent of 2,2-dithiobenzoic acid is mixed with 1.5-2.5 equivalent H_2SO_4 , such as 2 equivalents, in methanol. The reaction is carried out at reflux temperature.

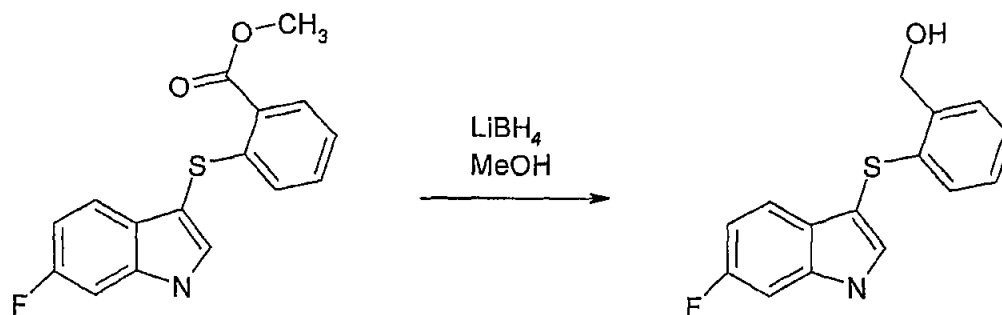
10 Step 2



In step 2, 1 equivalent of the di-benzoic acid ester is suspended in DME under a protective atmosphere, such as N_2 , and cooled to 10-15°C upon which sulfurylchloride in DME in slight excess (1-1.3 equivalent) is added slowly while maintaining the temperature below 25°C. Following that, 6-fluoro-indole (around 2 equivalents) in DME cooled to 10-15°C is added still maintaining the temperature below 25°C. To complete the reaction, the mixture is heated to around 50°C for 1-3 hours. The product from step 2 may be recovered by diluting the reaction mixture with EtOAc followed by a washing step with $NaHCO_3$ and NaCl. The organic phase was

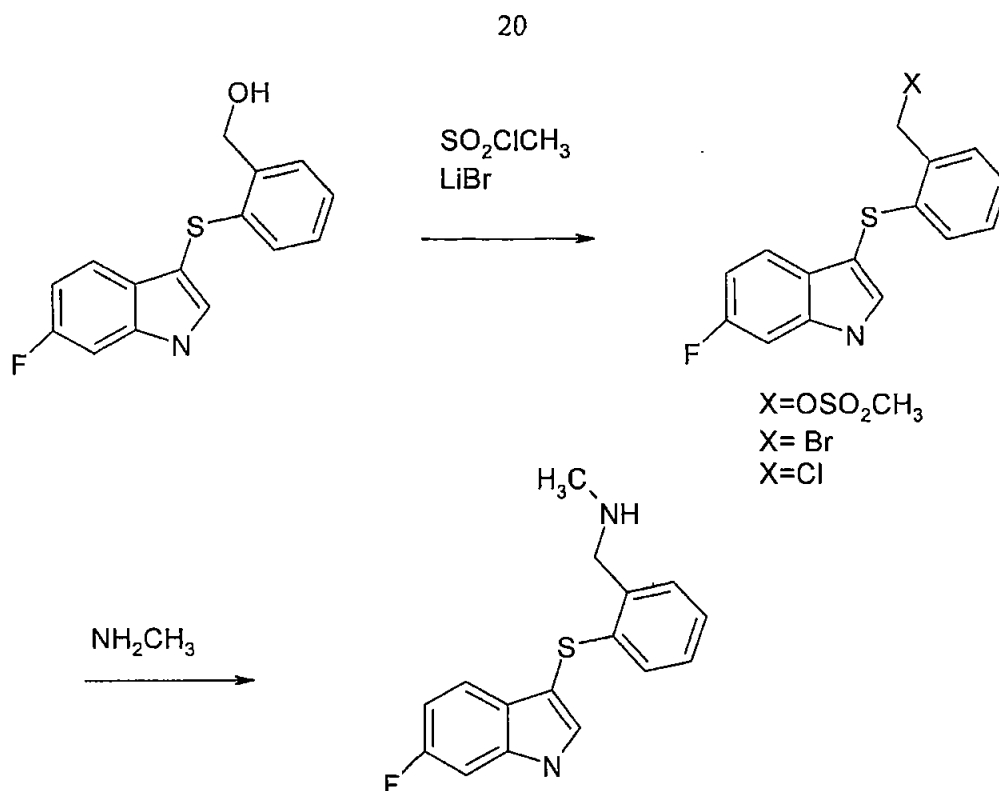
concentrated and co-evaporated with toluene. After inoculation with crystals and cooling, the product from step 2 is obtained as a precipitate.

Step 3



- 5 In step 3, the ester dissolved in THF (1 equivalent) is added LiBH_4 slowly at around 2.5 equivalents. After addition, the temperature is raised to around 40°C . Around 2.5 equivalents of methanol is then added slowly while maintaining the temperature below 55°C . After completion of the reaction (~2 hours), citric acid (around 2.5 equivalents) is added to remove excess LiBH_4 . The organic phase is collected,
- 10 concentrated and co-evaporated with iso-propanol. The mixture obtained is added slowly to water to allow precipitation, which precipitate is collected.

Step 4



In step 4, 1 equivalent of the benzyl alcohol dissolved in THF is added around 1.2 equivalent LiBr and around 1.5 equivalent NN-diisopropyl ethylamine (DIPEA). To this mixture, around 1.4 equivalent SO_2ClCH_3 dissolved in THF is added while

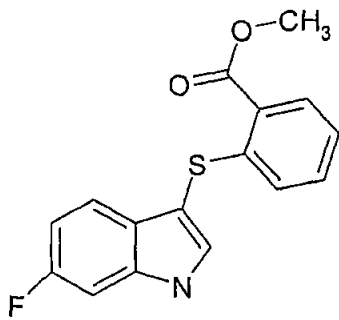
5 keeping the temperature below 50°C . The mixture is stirred for 15-20 hours to complete the reaction. To the mixture obtained, around 40 equivalents of NH_2CH_3 is added slowly, and the reaction is allowed to complete at around $40-45^\circ\text{C}$ for approximately 5 hours. At this step, an appropriate acid may be added to afford the corresponding acid addition salt. In particular, the addition of around 1.4 equivalent

10 L-(+) tartaric acid will effect the precipitation of [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+)-hydrogen tatrte salt.

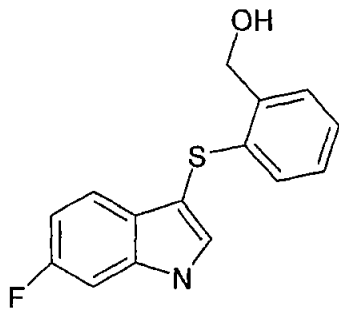
In one embodiment, the invention provides compounds which are useful in the manufacture of compounds of the present invention.

In on embodiment, the invention provides the compound 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzoic acid methyl ester, i.e.

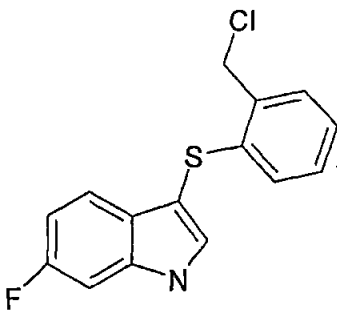
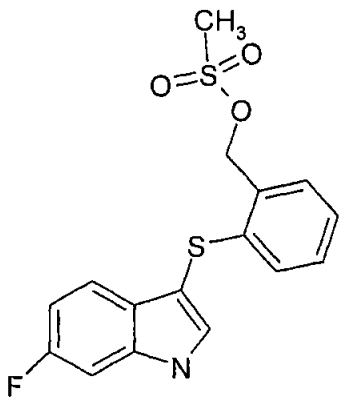
15



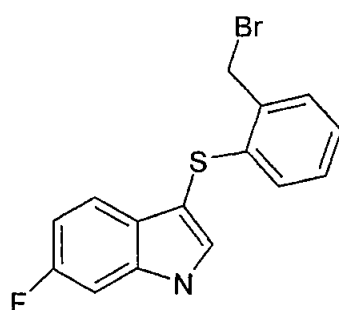
In one embodiment, the invention provides the compound [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-phenyl]-methanol, i.e.



5 In one embodiment, the invention provides the compounds methanesulfonic acid 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl ester, 3-(2-chloromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-1H-indole, and 3-(2-bromomethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-1H-indole, i.e.



; and



All references, including publications, patent applications, and patents, cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and to the same extent as
5 if each reference were individually and specifically indicated to be incorporated by reference and were set forth in its entirety herein (to the maximum extent permitted by law), regardless of any separately provided incorporation of particular documents made elsewhere herein.

The use of the terms "a" and "an" and "the" and similar referents in the
10 context of describing the invention are to be construed to cover both the singular and the plural, unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by context. For example, the phrases "the compound" or "the compound of the invention" are to be understood as referring to various compounds of the invention or particular described aspect, unless otherwise indicated.

15 Unless otherwise indicated, all exact values provided herein are representative of corresponding approximate values (e.g., all exact exemplary values provided with respect to a particular factor or measurement can be considered to also provide a corresponding approximate measurement, modified by "about," where appropriate).

The description herein of any aspect or aspect of the invention using terms
20 such as "comprising", "having," "including," or "containing" with reference to an element or elements is intended to provide support for a similar aspect or aspect of the invention that "consists of", "consists essentially of", or "substantially comprises" that particular element or elements, unless otherwise stated or clearly contradicted by context (e.g., a composition described herein as comprising a particular element
25 should be understood as also describing a composition consisting of that element, unless otherwise stated or clearly contradicted by context).

Examples

Analytical methods

¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500

- 5 instrument. Dimethyl sulfoxide (99.8%D) was used as solvent, and tetramethylsilane (TMS) was used as internal reference standard.

The melting points were measured using Differential Scanning Calorimetry (DSC).

- The equipment was a TA-Instruments DSC-Q1000 calibrated at 5°/min to give the melting point as onset value. About 2 mg of sample was heated 5°/min in a loosely
10 closed pan under nitrogen flow.

Thermo gravimetric analysis (TGA) used for estimation of solvent/water content of dried material was performed using a TA-instruments TGA-Q500. 1-10 mg sample was heated 10°/min in an open pan under nitrogen flow.

- X-Ray powder diffractograms were measured on a PANalytical X'Pert PRO X-Ray
15 Diffractometer using CuK_{α1} radiation. The samples were measured in reflection mode in the 2θ-range 5-40° using an X'celerator detector.

CHN content analysis (CHN) was measured on an Elementar Vario EL instrument from Elementar. About 4 mg of sample was used for the experiments.

- 20 Example 1 Serotonin and noradrenalin transport inhibition

Aliquots of test compound and rat cortical synaptosome preparation were pre-incubated for 10 min/37°C, and then added [³H]NE or [³H]5-HT (final concentration 10 nM). Non-specific uptake was determined in the presence of 10μM talsupram or citalopram and the total uptake was determined in the presence of buffer. Aliquots
25 were incubated for 15 minutes at 37 °C. After the incubation [³H]NE or [³H]5-HT taken up by synaptosomes was separated by filtration through Unifilter GF/C, presoaked in 0.1 % PEI for 30 minutes, using a Tomtec CellHarvester program. Filters were washed and counted in a Wallac MicroBeta counter.

- 30 The compounds of the present invention revealed to be potent inhibitors of both the serotonin reuptake and the noradrenalin reuptake with IC₅₀ values of 0.4 nM and 4.4 nM, respectively, determined using compound concentrations covering three decades.

Example 2 5-HT_{2A} antagonism

Compounds of the present invention were tested for affinities towards serotonin
5 receptors and was found to exhibit an antagonistic profile with high affinity at 5-HT_{2A}
receptors (K_i 14 nM). The affinity (K_i 14 nM) is calculated from $Y = 100 / (1 + 10^{(\alpha - \log IC_{50})})$ where Y denotes % binding and X denotes the concentration of compound. 5
concentration of compound (1, 10, 30, 100, 1000 nM) were used to calculate the IC₅₀
value. K_i was calculated from the Cheng Prusoff equation $K_i = (IC_{50} / (1 + ([L] / K_d)))$
10 Affinity was determined at MDL Pharmservices catalogue number 271650.

In a functional assay compounds of the present invention antagonises 5-HT_{2A}
evoked release of Ca²⁺ from intracellular stores and a schild analysis revealed
competitive antagonism with a pA₂ value of 6.88 corresponding to K_b of 130 nM.
The experiment was carried out as follows. 2 or 3 days before the experiment CHO
15 cells expressing approximately 250 fmol/mg 5-HT_{2A} receptors are plated at a density
sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. The cells are
dye loaded (Ca²⁺-kit from Molecular Devices) for 60 minutes at 37° C in a 5% CO₂
incubator at 95% humidity. Basal fluorescence was monitored in a fluorometric
imaging plate reader or FLIPR³⁸⁴ from Molecular Devices (Sunnyvale, CA) with an
20 excitation wavelength of 488 nm and an emission range of 500 to 560 nm. Lacer
intensity was set to a suitable level to obtain basal values of approximately 8000-
10000 fluorescence units. The variation in basal fluorescence should be less than
10%. EC₅₀ values are assessed using increasing concentrations of test compound
covering at least 3 decades. pA₂ values are assessed challenging full dose response
25 curves of 5-HT with four different concentrations of compound (150, 400 1500 and
4000 nM). K_b values were also assessed challenging 2 decades of concentrations of
test substances with EC₈₅ of 5-HT. Test substances are added to the cells 5 minutes
before the 5-HT. K_i values are calculated using Cheng-Prusoff equation. In both cases
a K_b of 130 nM was achieved.

Example 3 α_{1A} receptor antagonism

Compounds of the present invention were tested for affinities towards the α_{1A} receptor and was found to exhibit an antagonistic profile with high affinity, K_i 14 nM.

5 On the day of the experiments membranes (see below for description of membrane preparation) are thawed and homogenized in buffer using an ultra turrax and diluted to the desired concentration (5 μ g/well ~ 5 μ g/900 μ l, store on ice until use).

The experiment is initiated by mixing of 50 μ l test compound, 50 μ l [^{3} H]-
10 Prazosin and 900 μ l membranes, and the mixture is incubated for 20 minutes at 25 °C. Non-specific binding is determined in the presence of 10 μ M WB-4101 and the total binding is determined in the presence of buffer. After the incubation, bound ligand is separated from unbound by filtration through Unifilter GF/B, presoaked in 0.1 % PEI for 30 minutes, using a Tomtec Cell Harvester program (D4.2..4) 96 well. Filters are
15 washed 3 times with 1 ml ice-cold buffer, dried at 50 °C and 35 μ l scintillation liquid/well is added to the filters. Bound radioactivity is counted in a Wallac OY 1450 MicroBeta. The affinity (K_i 10 nM) is calculated from $Y = 100/(1 + 10^{(X - \log(C_{50}))})$ where Y denotes % binding and X denotes the concentration of compound. Concentrations of compound covering 2 decades were used to calculate the IC₅₀ value. K_i was
20 calculated from the Cheng Prusoff equation $K_i = (IC_{50}/(1 + ([L]/K_d)))$

In a functional assay compounds of the present invention antagonises adrenaline evoked release of Ca^{2+} from intracellular stores and a functional assay revealed that compounds were antagonists with a K_b of 64 nM.

These experiments were carried out essentially as described below.

25 All cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% BCS, 4 mM L-glutamine (or 2 mM in the case of COS-7), and 100 units/ml penicillin plus 100 μ g/ml streptomycin, at 37 °C, in 5% CO₂.

Twenty-four hours prior to assays, CHO cells expressing the human α_{1A} -
7 receptors were seeded into 384-well black wall microtiter plates coated with poly-
30 D-lysine. Culture medium was aspirated and cells were dye-loaded with 1.5 μ M Fluo-4 in assay buffer composed of Hank's Balanced Salt Solution (138 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.3 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, 0.4 mM MgSO₄, 0.3 mM KH₂PO₄, 0.3 mM

Na₂HPO₄, 5.6 mM glucose) plus 20 mM HEPES pH 7.4, 0.05% BSA and 2.5 mM probenidol (50 µl/well) for 1 hour in 5% CO₂ at 37 °C. After excess dye was discarded, cells were washed in assay buffer and layered with a final volume equal to 45 µl/well (or 30 µl/well for antagonist assay). In the case of antagonist evaluation, antagonist or vehicle was added at this point as a 15 µl aliquot in 4% DMSO-containing buffer at 4x the final concentration (final DMSO = 1%), followed by a 20 min incubation. Basal fluorescence was monitored in a fluorometric imaging plate reader or FLIPRTM from Molecular Devices (Sunnyvale, CA) with an excitation wavelength of 488 nm and an emission range of 500 to 560 nm. Laser excitation energy was adjusted so that basal fluorescence readings were approximately 8,000 relative fluorescent units (RFU). Cells were then stimulated at room temperature with agonists diluted in assay buffer (15 µl), and RFU were measured at 1.5 second intervals over a period of 2.5 min. Maximum change in fluorescence was calculated for each well. Concentration-response curves derived from the maximum change in fluorescence were analyzed by nonlinear regression (Hill equation). For antagonistic determinations, after 20 min of compound incubation (as above), fixed concentrations of standard agonist serotonin were added.

Membrane preparation

Cells were grown to 95% confluence, washed twice with buffer (50 mM Tris pH 7.7, 125 mM NaCl) and detached by scraping in a volume of 10 ml buffer/160 cm². The detached cells were centrifuged (7 min, 120 x g) and the pellet was re-suspended in 8 ml buffer and homogenized (Ultra Torax). Protein concentration was measured with BCATM (Pierce #23223+23224).

Example 4 Capsules comprising compound of the present invention

[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+) hydrogen tartrate was mixed with microcrystalline cellulose in a first step. In a second step magnesium stearate was mixed in. Capsules with four strengths were prepared – the active ingredient is stated as the free base.

Active ingredient	0.5 mg	1 mg	5 mg	10 mg
Hydrogen tatrte salt	7.62 g	15.24	76.2	152.4
Microcrystalline cellulose	2794.1 g	2776.56	2804.7	2748.3
Magnesium stearate	28.3 g	28.2	29.1	29.3
Weight of capsule content	283 mg	282	291	293

10.000 capsules were prepared from each batch.

Example 5 Impact on sleep architecture

- 5
- Rats were implanted with EEG and EMG electrodes to monitor the brain electrical activity and the muscle electrical activity, respectively. The electrodes were connected to a radio transmitter allowing a continuous collection of activity data from freely moving, undisturbed and home-caged animals. The EEG and EMG data were visually scored to determine the arousal states wake, SWS and REM sleep. A group of 10 rats
- 10
- were administered vehicle or the compound of the present invention corresponding to 0.4 mg/kg and 4 mg/kg of the free base. A William’s square cross over design was applied so that each animal receives each treatment once.

The table below shows the % of time spent in each arousal state during the second hour of recording, i.e. one to two hours post injection.

	Wake	SWS	REM
Vehicle	32.64	57.22	10.14
0.4 mg/kg	37.92	62.08	0.00
4.0 mg/kg	30.03	69.97	0.00

15

The table below shows the sleep latency in minutes, i.e. the time from injection of the compound until first consolidated sleeping episode.

	Vehicle	0.4 mg/kg	4.0 mg/kg
Minutes	40.11	26.43	20.62

Data in the above tables show that compounds of the present invention exert a REM sleep suppression, that there appears to be a dose dependent increase in the SWS sleep, and that the awakened state appears largely unaffected by the compounds of the present invention. Hence, the compounds of the present invention suppress the REM sleep as would be expected for compounds having NAT and SERT activity, however they do so without sleep disruptive effects that often accompany compounds with SERT and NAT activity. Moreover, there is a dose dependent decrease in the sleep latency, i.e. sleep commences faster after the administration of the compounds of the present invention.

These data strongly suggest that compounds of the present invention can be used in the treatment e.g. affective disorders without the accompanying adverse sleep effects experienced with compounds having SERT and/or NAT activity. The data shown here are all the more impressive as the compounds of the present invention have higher (~40 fold) K_i value for the rat 5-HT_{2A} receptor than for the human 5-HT_{2A} receptor; hence any 5-HT_{2A} mediated effect would be expected to be more pronounced in humans than in rats.

Example 6 Effect on blood pressure

The cardiovascular effects of compounds of the present invention were investigated in telemeterised Beagle dogs in the doses 0.25, 0.50 and 1.0mg/kg given by gavage. Amount of compound is calculated as the free base. Six dogs were used in the experiment, three males and three females.

The group mean systolic arterial blood pressure (ABP) was decreased in all drug-dosed groups - see table below.

	Systolic arterial blood pressure (Change from baseline (mean±SD))
Treatment	(10-380 min)
Vehicle	2.38±4.49
0.25mg/kg	-4.26±5.98*
0.50mg/kg	-9.77±5.39*
1.00mg/kg	-6.30±6.63*

*p<0.05 (both gender) compared to the vehicle group.

The group mean systolic left ventricular pressure was similarly reduced in all drug
5 treated groups - see table below. A gender effect was seen for this parameter.

	Systolic left ventricular pressure (Change from baseline (mean±SD))
Treatment	Post-dose period I (10-380 min)
Vehicle	1.65±3.96
0.25mg/kg	-3.82±3.42 [♂]
0.50mg/kg	-11.13±4.05 ^{♂♀}
1.00mg/kg	-3.08±5.37 ^{♂,♀}

[♂]p<0.05 (males) compared to the vehicle group.

[♀]p<0.05 (females) compared to the vehicle group.

These data show that compounds of the present invention are not associated with
10 increases in the blood pressure, which are normally associated with compounds
having an inhibitory effect on the noradrenalin reuptake. Hence, the compounds of the
present invention are useful for the treatment of affective disorders, such as e.g.
depression without or with only reduced cardiovascular side effects, such as increased
blood pressure.

15

Example 7 Preparation of the alpha form of the L-(+) hydrogen tartrate salt

[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine L-(+)-hydrogen tartrate
(75g) was suspended in a mixture of methanol (225mL) and tetrahydrofuran (375mL)
and heated for 24 hours at 50 °C. The mixture was cooled down to room temperature.

20 The product was filtered off and washed with tetrahydrofuran (60 mL) and dried at 50
°C until constant weight. NMR complies with structure.

Example 8 Preparation of the alpha form of the L(+) hydrogen tartrate salt

[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine, L-(+)-hydrogen tartrate (4g) was dissolved in water at reflux and treated with active carbon. The solution was filtered through celite, crystallised and the crystallised product filtered off. The damp
5 product was suspended in ethanol (100mL), heated to 50°C and seeded with a few crystals of α -form. The suspension was stirred overnight at 50°C. The suspension was cooled in an ice bath for an hour. The product was filtered off and dried in an vacuum oven at 40°C. NMR complies with structure.

Elemental analysis: 54.85%C, 6.35%N, 4.92%H (Theory for 1:1 salt: 55.04%C,
10 6.42%N, 4.85%H).

Example 9 Characterisation of the alpha form of the L(+) hydrogen tartrate salt

The alpha form of the L(+) hydrogen tartrate salt as prepared in example 7 or 8, is crystalline (XRPD) - see Figure 1. The alpha form has a melting point of ~193°C. It
15 absorbs <0.1% of water when exposed to high relative humidity and has a solubility of about 1.5 mg/ml in water, pH being 3.7 in the saturated solution.

Example 10 Preparation of the beta form of the L(+) hydrogen tartrate salt of

[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl]-methyl-amine (108,5g) was dissolved in
20 methanol (1,7L) by warming on a hot water bath. L-(+)-tartaric acid (56,9g) was added, and the mixture stirred overnight at ambient temperature. The suspension was cooled on an ice bath for two hours. The solid was collected by filtration and washed with cold methanol. The product was dried in vacuum at 60°C. NMR complies with structure. Elemental analysis: 54.99%C, 6.25%N, 4.91%H (Theory for 1:1 salt:
25 55.04%C, 6.42%N, 4.85%H).

Example 11 Characterisation of the beta form of the L(+) hydrogen tartrate salt

The beta form of the L(+) hydrogen tartrate salt, as prepared in example 10, is crystalline (XRPD) - see Figure 2. The beta form has a melting point of ~189°C. It
30 absorbs about 0.6% of water when exposed to high relative humidity and has a solubility of about 2.0 mg/ml in water, pH being 3.7 in the saturated solution.

Example 12 Antimanic effects – sensitised amphetamine response in mice

In all experiments, animals were maintained on a 12:12 light-dark cycle with lights on at 06:00 h. Food and water was available *ad libitum*. Animals were taken to the experimental laboratory in the afternoon the day before the experiment was

5 conducted. All drug doses are listed as mg salt pr. kg. Blood-samples were collected within 30 minutes after the testing was finalised.

Repeated intermittent administration of amphetamine causes development of a sensitised response to a subsequent amphetamine challenge. This phenomenon has been proposed to model the chronic and progressive nature of bipolar disorder.

10 Animals: Male NMRI mice weighing 19-21g were supplied from Harlan, the Nederland's. The animals were housed 4 pr. cage in makrolon cages (20 x 35 cm) with two plastic houses and nesting material for enrichment. The animals had 5 days adaptation to the animal-facility prior to the initiation the experiment.

Equipment: Makrolon cages (20 x 35 cm) placed in quadrates equipped with 5 x 8 infrared light sources and photocells spaced by 4 cm were used to record the locomotor activity of the animals. The light beams cross the cage 1,8 cm above the bottom of the cage. Recording of a motility count required interruption of adjacent light beams, thus avoiding counts induced by stationary movements of the mice.

Experimental set-up: The animals were pre-treated with either amphetamine sulphate 2,50 mg/kg (10 ml/kg s.c.) or vehicle for 5 consecutive days. After 11 +/- 1 days withdrawal period the animals were injected with test-drug or vehicle injection. Lithium chloride was dissolved in distilled water and injected s.c. (6 ml/kg) in dose of 40 mg/kg (0,94 mEq/kg), 30 minutes before testing. Test compound ([2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+)-hydrogen tatrte) was dissolved in 10 % hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and injected s.c. in doses of 0,08 and 0,4 mg/kg 60 minutes before testing. Owing to Test compound's lower affinity to rodent 5HT_{2A} receptor with respect to the human receptor, the tested doses of Test compound was combined with a dose of MDL 100907 ([R-(+)-a- (2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidinem ethanol]) that achieves full occupancy of this receptor. 30 minutes before testing the animals were placed in the activity boxes for habituation. After the habituation period the mice were injected with a low dose amphetamine challenge (1,25 mg/kg or saline, 10 ml/kg) and the locomotor activity

were measured for 60 minutes. The mice were dosed after the average weight of 16 animals.

Pre-treatment with amphetamine (2,50 mg/kg, s.c. 5 days) resulted in a sensitised response (increased locomotor activity) to an acute low dose amphetamine challenge (1,25 mg/kg, s.c) (**P<0,001). Lithium (0,94 mEq/kg) and MDL 100907 (0,3 mg/kg) significantly decreased the induced locomotor activity (* P>0,05). Test compound 0,08 mg/kg and 0,4 mg/kg alone had no effect on the induced locomotor activity. The tested doses of Test compound, MDL 100907 and Lithium had no significant effect on baseline activity. However, combination of Test compound (0,08 mg/kg and 0,4 mg/kg) with MDL 100907 (0,3 mg/kg) resulted in significantly lowered baseline activity in saline pre-treated animals (**P<0,001) – see Figure 3

Example 13 Antimanic effect – Amphetamine and chlordiazapoxide induced locomotor activity in rats

Increased locomotor activity induced by an appropriate combination of amphetamine and chlordiazeponide is a proposed animal model of mania. The induced locomotor activity can be reversed by Lithium.

In all experiments, animals were maintained on a 12:12 light-dark cycle with lights on at 06:00 h. Food and water was available *ad libitum*. Animals were taken to the experimental laboratory in the afternoon the day before the experiment was conducted. All drug doses are listed as mg salt pr. kg. Blood-samples were collected within 30 minutes after the testing was finalised.

Animals: Male Wistar rats weighing 160-175g were supplied from Harlan, the Netherlands. The animals were housed 4 pr. cage in makrolon cages (20 x 35 cm) with one plastic house for enrichment. The rats had 5 days adaptation to the animal facility prior to the initiation of the experiment.

Equipment: Makrolon cages (20 x 35 cm) placed in a U-frame equipped longitudinally with 4 infrared light sources and photocells were used to record the locomotor activity of the animals. The light beams cross the cage 4 cm above the bottom of the cage. Recording of a motility count required interruption of adjacent light beams, thus avoiding counts induced by stationary movements of the rat. A thin layer of standard bedding material covered the bottom of the cage.

Experimental set-up: Lithium Chloride was dissolved in distilled water and injected s.c. (6 ml/kg) in dose of 0,94 mEq/kg (40 mg/kg), 210 minutes before testing. Test compound (see Example 12) was dissolved in 10 % hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and injected s.c. in dose of 0,4 mg/kg alone or combined with 0,3 mg/kg MDL 100907 60 minutes before testing. Amphetamine sulphate (1,2 mg/kg) was dissolved in 0,9 % NaCl and injected s.c. (1 ml/kg) 35 minutes before the test. Chlordiazepoxide (10,0 mg/kg) was dissolved in 10 % hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and injected s.c. (5 ml/kg) immediately after the amphetamine injection. 35 minutes after the amphetamine and chlordiazepoxide injections the animals were placed individually in test-boxes and the activity was measured for 120 minutes.

Treatment with amphetamine (1,2 mg/kg) and chlordiazepoxide (10,0 mg/kg) resulted in an increased locomotor activity significantly larger than animals treated with vehicle ($***P<0,001$). Lithium (0,94 mEq/kg) and MDL 100907 (0,3 mg/kg) significantly reversed the induced locomotor activity ($***P<0,001$). Test compound 0,4 mg/kg showed a tendency to increase the locomotor activity induced activity, but not significantly. However, combination of Test compound (0,4 mg/kg) with MDL 100907 (0,3 mg/kg) resulted in a significant attenuation of the induced locomotor activity. The tested doses of Lithium, MDL 100907 and Test compound had no effect on baseline activity – see Figure 4.

Example 14 Anxiolytic effects

In all experiments, animals were maintained on a 12:12 light-dark cycle with lights on at 0600 h. Food and water were available *ad libitum*

Mouse Marble Burying

For rodents, burying functions as a defensive behavior, used to lessen the intensity of a threat or the animal's vulnerability to it. Researchers have investigated defensive burying behaviour using a variety of threatening objects such as electrified prods and unpleasant tasting foods and liquids. Benign objects such as marbles and food pellets also elicit burying behaviour. Mice probably bury harmless objects because they are novel, and are therefore perceived as threatening. Acute administration of both anxiolytic and antidepressant drugs reduce the number of marbles buried in this paradigm.

Male BALB/cByJ mice (22-28 g) were housed 5/cage. Two experiments were performed. Mice received vehicle or 0.625, 1.25, or 5 mg/kg (s.c.) Test compound (see example 12). 30 minutes after injection, animals were placed individually in cages containing 20 marbles (2 rows of 10) on top of 1.5 inches of Aspen bedding.

5 After a 30-minute test period, mice were returned to their home cages, and the number of visible marbles (less than 2/3 covered with bedding) were counted and subtracted from 20 to give number of marbles buried.

The numbers of marbles buried was significantly and equivalently reduced by pretreatment with all three doses of Test compound (N=9-11/group) – see Figure 5.

10

Stress-induced hyperthermia

The stress-induced hyperthermia (SIH) test is based upon the principle that, like other mammals, mice have a natural hyperthermic response to stress. In this paradigm, the stressor is having the rectal temperature taken. This physiological response is

15 considered to reflect the anxiety level of the animal, and is attenuated by pretreatment with anxiolytic drugs such as benzodiazepines.

Male C57Bl/6 mice (18-21 g) were housed 5/cage until 1 day before the experiment, at which time they were brought to the testing room and singly-housed. Testing was conducted over a two-day period from 9-12am. Mice received vehicle, chlordiazepoxide (10mg/kg), or 0.02, 0.08, or 0.32 mg/kg Test compound (s.c.). One
20 hour later, core temperature was measured with a rectal probe (T1) and each animal was returned to its cage. Ten minutes later, a second reading was obtained (T2). The difference between the two readings (T2 – T1) was calculated as the measure of stress-induced hyperthermia.

25 The increase in core temperature between the first and second measurements, i.e. stress-induced hyperthermia (SIH), was significantly reduced by pretreatment with CDP ($p < .01$), and in a dose-dependent manner following treatment with Test compound – see Figure 6.

Example 13 – Crystalline salts of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine

5 Dissolving 5 grams of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine in 100 ml EtOH produced a 0.175 M stock-solution in EtOH from which aliquots of 2.0 ml (100 mg of base) was used.

Dissolving 5 grams of [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine in 125 ml THF produced a 0.140 M stock-solution in THF from which aliquots of 2.5 ml (100 mg of base) was used.

10 The given aliquots were placed in test tubes and while stirred, 1.00 equivalent amount of acid was added. If the acid was a liquid it was added neat otherwise it was dissolved in the given solvent prior to addition. After mixing and precipitation stirring was continued overnight and the precipitate collected by filtration. The precipitate was dried overnight at room temperature without vacuum.

15 The table below summarizes characteristics of the individual salts.

53

Acid (Base:Acid)	MW (g/mol)	%C %H %N (Found)				%C %H %N (Theory)				TGA %weight loss (-> Temp)	DSC (T _{onset} /T _{peak}) °C	Solvent	XRPD crystal form and comments
L(+)-tartarate 1:1	150.1	55.09	6.41	4.89		55.04	6.42	4.85		<0.1 (150C)	194.3/194.4	EtOH	α
L(+)-tartarate 1:1	150.1	54.99	6.25	4.91		55.04	6.42	4.85		<0.1 (150C)	189.8/190.1	MeOH	β
Acetic Acid 1:1 salt	60.1	62.40	8.06	5.63		62.40	8.09	5.53		17 (160C)	178.3/178.9	EtOH	α
Acetic Acid 1:1 salt	60.1	62.08	7.74	5.75		62.40	8.09	5.53		18.8 (156C)	No melting peak	THF	β
Propionic acid 1:1 salt	74.1	63.24	7.74	5.94		63.31	7.77	5.87		20 (145C)	177.9/179.4	EtOH	α
2,2-dimethyl propionic acid 1:1 salt	102.1	64.96	6.38	7.00		64.92	7.21	6.49		21.0 (117C)	101.5/115.4	THF	Crystalline, mixture/solvate
2-Hydroxyisobutyric acid 1:1	104.1	61.48	7.12	6.01		61.52	7.18	5.94		<0.1 (121C)	173.2/173.9	EtOH	α
Adipic acid, 1,6-hexanedioic acid 2:1	146.14	63.06	7.54	5.83		63.48	7.80	5.61		2.6 (175C)	210.4/210.5	EtOH	α + β
Adipic acid, 1,6-hexanedioic acid 2:1	146.14	63.26	7.67	5.73		63.48	7.80	5.61		0.2 (165C)	208.2/208.8	EtOH	β
Fumaric acid 2:1	116.07	62.58	8.11	5.02		62.77	8.14	4.98		<0.1 (152C)	192.5/194.2	EtOH	α + β
Fumaric acid 2:1	116.07	62.70	8.07	5.05		62.77	8.14	5.61		<0.1 (149C)	180.8/181.6	EtOH	α
Fumaric acid (mixture)	116.07	62.73	7.05	5.76		59.69	6.96	4.76		10.5 (153C)	189.2/191.3	THF	Crystalline, mixture/solvate
Glutaric acid, 1,5-pentanedioic acid 2:1	132.12	62.91	7.80	5.56		63.05	7.95	5.43		<0.1 (134C)	160.7/161.1	EtOH	α
Maleic acid 2:1	116.1	62.56	8.05	5.09		62.77	8.13	5.98		<0.1 (137C)	163.2/165.0	EtOH	α
Maleic acid (mixture)	116.1	59.03	5.95	5.44						9.8 (100C)	163.0/164.3	THF	Crystalline, mixture/solvate
Malonic acid 2:1	104.0	61.78	8.19	5.14		62.11	8.28	5.06		18.9 (214C)	207.8/207.9	EtOH	α
Oxalic acid 2:1	90.0	60.81	8.23	4.95		61.62	8.45	4.87		0.2 (158C)	207.9/207.9	EtOH	α

54

Acid (Base:Acid)	MW (g/mol)	%C %H %N (Found)		%C %H %N (Theory)		TGA %weight loss (-> Temp)	DSC (T _{onset} /T _{peak}) °C	Solvent	XRPD crystal form and comments
Oxalic acid (mixture)	90,0	58.82	6.82	5.35		8.0 (150C)	185.8/186.3	THF	Partly Crystalline, mixture/solvate
2-Oxoglutaric acid 2:1	146,09	61.37	7.59	5.17	7.79	10.0 (164C)	148.0/153.6	EtOH	α
Sebacic acid, 1,8-octanedioic acid 2:1	202,2	65.02	7.20	6.21	7.23	<0.1 (147C)	153.8/154.6	EtOH	α
Sebacic acid, 1,8-octanedioic acid 2:1	202,2	65.02	7.14	6.31	7.23	<0.1 (137C)	152.9/154.4	EtOH	β
Sebacic acid, 1,8-octanedioic acid (mixture)	202,2	62.73	5.13	6.91		3.1 (108C)	85.5/91.6	THF	Partly Crystalline; mixture/solvate
Succinic acid, 1,4-butanedioic acid, 2:1	118,1	62.48	8.09	5.29	8.11	<0.1 (137C)	180.8/181.3	EtOH	α
Succinic acid, 1,4-butanedioic acid, 2:1	118,1	62.49	8.05	5.36	8.11	<0.1 (152C)	195.7/196.6	EtOH	β
Succinic acid, 1,4-butanedioic acid, (mixture)	118,1	60.78	6.93	5.59		3.8 (115C)	168.1/170.6	THF	Crystalline; mixture/solvate
L-malic acid, L-2-hydroxy butanedioic acid 2:1	134,1	60.14	7.58	5.24	7.93	<0.1 (145C)	155.8/158.9	EtOH	α and β
L-malic acid, L-2-hydroxy butanedioic acid 2:1	134,1	61.02	7.87	5.23	7.93	<0.1 (150C)	167.8/168.4	EtOH	α
L-malic acid, L-2-hydroxy butanedioic acid (mixture)	134,1	59.16	6.53	5.52		2.2 (135C)	151.2/154.7	THF	Crystalline; mixture/solvate
M-tartaric acid, meso-2,3- dihydroxy butanedioic acid hydrate 2:1	150.1	59.63	7.67	5.13	7.75	<0.1 (175C)	209.2/209.8	EtOH	α

SS.

Acid (Base:Acid)	MW (g/mol)	%C %H %N (Found)			%C %H %N (Theory)			TGA %weight loss (-> Temp)	DSC (T _{onset} /T _{peak}) °C	Solvent	XRPD crystal form and comments
M-tartaric acid, meso-2,3- dihydroxy butanedioic acid hydrate (mixture)	150.1	60.04	6.73	5.76				9.6 (164C)	202.2/205.5	THF	Crystalline, mixture/solvate
Glutaminic acid hydrate 1:1	165.15	42.26	9.43	6.13	55.86	9.31	5.80	<0.1 (142C)	185.9/189.6	THF	Crystalline, mixture/solvate
Hydrogen chloride 1:1	36.45	59.37	8.36	5.25	59.52	8.68	5.00	<0.1 (155C)	221.9/222.5	THF	α
Hydrobromic acid 1:1	80.90	52.43	7.52	4.56	52.32	7.63	4.39	<0.1 (161C)	205.0/205.2	THF	α
Phosphoric acid (mixture)	98.0	53.88	7.80	5.09	49.99	7.29	4.72	1.0 (134C)	209.4/210.3	EtOH	Partly crystalline

X-ray powder diffractograms (XRPD) for the various salts are depicted in Figures 7-45. The table below summarises the major peaks in the individual diffractograms.

XRPD were measured on a PANalytical X'Pert PRO X-Ray

- 5 Diffractometer using $\text{CuK}_{\alpha 1}$ radiation. The samples were measured in reflection mode in the 2θ -range $5\text{-}40^\circ$ using an X'celerator detector.

Selected X-ray peak positions ($^\circ 2\theta$), 2:1 means 2 bases to 1 acid. All values $\pm 0.1^\circ$

Salt	1	2	3	4
L(+) hydrogen tartrate α	9.66	14.53	18.14	30.48
L(+) hydrogen tartrate β	5.91	10.05	20.43	36.04
Acetate 1:1 α	8.96	13.73	21.10	27.08
Acetate 1:1 β	6.81	11.19	20.46	21.82
Propionate 1:1 α	9.38	10.83	27.78	34.79
Hydroxyisobutyric acid 1:1 α	5.91	20.19	26.57	37.07
Adipinic acid salt 2:1 α	8.83	11.04	30.16	31.66
Adipinic acid salt 2:1 β	13.51	20.60	24.66	29.18
Adipinic acid salt 2:1 γ	9.62	11.53	19.84	29.71
Fumarate 2:1 α	8.15	18.95	20.06	36.35
Fumarate 2:1 β	11.80	18.39	21.18	25.83
Fumarate 2:1 γ	14.95	20.63	20.86	31.15
Fumarate mixture/solvate	7.29	14.90	17.69	29.78
Maleate 2:1 α	9.02	18.05	19.83	22.53
Maleate mixture/solvate	7.28	10.30	20.68	29.35
Malonate 2:1 α	6.18	9.35	16.17	28.27
Malate 2:1 α	5.98	8.05	18.82	28.37
Malate 2:1 β	10.64	15.40	20.71	25.10
Malate 2:1 γ	5.69	17.12	17.98	28.71
Malate mixture/solvate	7.70	9.87	19.78	24.81
Glutarate 2:1 α	6.39	13.93	19.86	32.27
Oxalate 2:1 α	13.43	16.51	25.40	29.28
Oxalate 2:1 β	6.39	17.61	19.21	32.28
Oxalate mixture/solvate	6.98	7.72	18.00	27.44
Sebacic acid salt 2:1 α	9.60	14.80	19.82	22.90
Sebacic acid salt 2:1 β	9.37	14.94	18.84	31.13
Sebacic acid salt 2:1 γ	8.99	13.51	18.65	27.18
Sebacic acid salt mixture/solvate	7.24	8.02	14.50	21.76
Succinate 2:1 α	9.37	15.77	20.85	31.13
Succinate 2:1 β	9.60	16.29	19.82	32.03
Succinate 2:1 γ	8.17	19.00	24.05	26.98
Succinate mixture/solvate	7.28	11.23	16.92	26.61
Hydrochloride 1:1 α	14.04	16.94	24.37	29.64
Hydrobromide 1:1 α	5.92	8.28	20.93	29.91
M-tartrate 2:1 α	6.21	18.66	20.33	24.20
M-tartrate mixture/solvate	10.03	16.22	23.26	27.10
2-Oxoglutarate 2:1 α	6.37	13.93	17.30	30.42
Phosphate mixture/solvate	5.88	7.62	17.99	25.67
2,2 Dimethyl propionic acid salt, mixture/solvate	6.25	16.11	21.29	29.34
Glutaminic acid salt mixture/solvate	13.61	21.29	25.78	32.79

Claims

1. [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine and pharmaceutically acceptable salts thereof, provided it is not the free base in a non-crystalline form.
- 5 2. The compound according to claim 1 which is crystalline.
3. The compound according to claim 2 which is [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ylsulfanyl)benzyl]methyl amine L-(+)-hydrogen ttrate salt.
4. The compound according to claim 3 with an X-ray diffraction pattern as shown in figure 1.
- 10 5. The compound according to claim 3 with an X-ray diffraction pattern as shown in figure 2.
6. The use of a compound according to any of claims 1-5 in therapy.
7. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-5 together with pharmaceutically acceptable carriers or excipients.
- 15 8. A method for increasing the level of serotonin and/or noradrenalin in the brain of a subject, the method comprising the administration of an effective amount of a compound according to any of claims 1-5 to a subject in need thereof.
9. A method for the treatment of a disease selected from affective disorders, depressive disorder, anxiety disorders, major depressive disorder, postnatal depression, melancholia, dysthymia, depression associated with bipolar disorder, 20 Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's, general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia, agoraphobia, ADHD, stress urinary incontinence, burn-out/stress; pain; chronic pain, fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall 25 pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain, the method comprising the administration of an

effective amount of a compound according to any of claims 1-5 to a patient in need thereof.

10. The method according to claim 10, wherein said patient suffers from or experiences inadequate sleep quality.
- 5 11. The method according to claim 10, wherein said patient suffers from or is in the risk of suffering from hypertension.
12. The use of a compound according to any of claims 1-5 for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease selected from affective disorders, depressive disorder, anxiety disorders, major depressive disorder, postnatal
10 depression, melancholia, dysthymia, depression associated with bipolar disorder, Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's, general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia, agoraphobia, ADHD, stress urinary incontinence, burn-out/stress;
15 pain; chronic pain, fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain.
13. The use according to claim 12, wherein said medicament is intended for the treatment of patients suffering from or experiencing inadequate sleep quality.
- 20 14. The use according to claim 12, wherein said medicament is intended for the treatment of patients suffering or in the risk of suffering from hypertension.
15. A compound according to any of claims 1-5 for use in the treatment of a patient suffering from a disease selected from affective disorders, depressive disorder, anxiety disorders, major depressive disorder, postnatal depression, melancholia,
25 dysthymia, depression associated with bipolar disorder, Alzheimer's, psychosis, Huntington's Disease, multiple sclerosis or Parkinson's, general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia,

agoraphobia, ADHD, stress urinary incontinence, burn-out/stress; pain; chronic pain, fibromyalgia, tension-type headache, neuropathic pain, overall pain, low back pain, shoulder pain, pain while awake, pain during daily activities, osteoarthritis and cancer pain.

- 5 16. A compound according to claim 15, wherein said patient is suffering from or experiencing inadequate sleep quality.
17. A compound according to claim 15, wherein said patient is suffering or in the risk of suffering from hypertension.
18. A compound selected from
- 10 2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzoic acid methyl ester;
[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-phenyl]-methanol;
Methanesulfonic acid 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ylsulfanyl)-benzyl ester;
3-(2-chloromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-1H-indole; and
3-(2-bromomethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-1H-indole

1/44

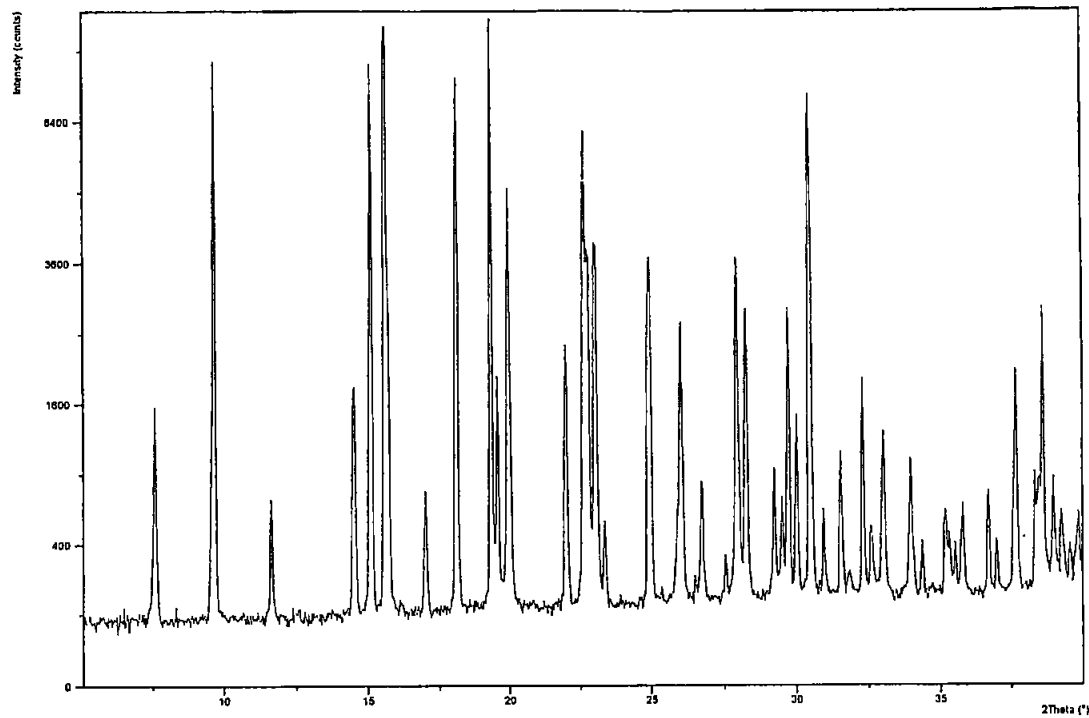


Fig. 1

2/44

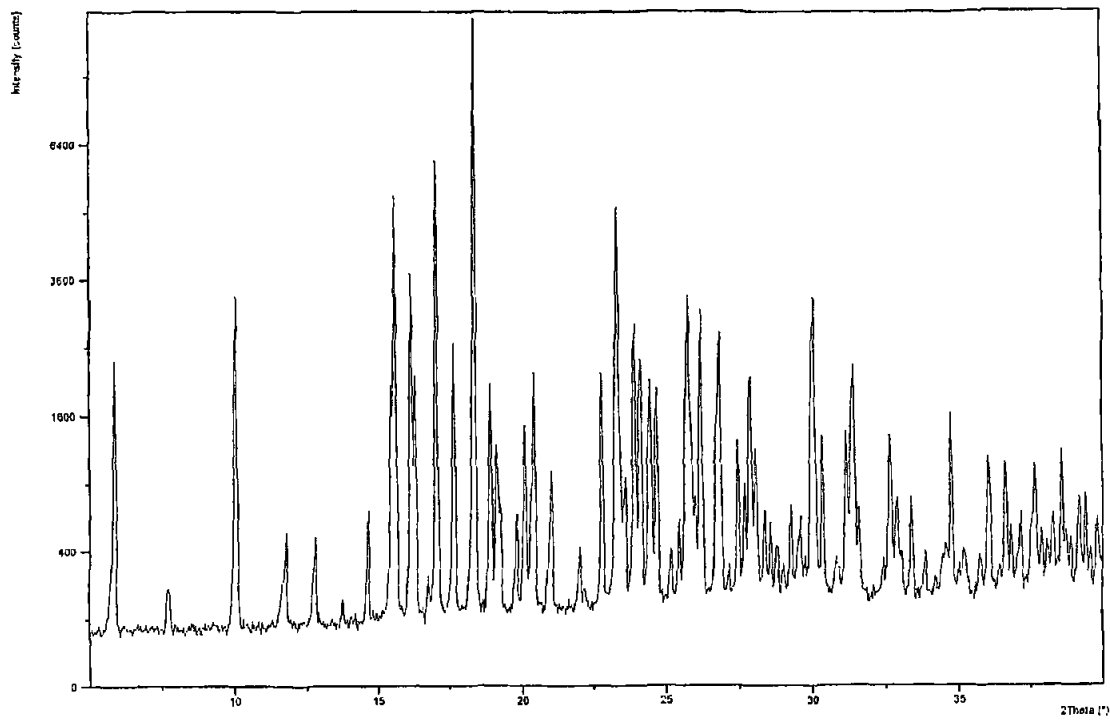


Fig. 2

62

3/44

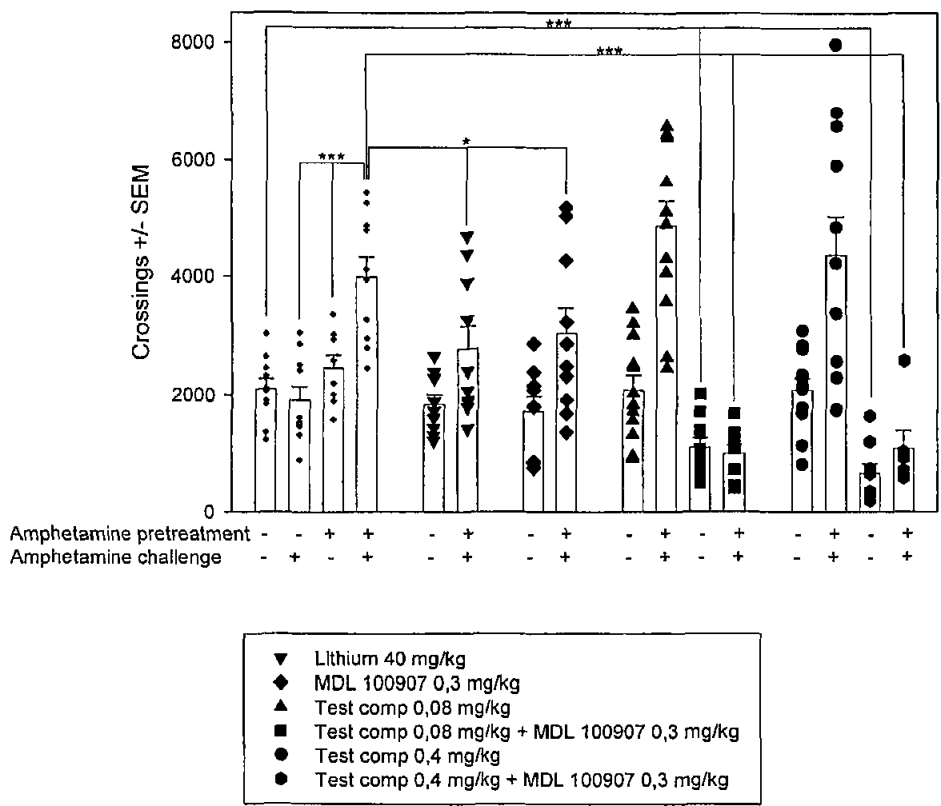


Fig. 3

4/44

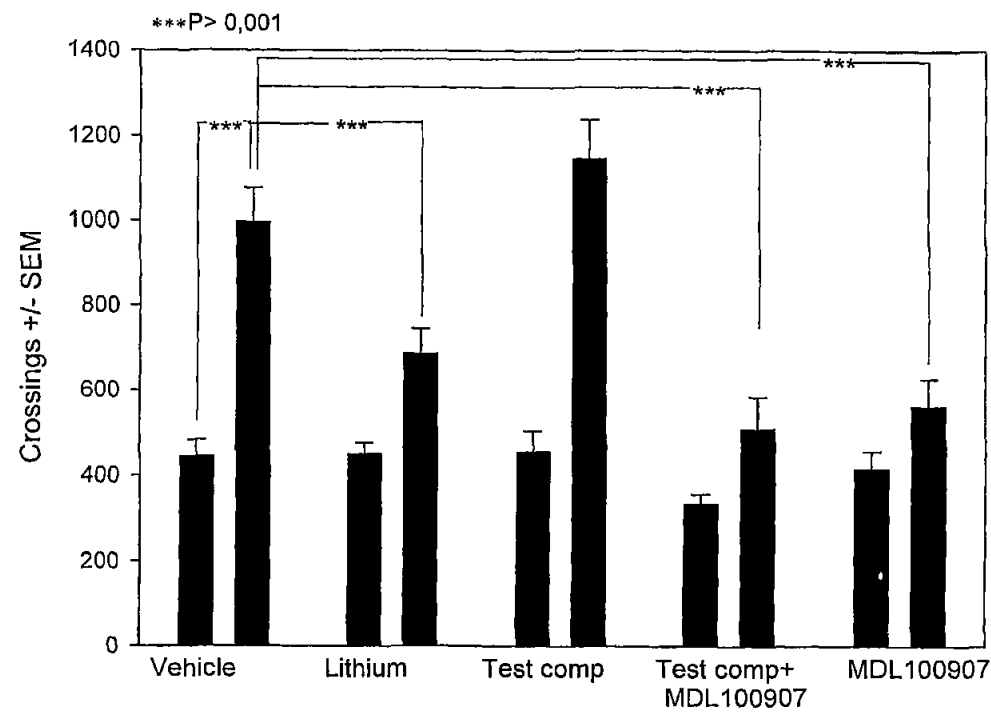


Fig. 4

5/44

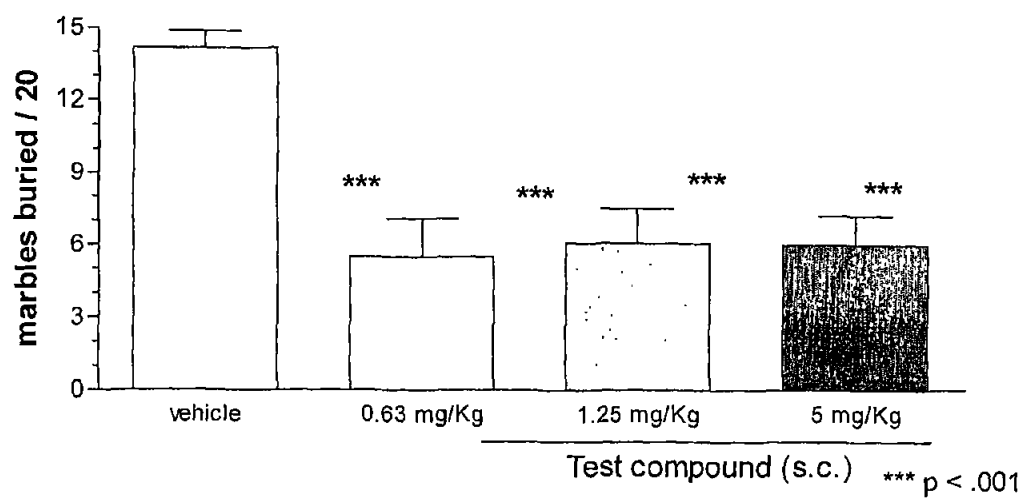


Fig. 5

65.

6/44

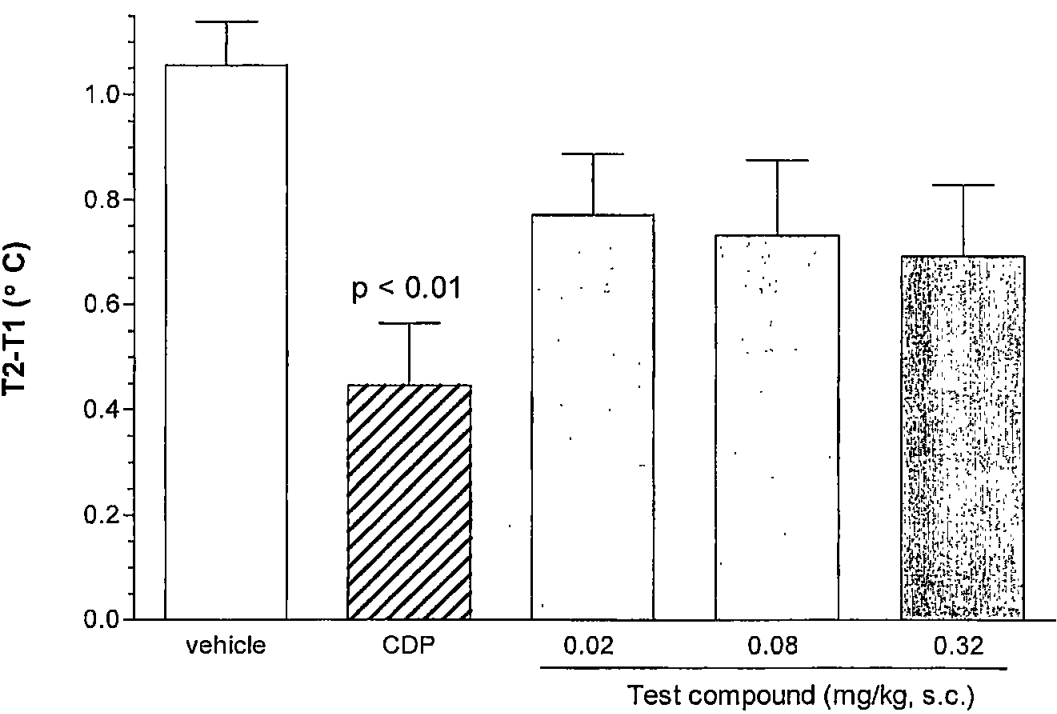
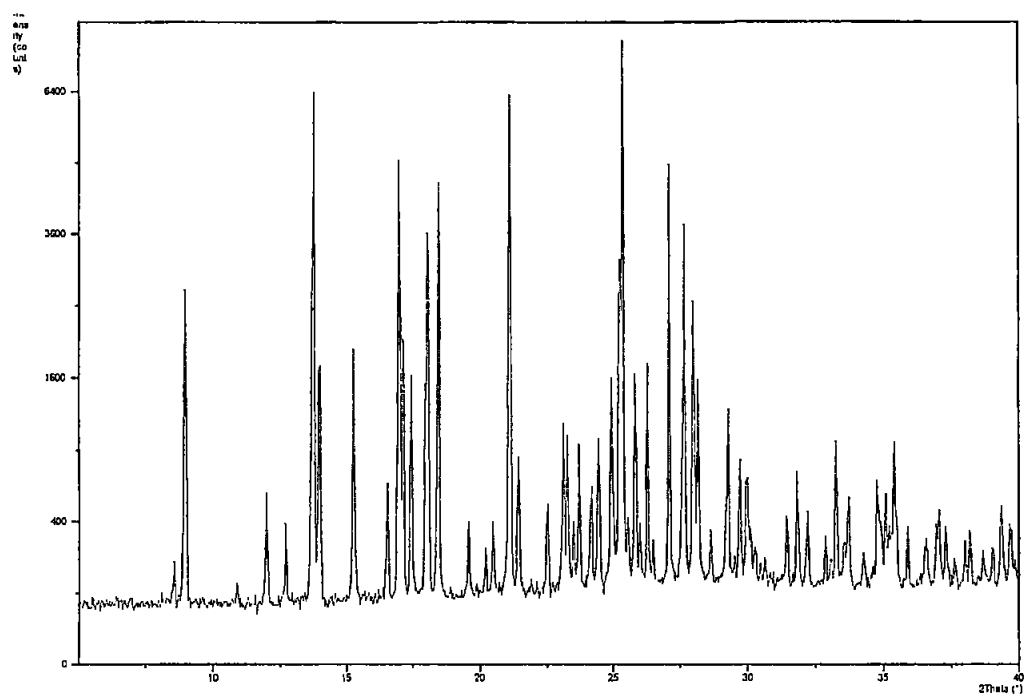


Fig. 6

7/44

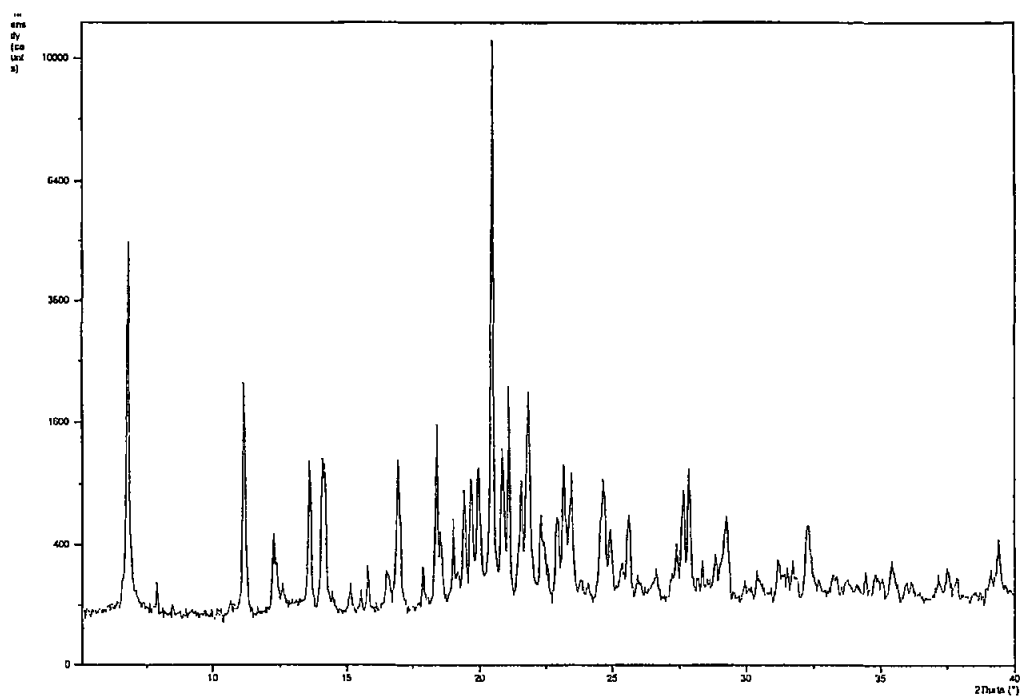


Acetic acid 1:1 α -form

Fig. 7

67

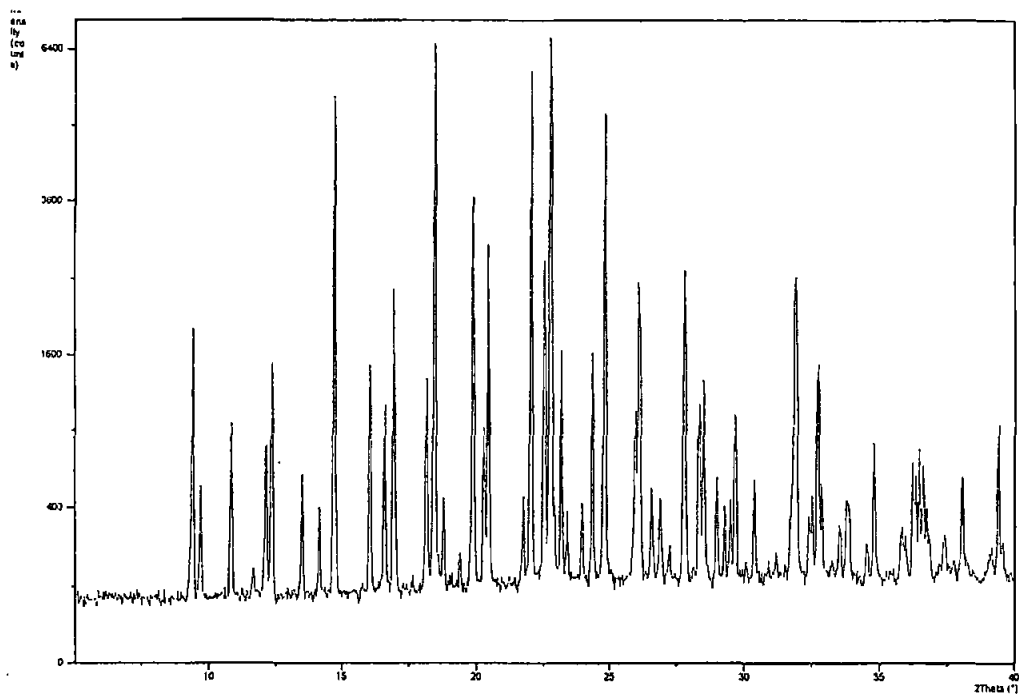
8/44



Acetic acid 1:1 β -form

Fig. 8

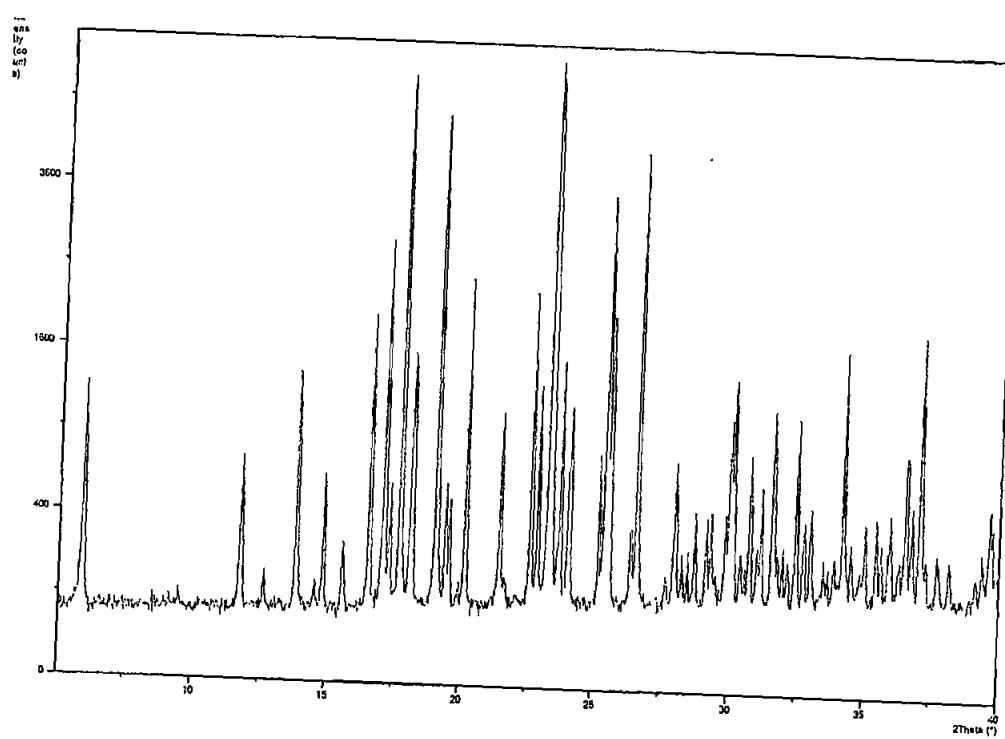
9/44



Propionic acid 1:1

Fig. 9

10/44



2-hydroxy isobutyric acid 1:1

Fig. 10

11/44

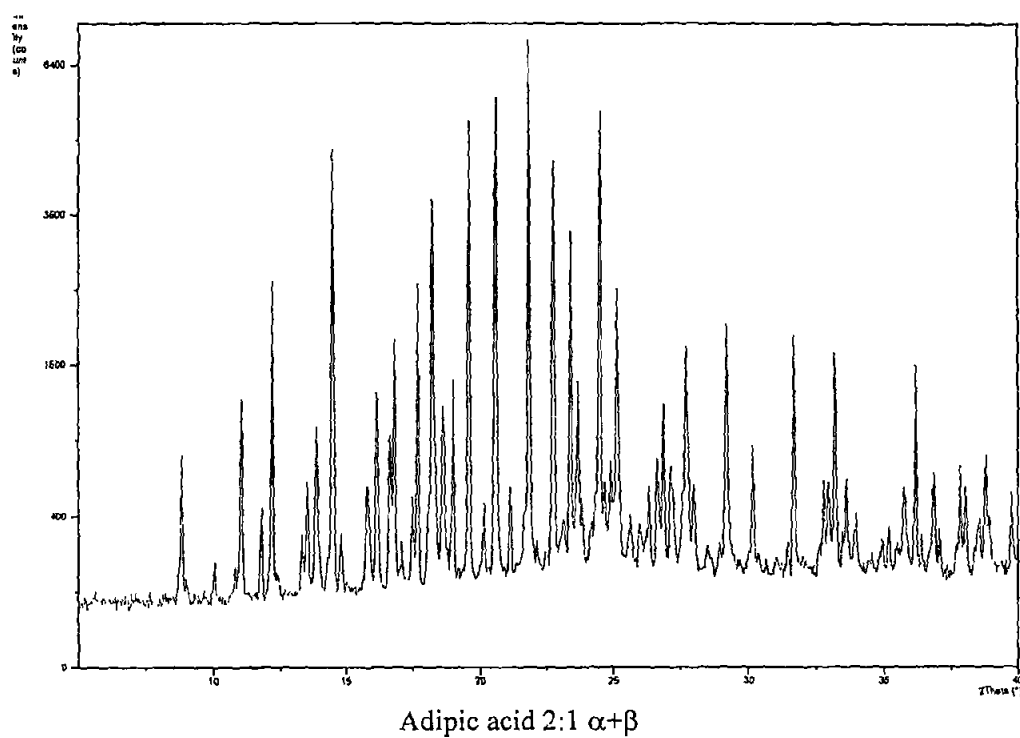
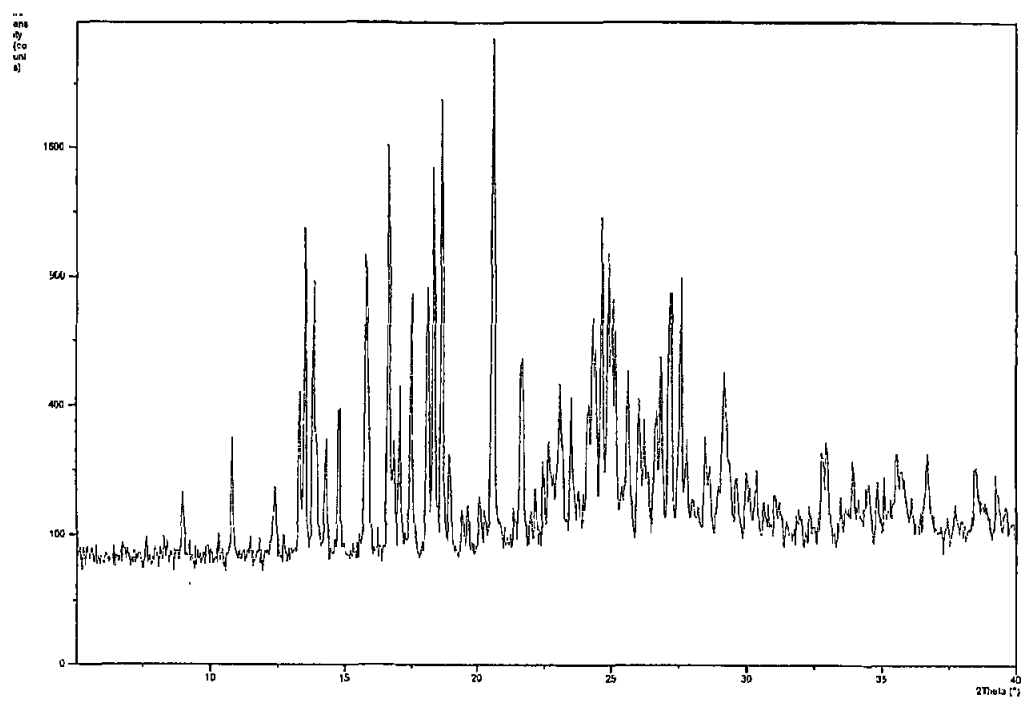


Fig. 11

12/44



Adipic acid 2:1 β -form

Fig. 12

13/44

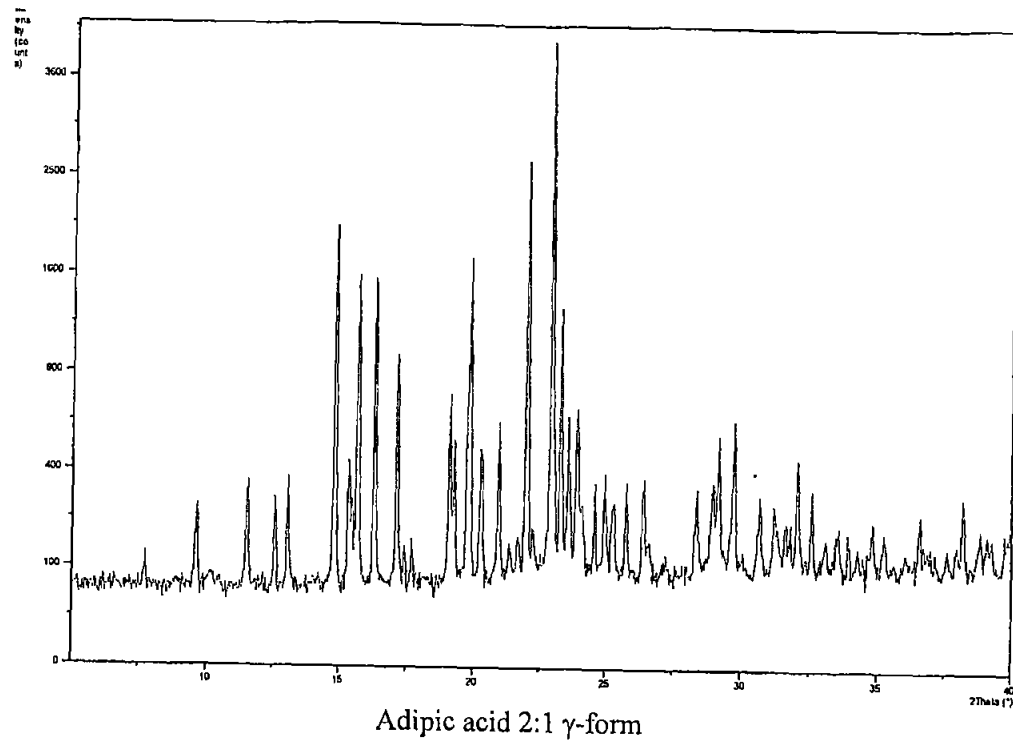


Fig. 13

14/44

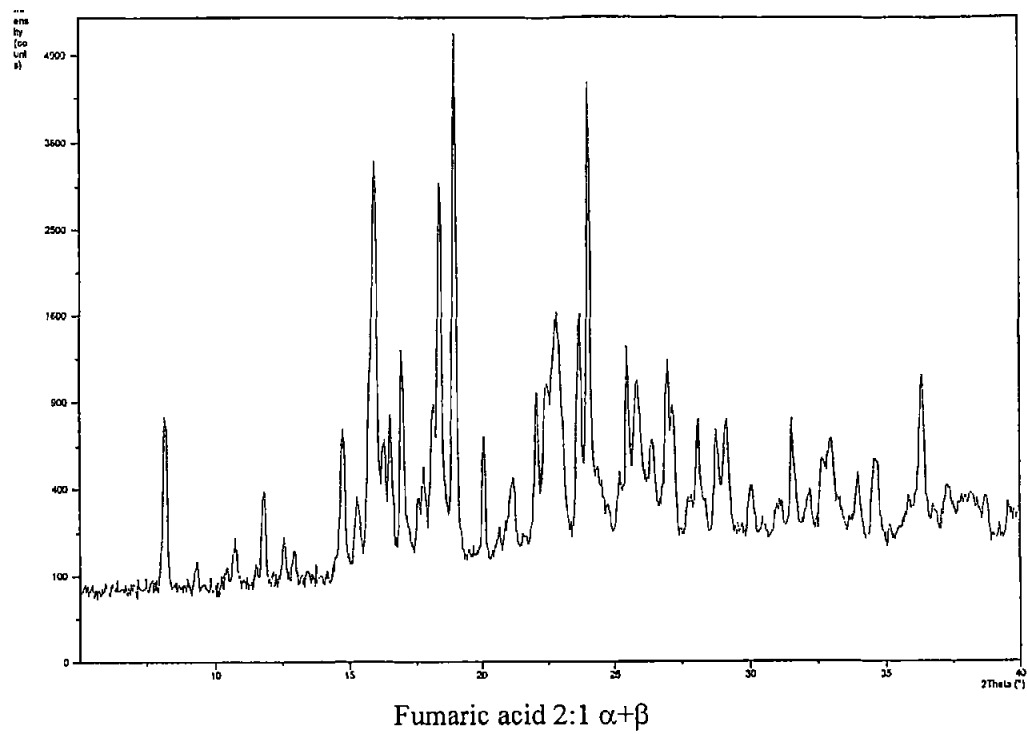


Fig. 14

15/44

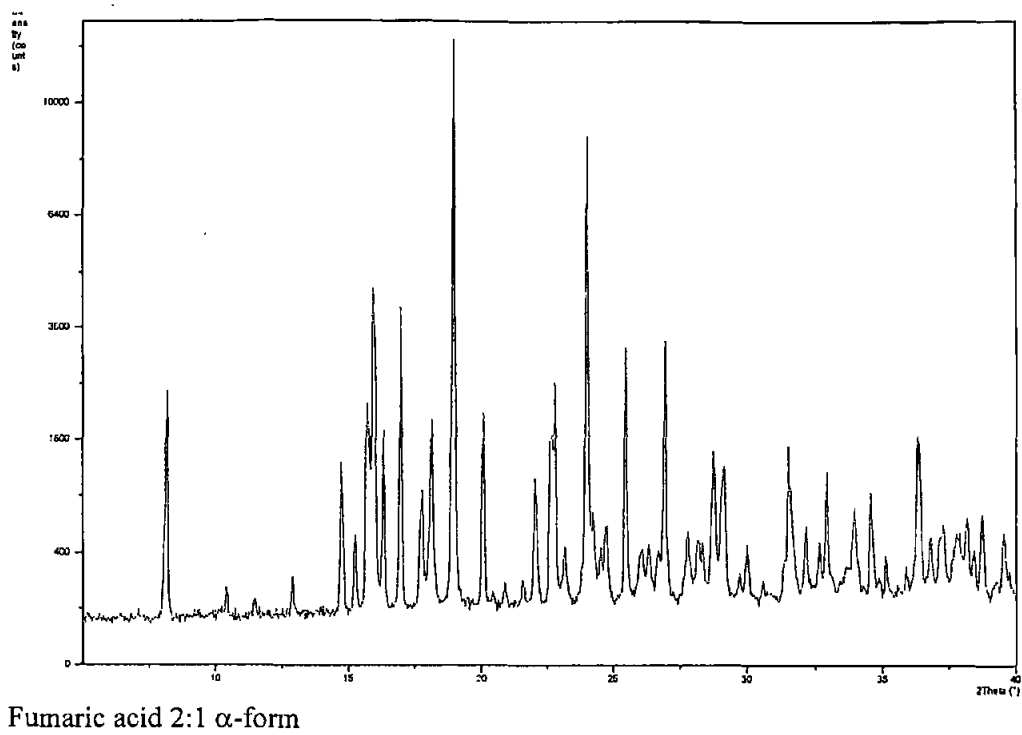


Fig. 15

fs.

16/44

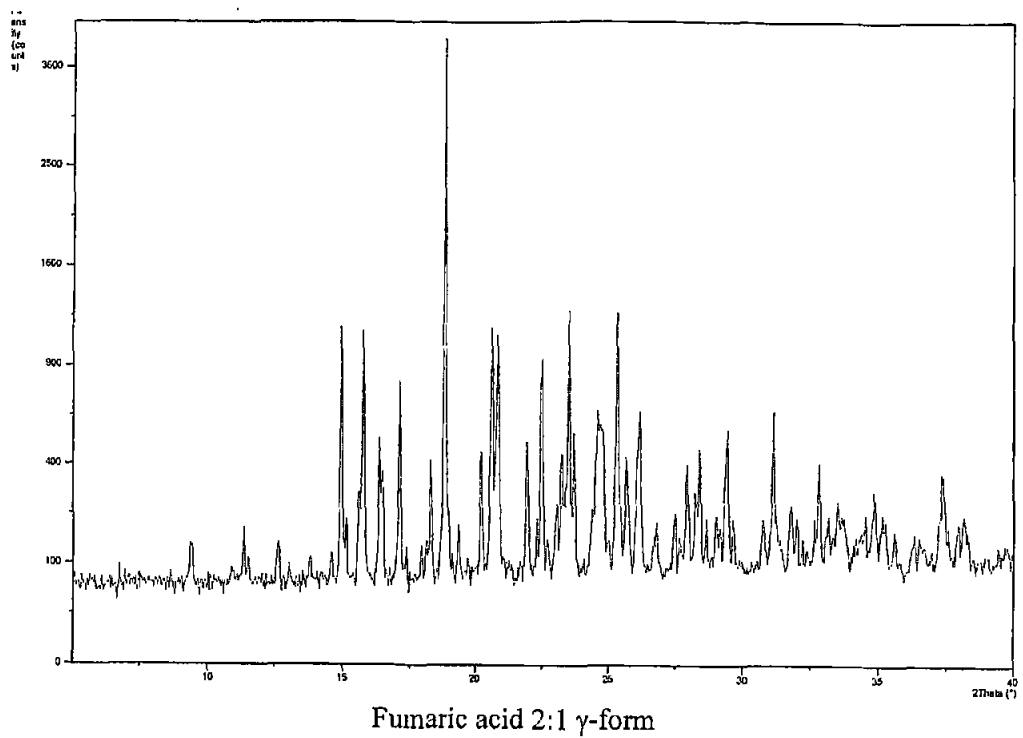


Fig. 16

17/44

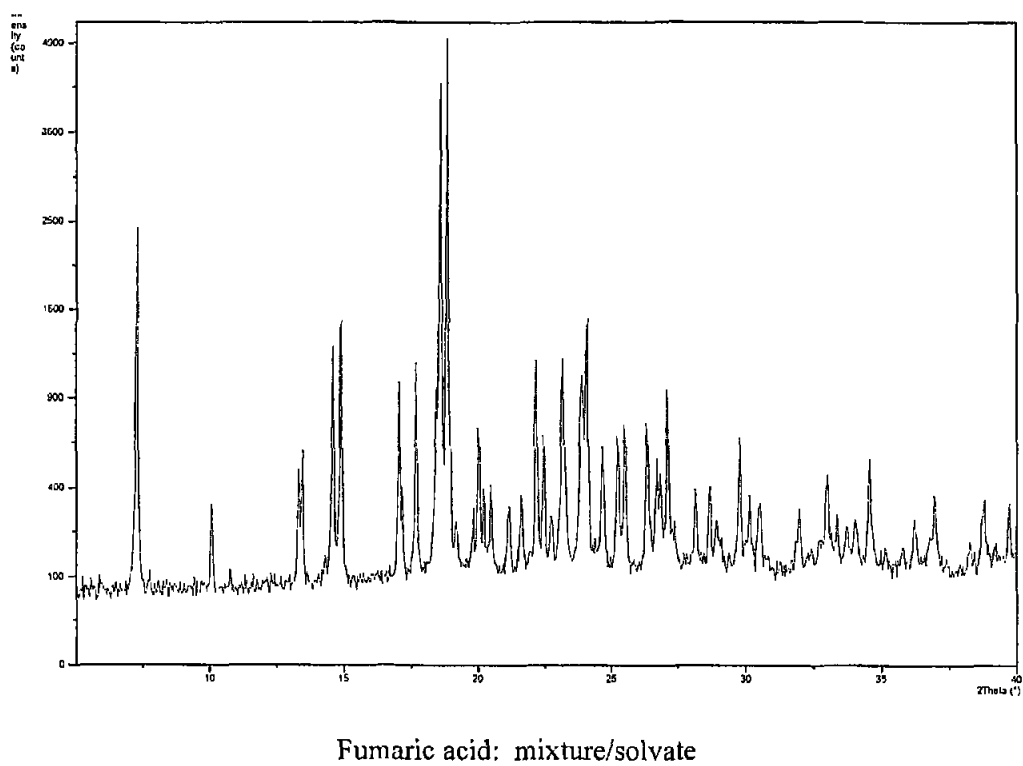


Fig. 17

77

18/44

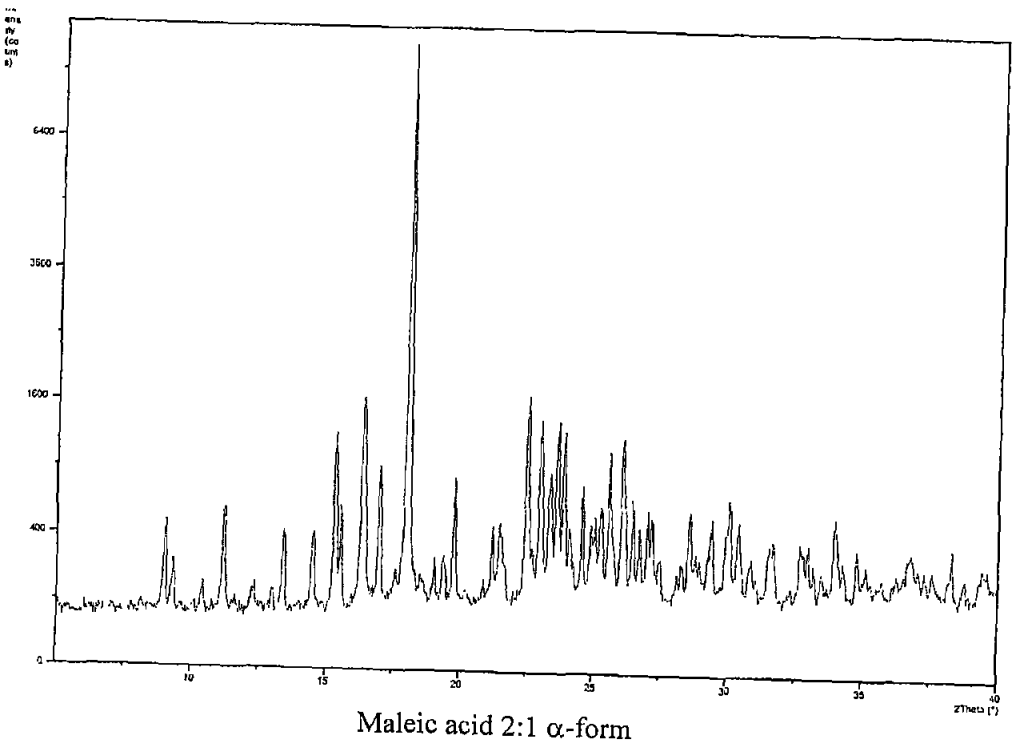


Fig. 18

19/44

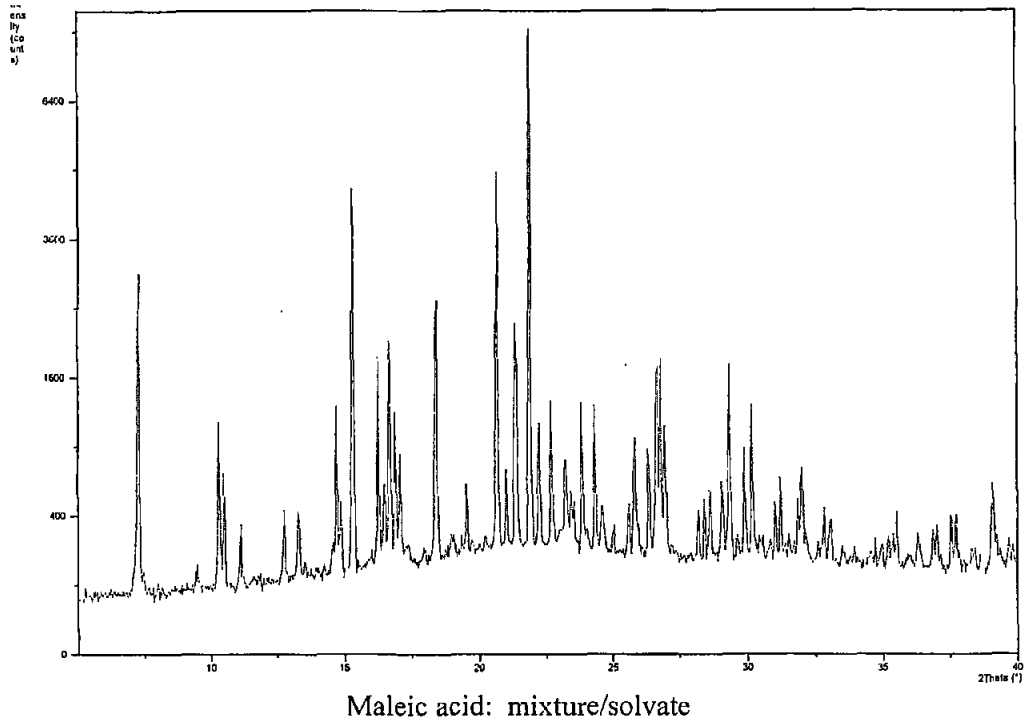
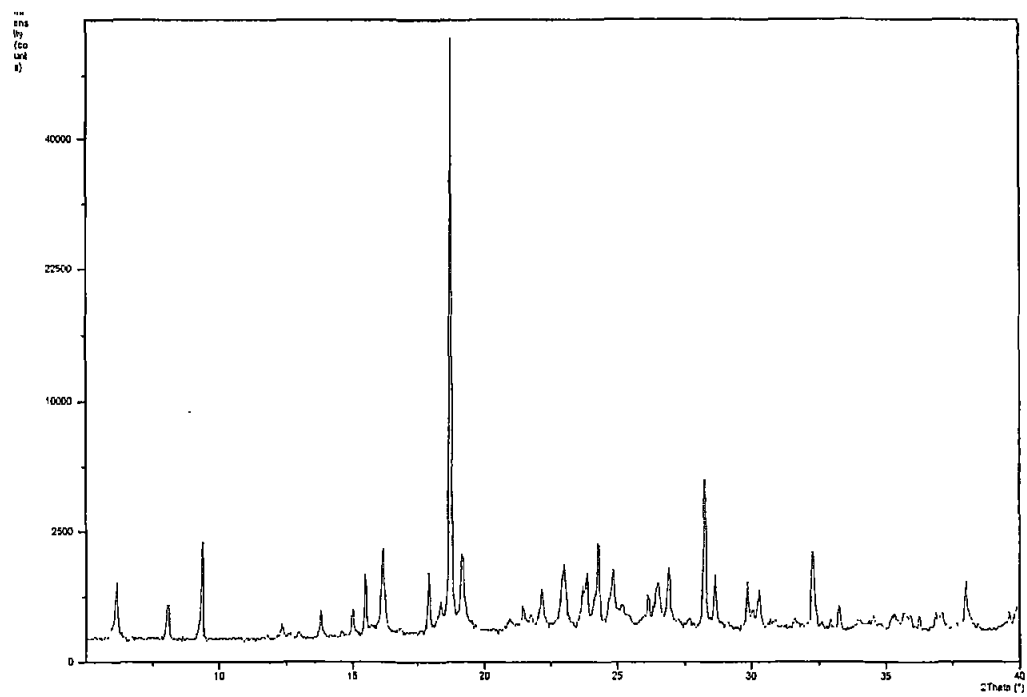


Fig. 19

20/44



Malonic acid 2:1

Fig. 20

21/44

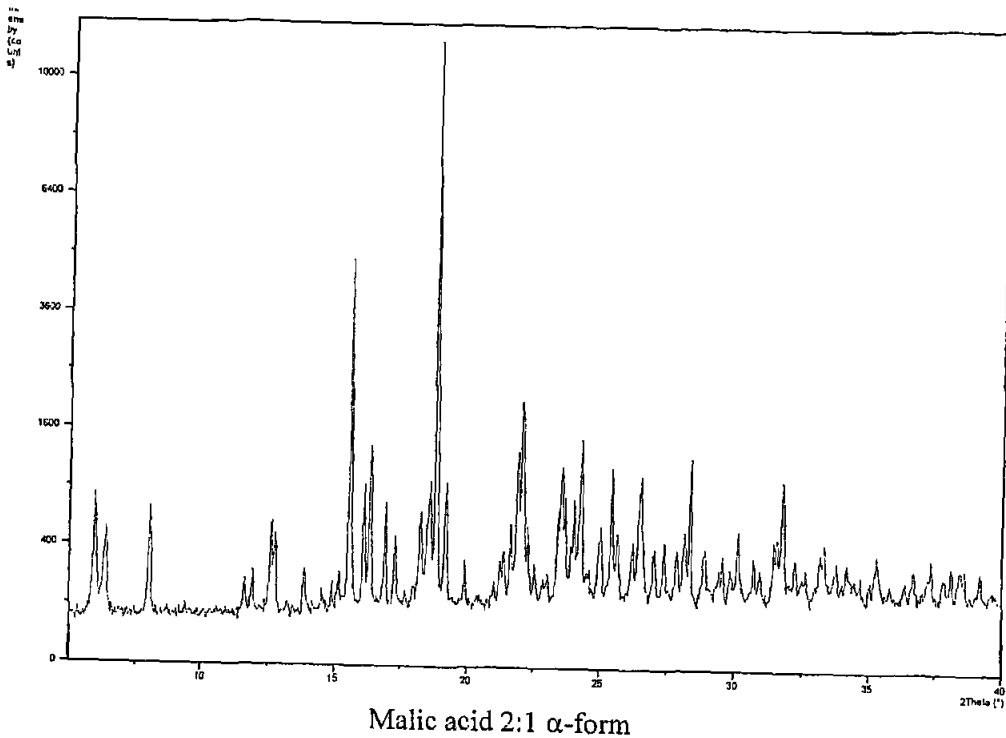


Fig. 21

22/44

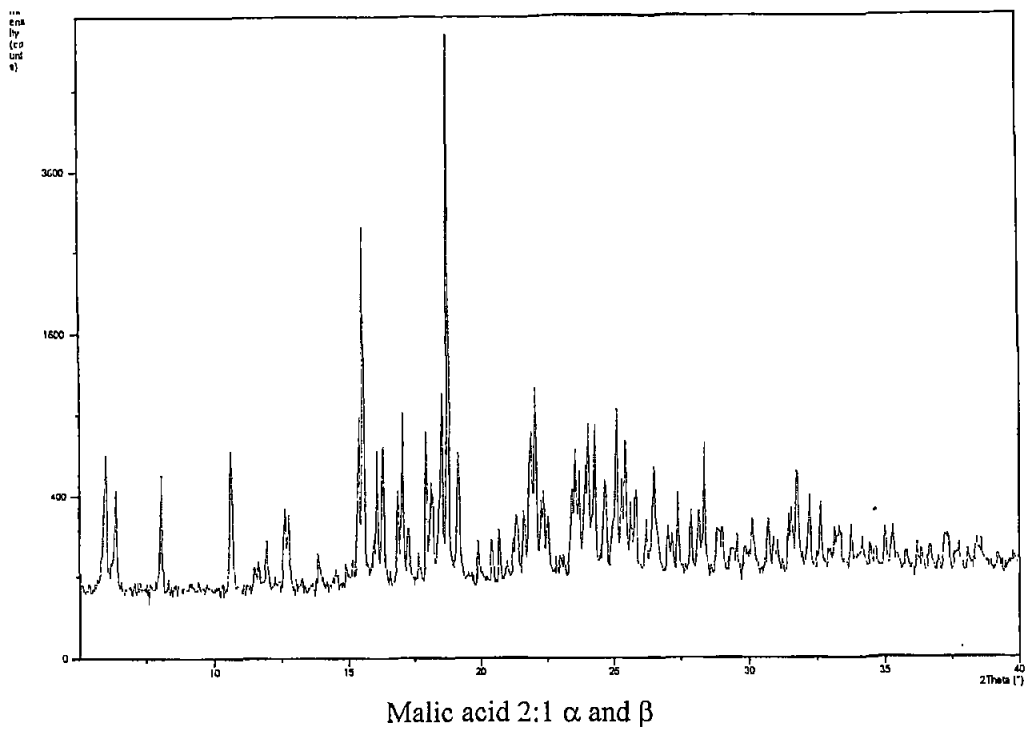


Fig. 22

23/44

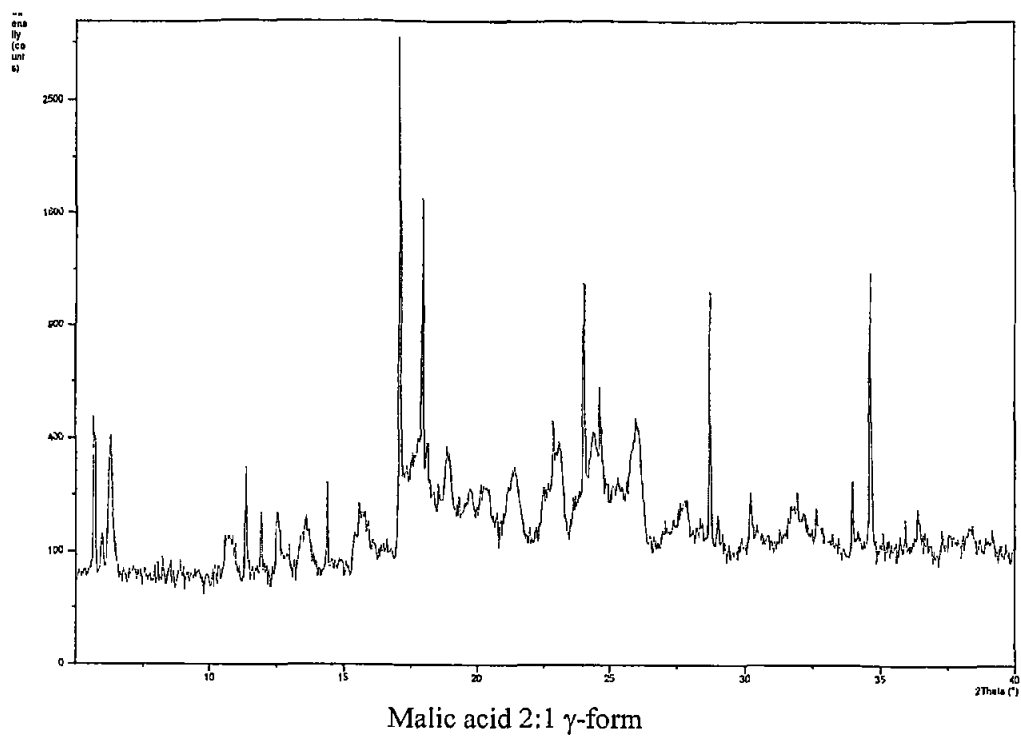


Fig. 23

24/44

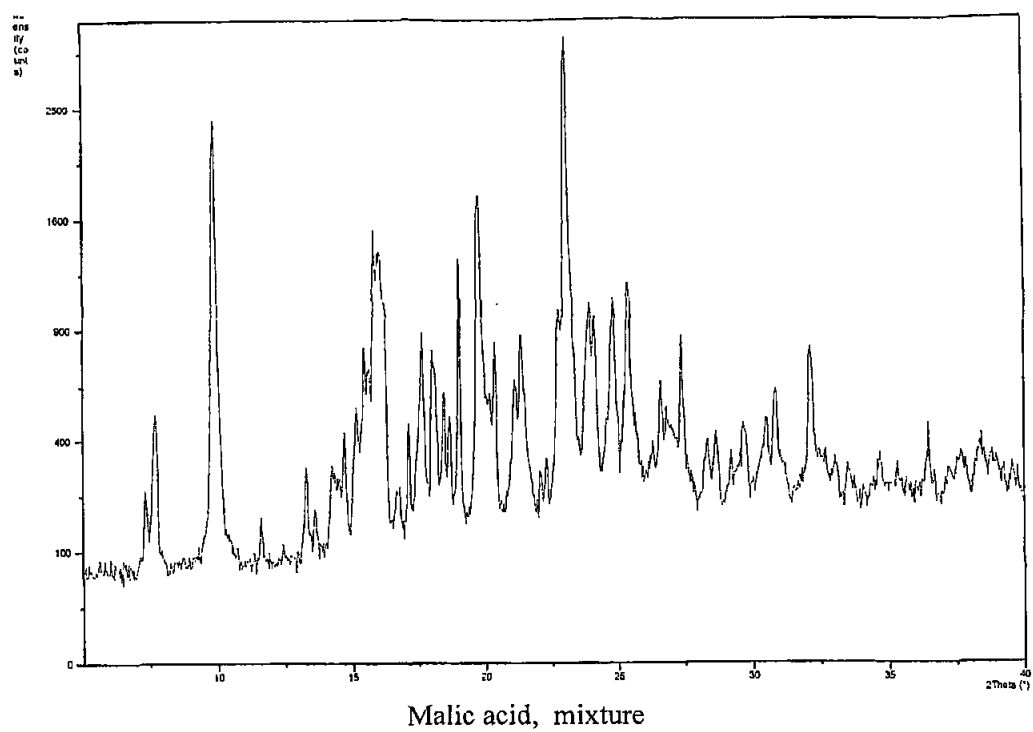


Fig. 24

25/44

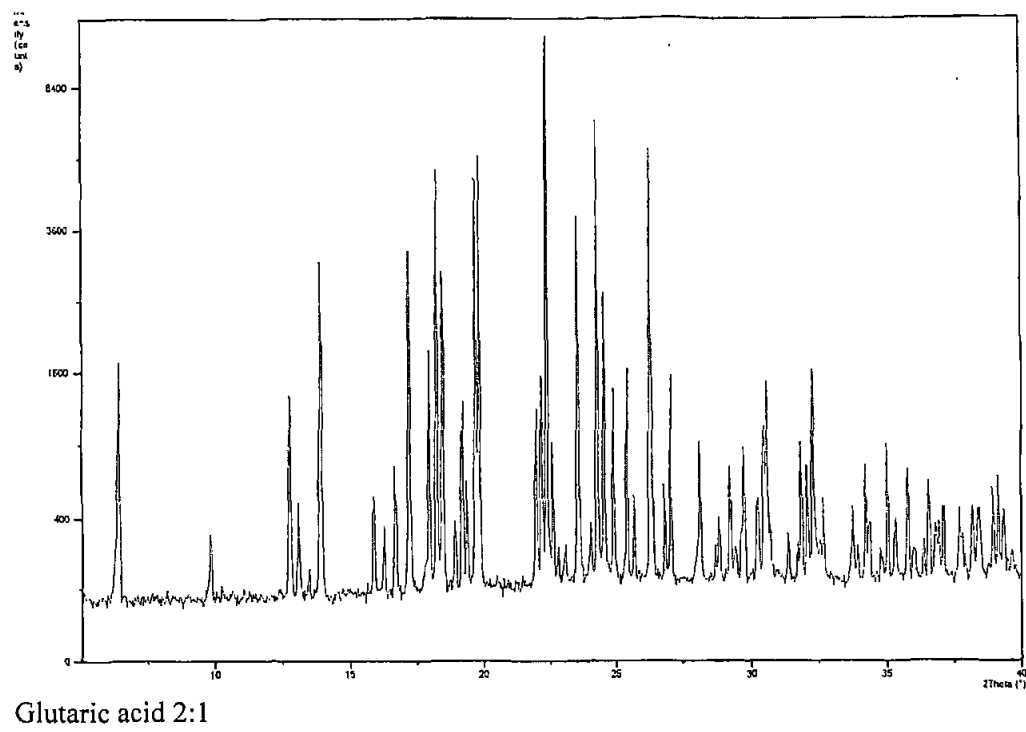


Fig. 25

85

26/44

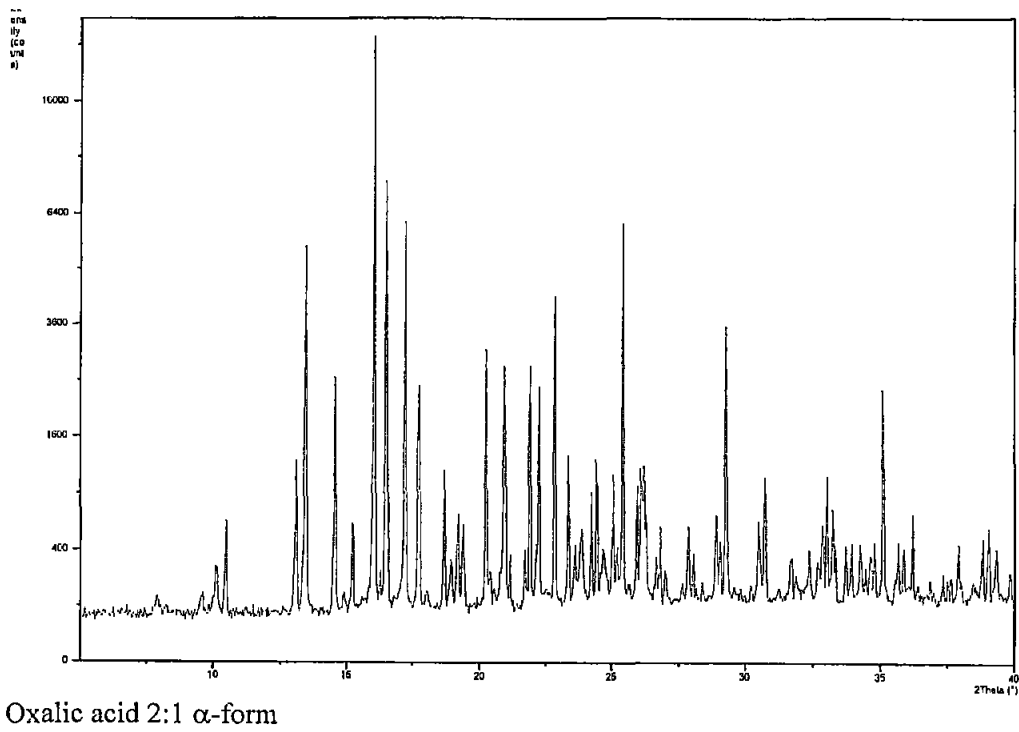
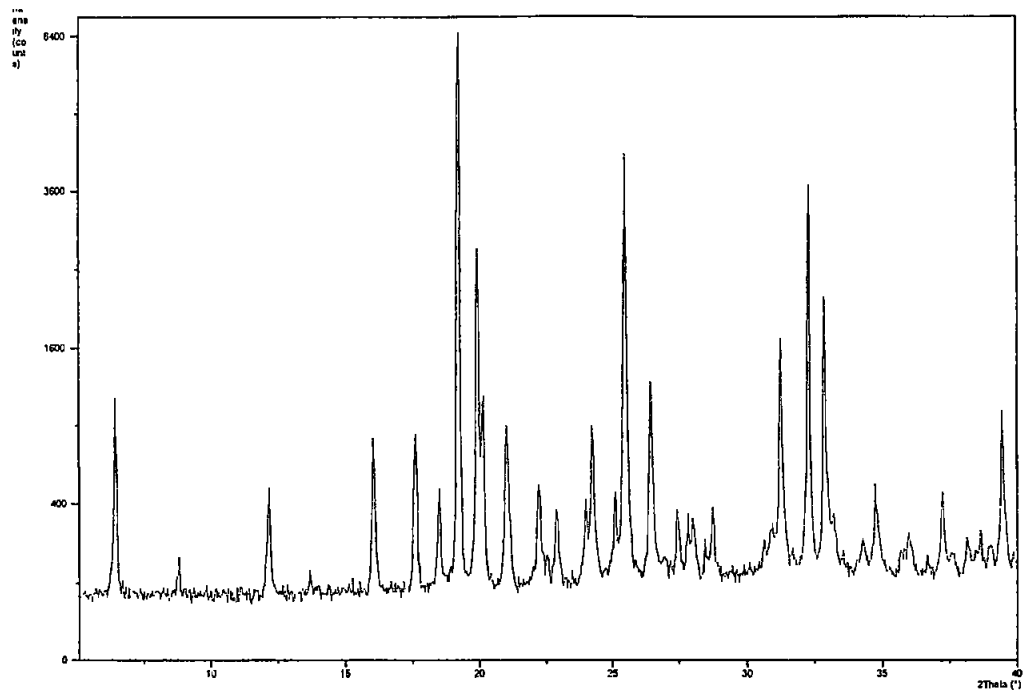


Fig. 26

27/44



Oxalic acid 2:1 β -form

Fig. 27

28/44

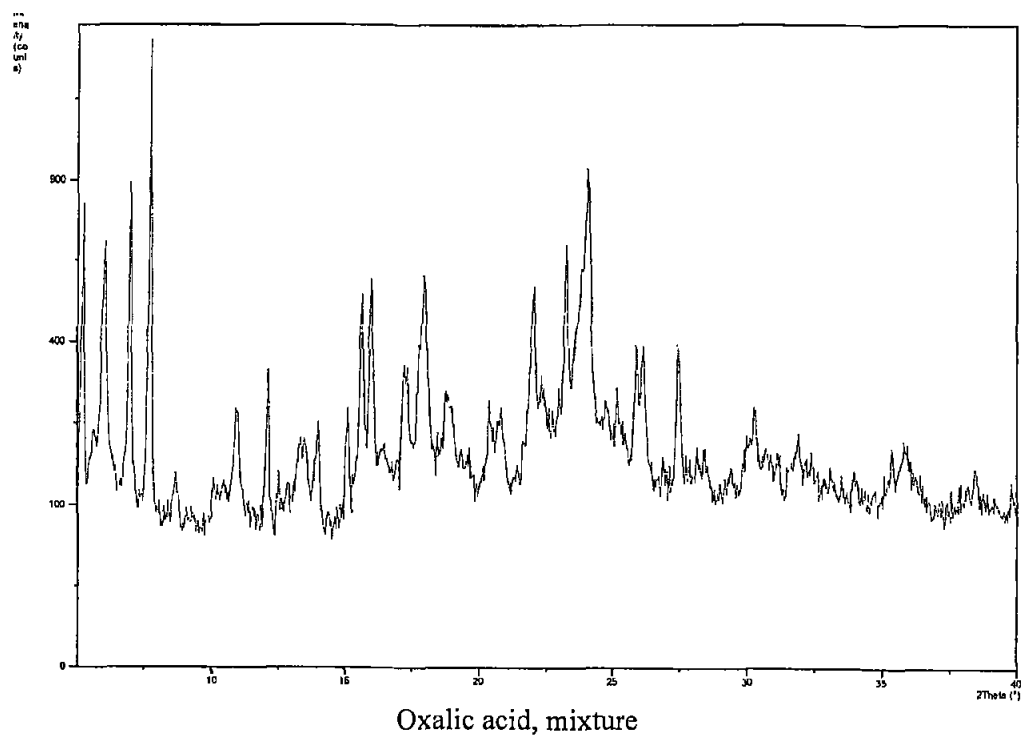


Fig. 28

29/44

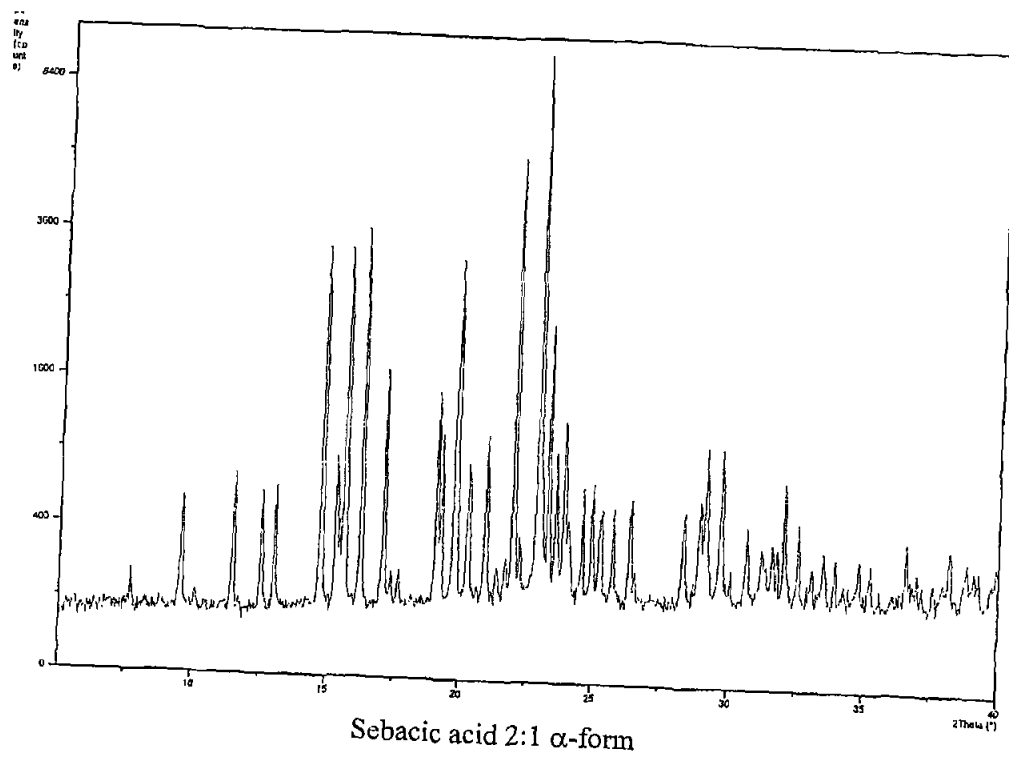


Fig. 29

30/44

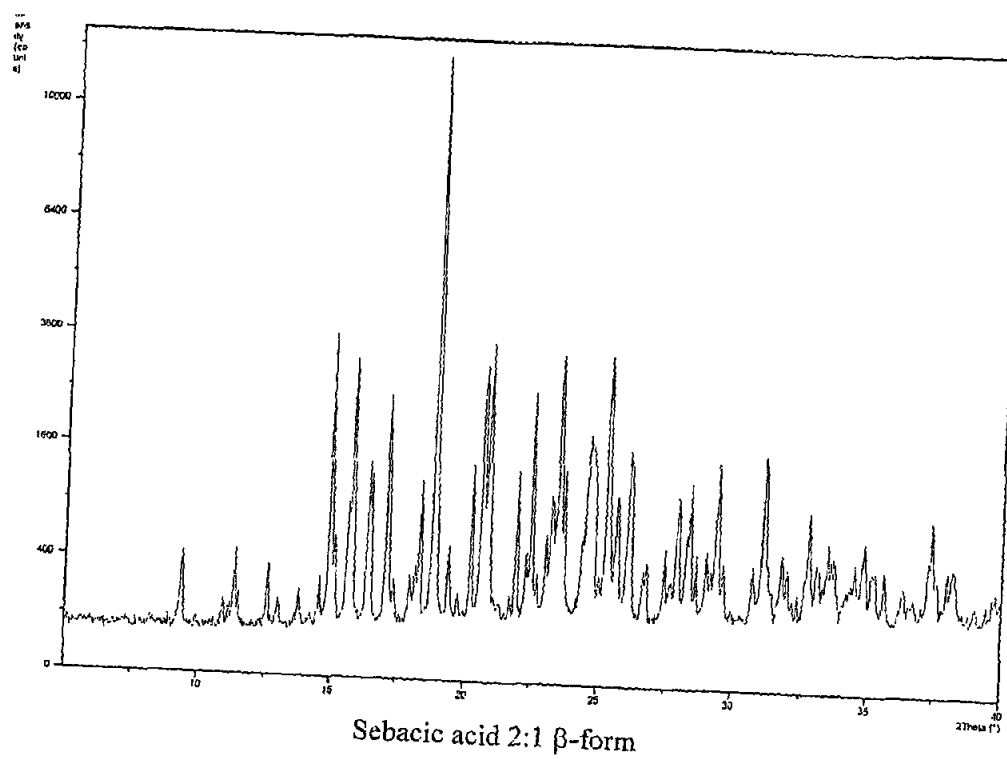


Fig. 30

31/44

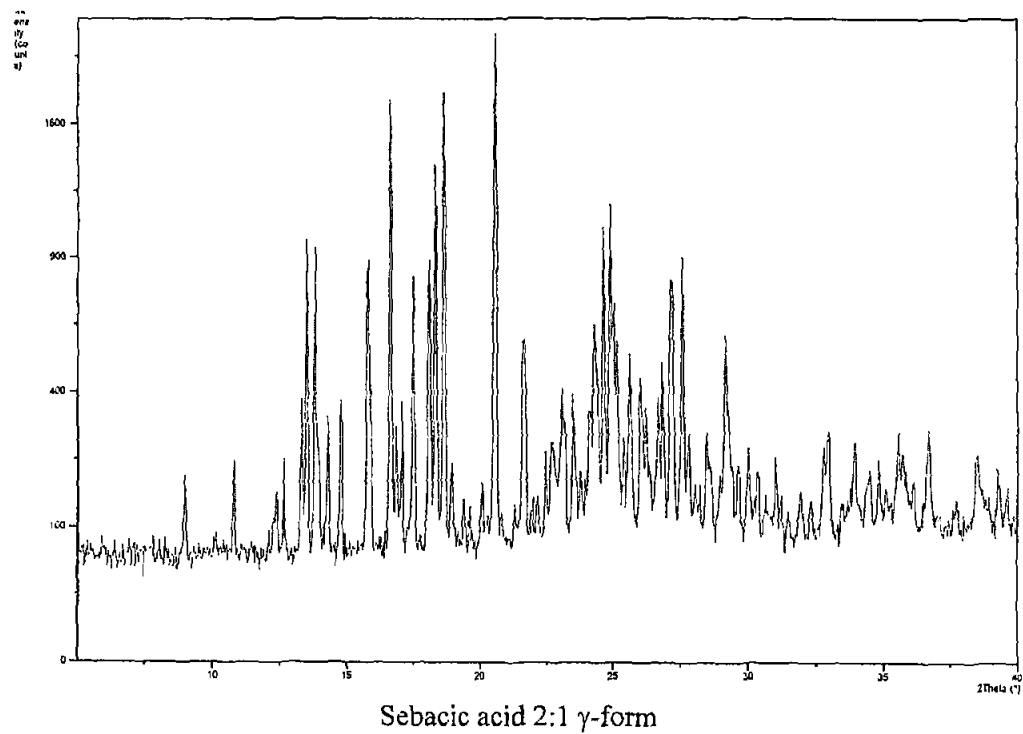


Fig. 31

32/44

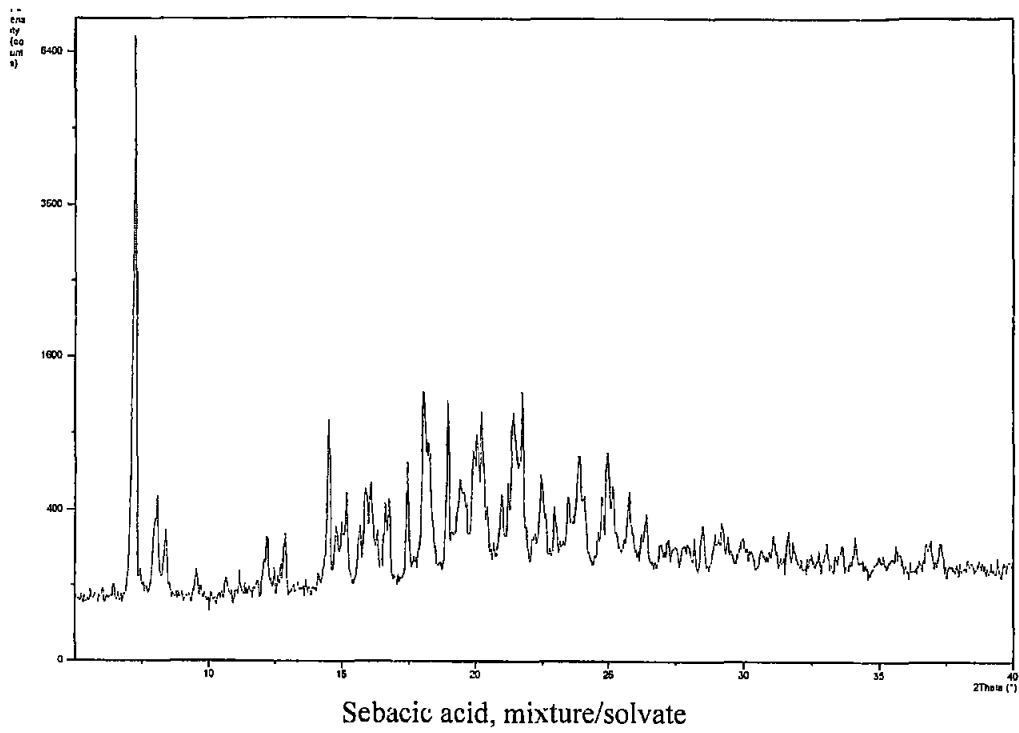


Fig. 32

33/44

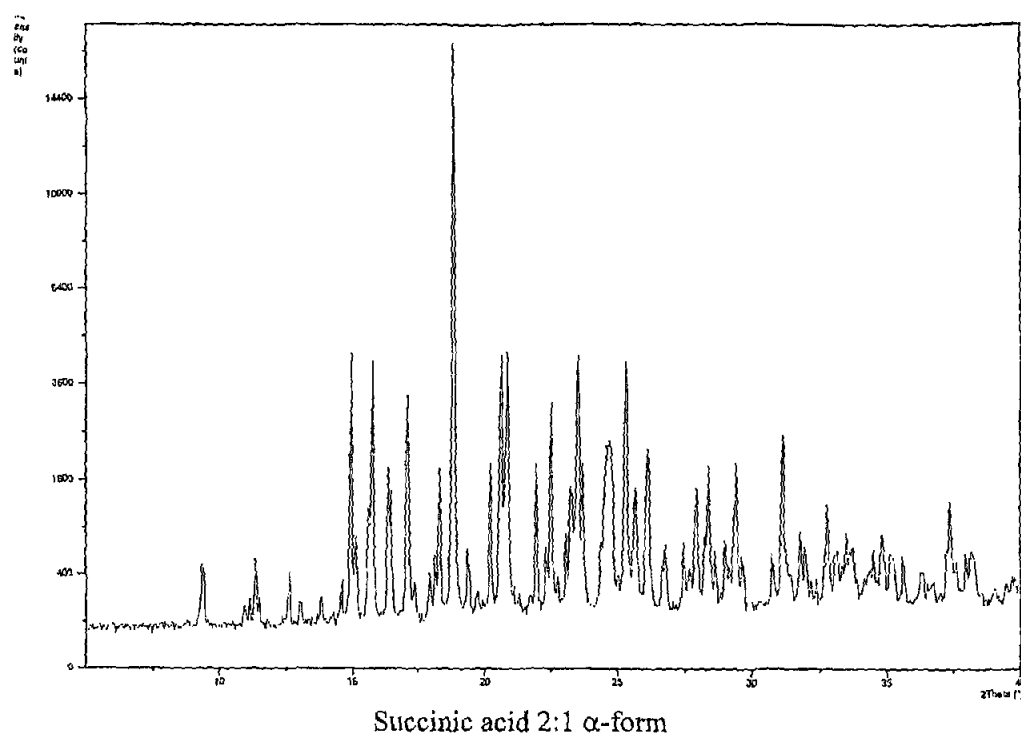


Fig. 33

34/44

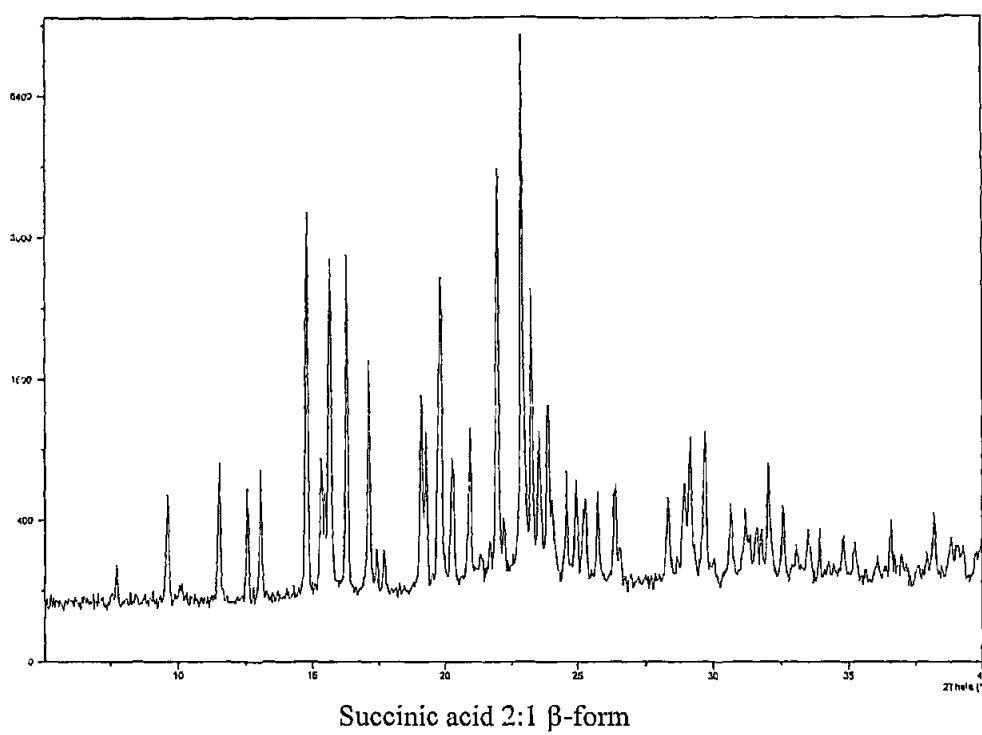


Fig. 34

35/44

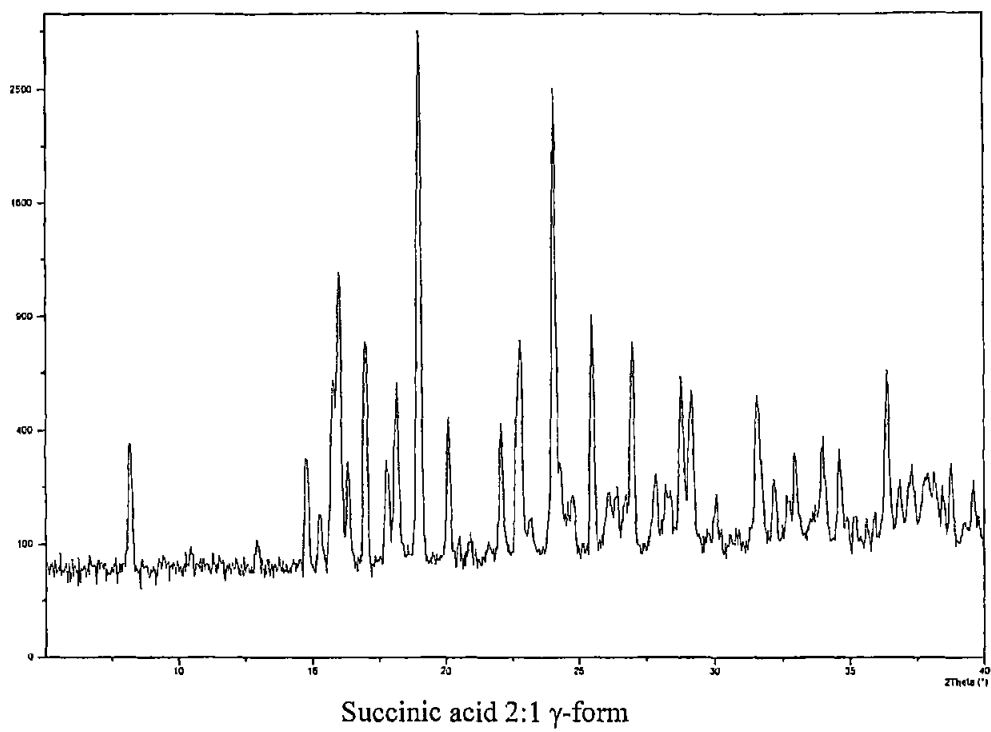


Fig. 35

95

36/44

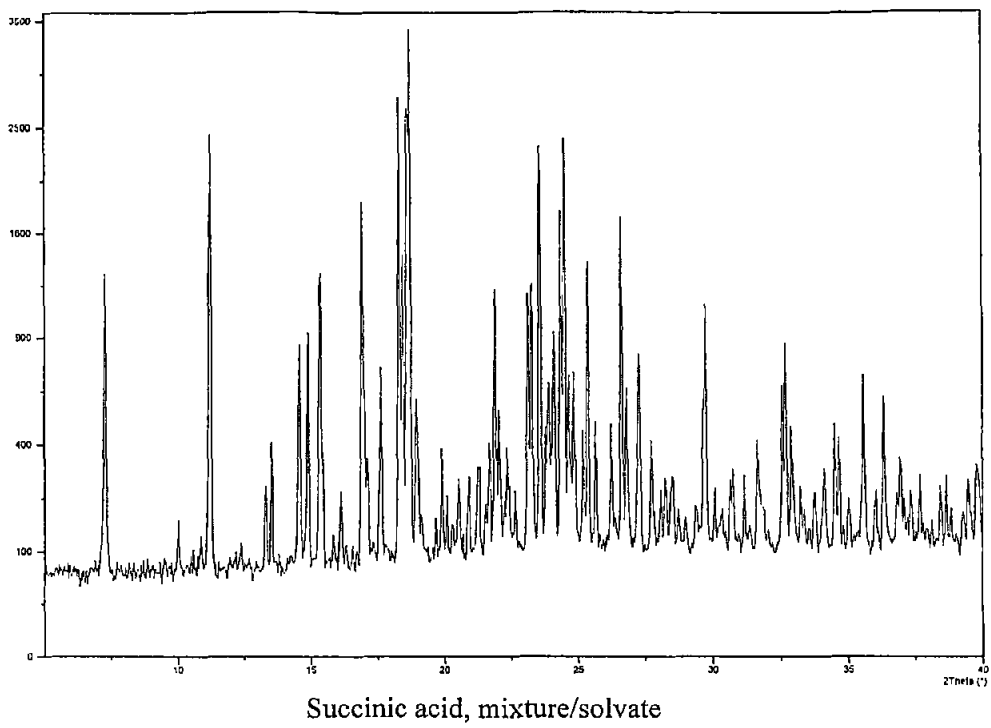


Fig. 36

37/44

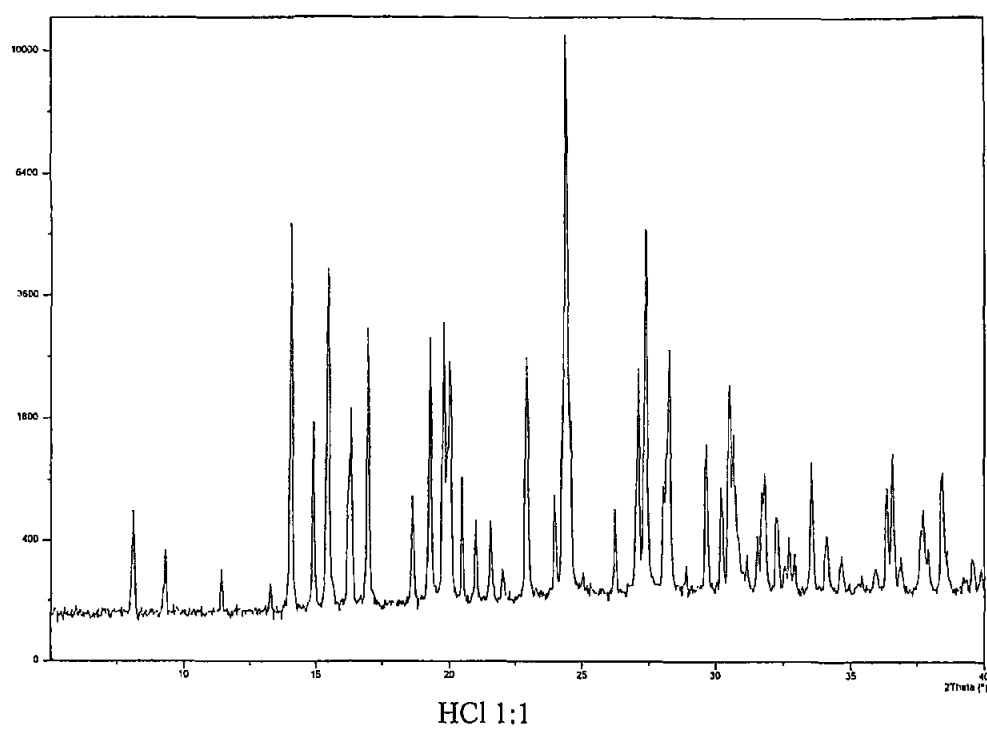


Fig. 37

92

38/44

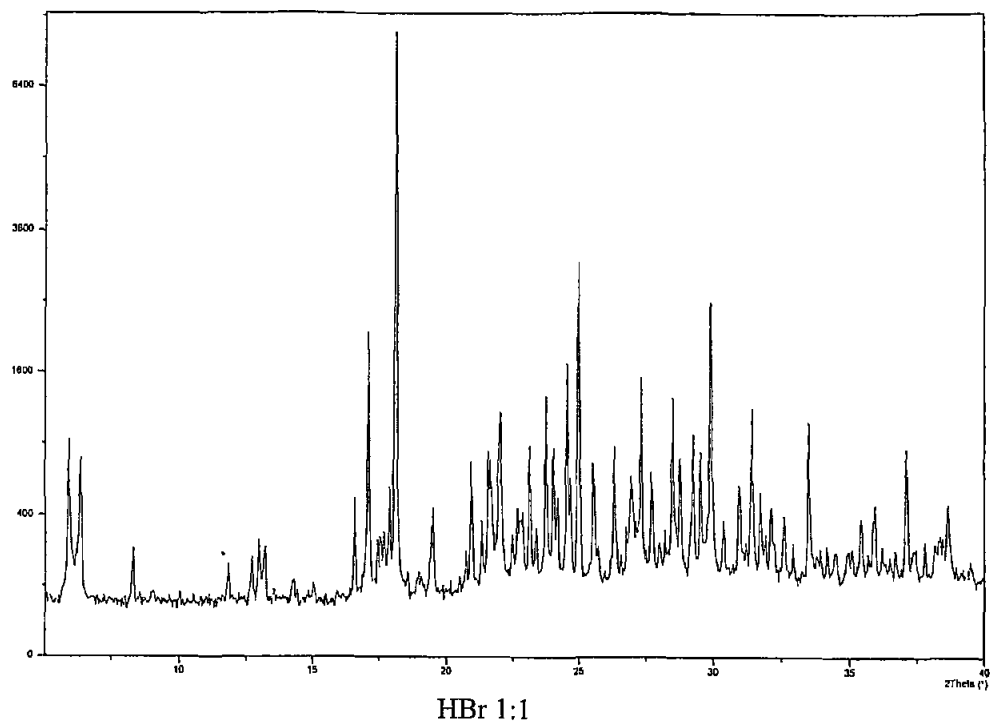


Fig. 38

39/44

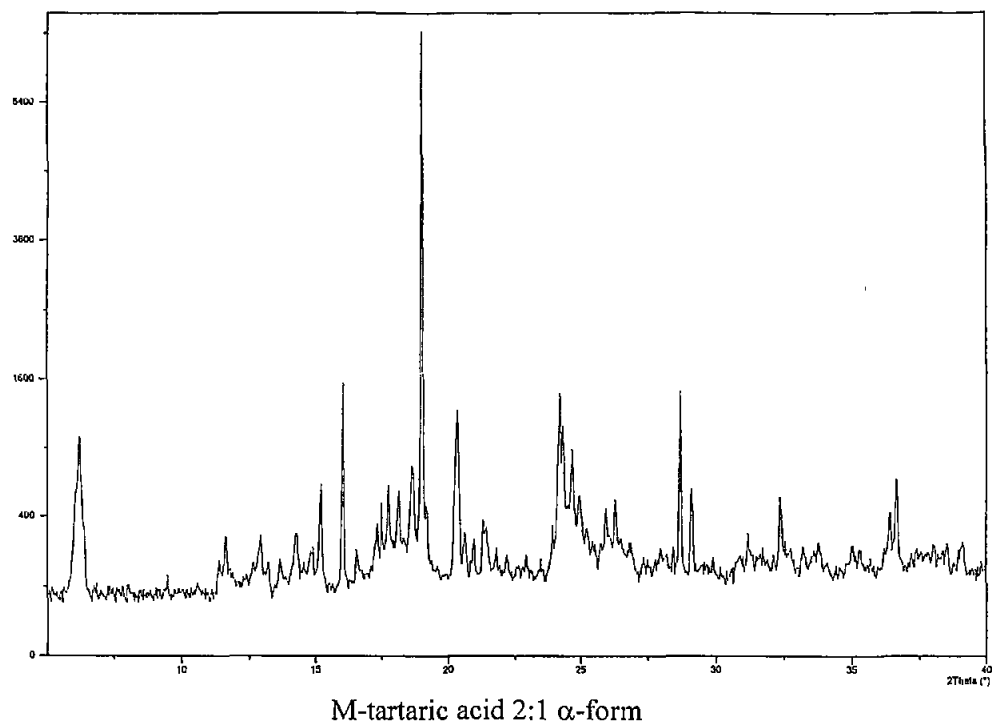


Fig. 39

40/44

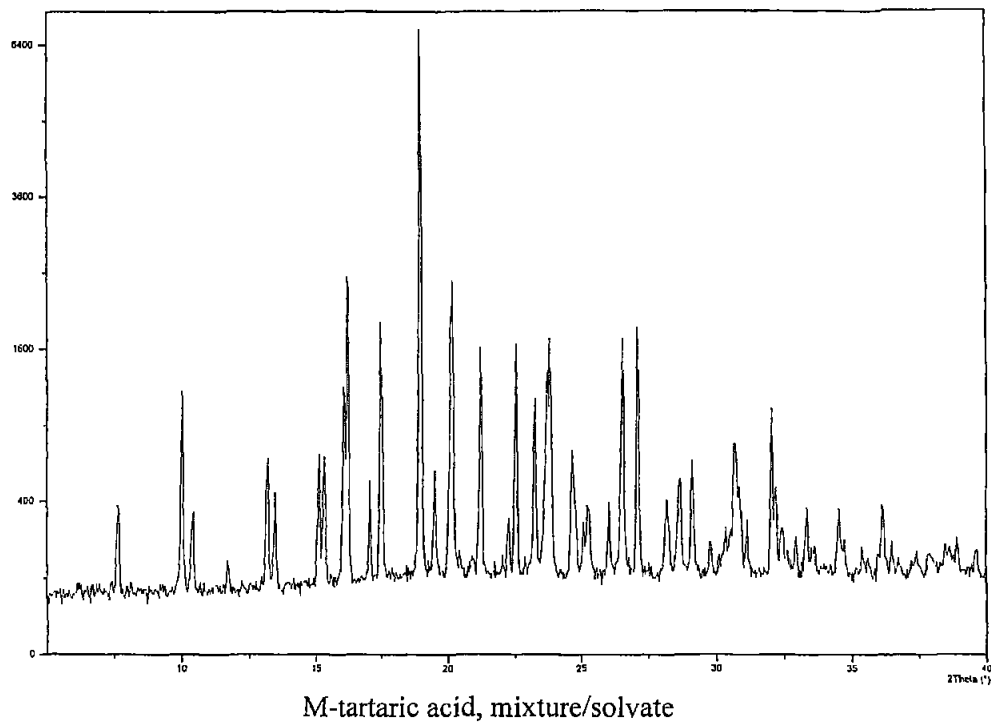


Fig. 40

41/44

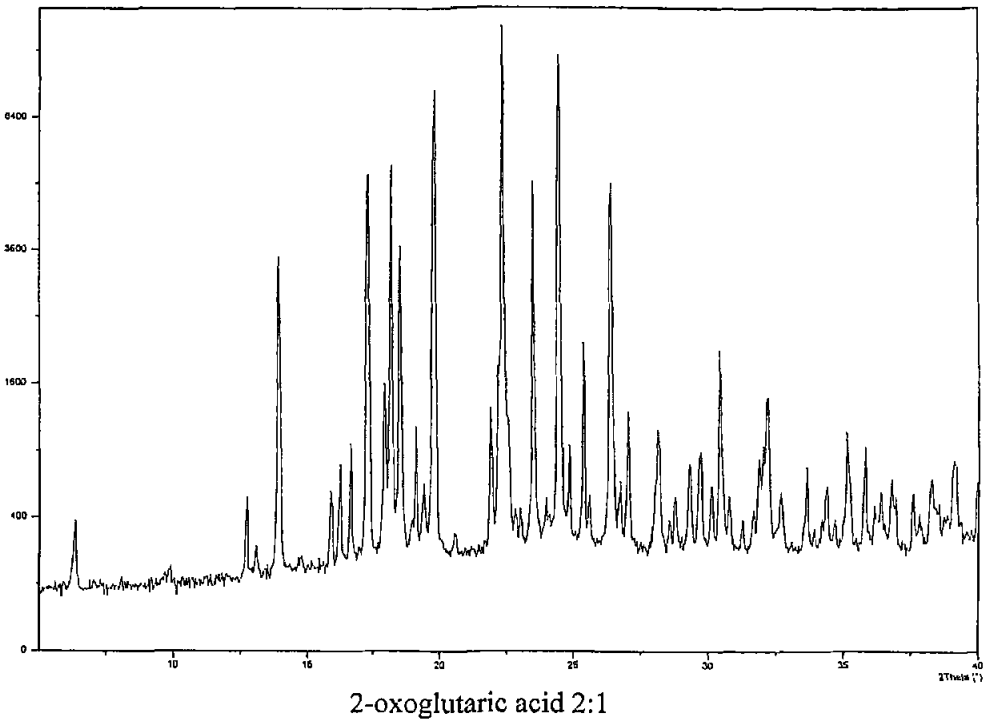


Fig. 41

101

42/44

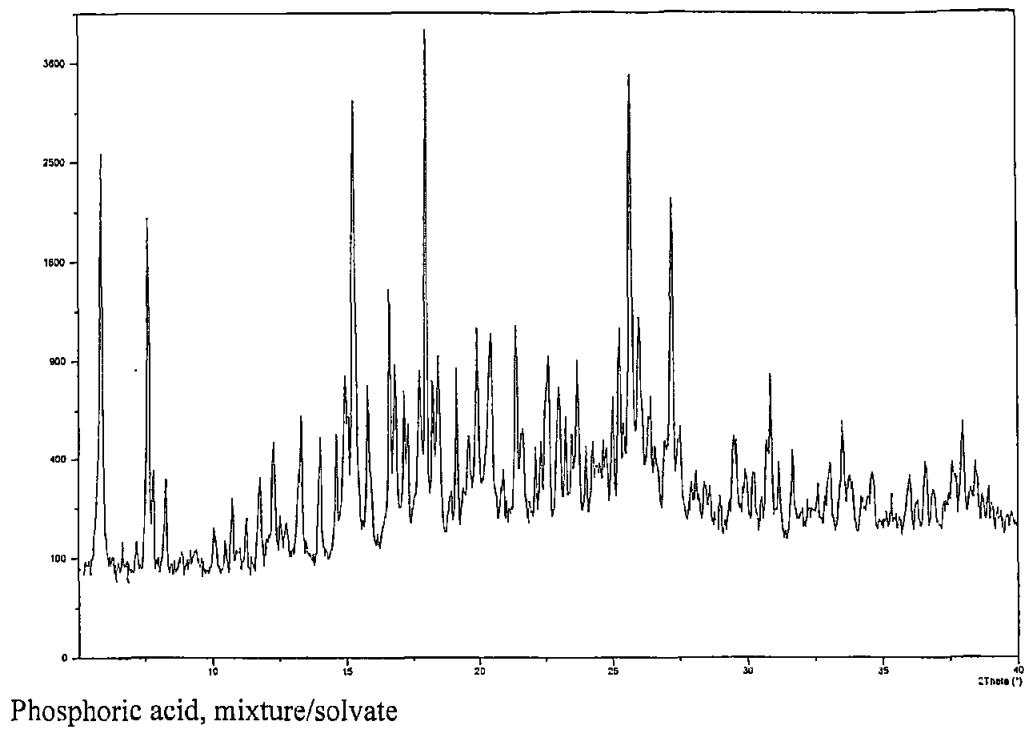


Fig. 42

43/44

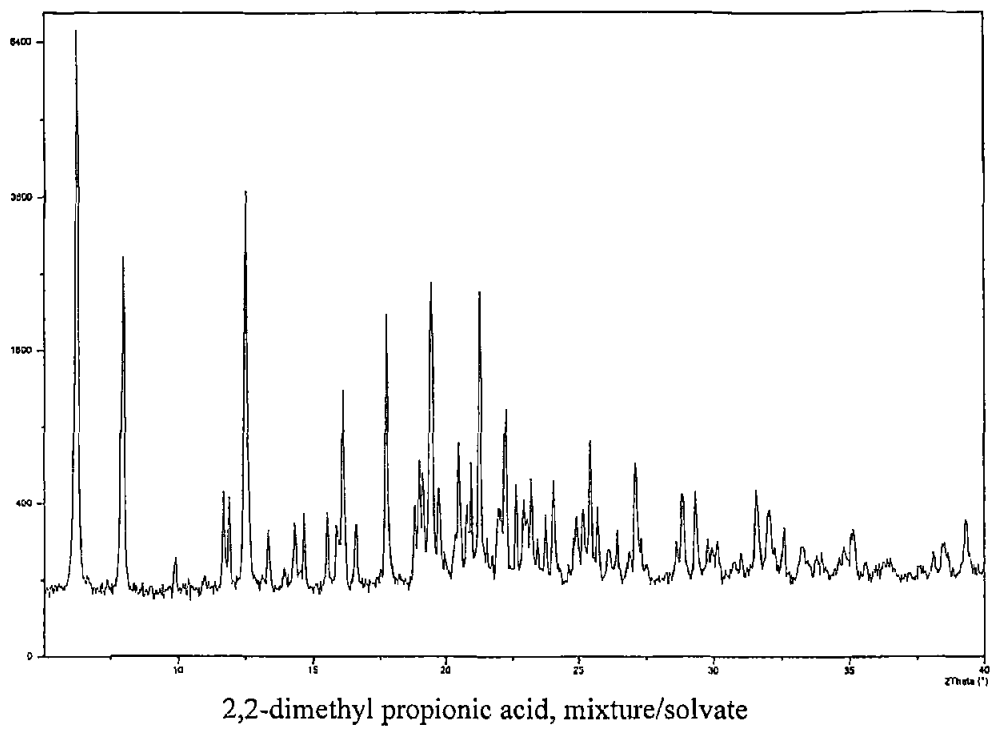
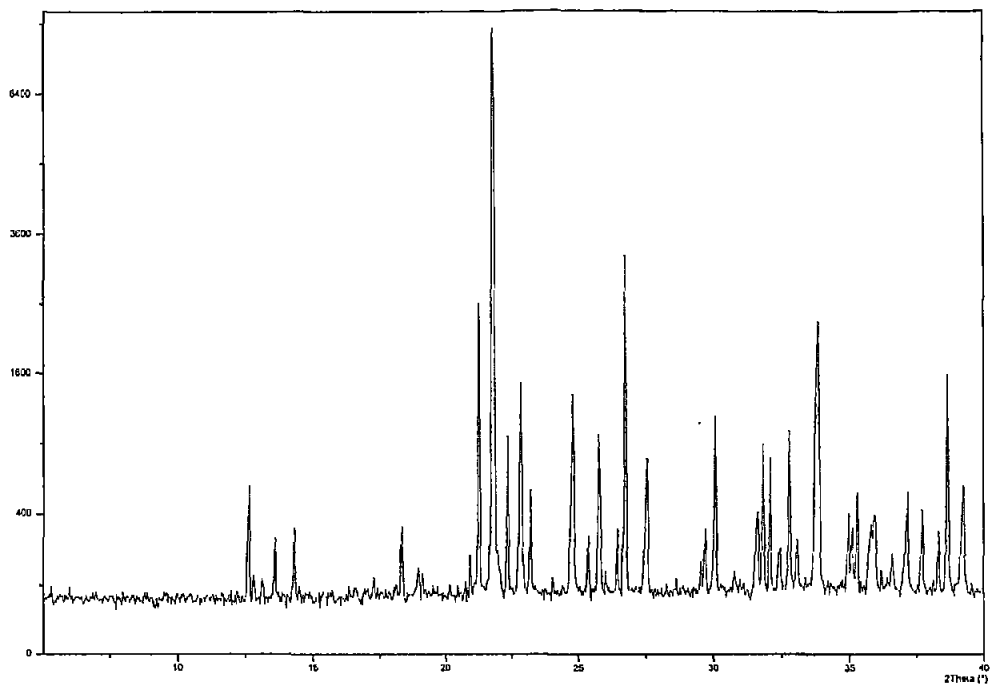


Fig. 43

44/44



Glutaminic acid, mixture/solvate

Fig. 44

**[2-(6- fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina para el tratamiento de
trastornos afectivos**

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos útiles para tratamiento terapéutico

Antecedentes de la invención

10 El sueño es un factor vital en muchos trastornos afectivos, tales como por ejemplo la depresión y el tratamiento de la depresión. De hecho, la alteración del sueño es un síntoma grave de depresión, y a menudo es la alteración del sueño lo que hace que un paciente que sufre de depresión busque ayuda. En vista de esto es importante que cualquier intervención médica ofrecida al paciente con depresión alivie las alteraciones del sueño y, obviamente, que no añada por si
15 misma más problemas de sueño. Lo mismo se aplica al tratamiento de otros trastornos afectivos.

 El tratamiento médico convencional de los trastornos afectivos incluye compuestos que tienen el efecto de aumentar el nivel de los neurotransmisores monoamínicos, la serotonina y/o la noradrenalina, en el cerebro. A pesar del
20 hecho de que estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos afectivos, son denominados normalmente como "antidepresivos". Las modalidades de tratamiento de más amplia utilización incluyen a los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI, según sus siglas en inglés) los cuales aumentan el nivel de serotonina, cuyos ejemplos
25 bien conocidos y comercializados incluyen escitalopram, fluoxetina y setralina. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de noradrenalina (NRI, según sus siglas en inglés) aumentan el nivel de noradrenalina, un ejemplo de los cuales es la reboxetina. Otros compuestos inhiben tanto la reabsorción de serotonina como de noradrenalina y son denominados SNRI. Los ejemplos prominentes de este grupo

de medicamentos incluyen venlafaxina y duloxetina. Finalmente, el grupo de medicamentos denominado aminas tricíclicas (TCA, según sus siglas en inglés) es ampliamente utilizado en el tratamiento de la depresión, y los miembros de este grupo de compuestos tienden a tener un perfil farmacológico más amplio con un efecto sobre otros receptores del cerebro, tales como acetilcolina, los receptores adrenérgicos y de histamina, por encima de un efecto inhibitor sobre los transportadores de serotonina y noradrenalina.

Desafortunadamente, las alteraciones del sueño parecen ser un efecto adverso general de la mayoría de los antidepresivos. En particular se informa que, los SSRI, NRI y SNRI dan origen a problemas con la iniciación y el mantenimiento del sueño y también, a menudo se informa sobre problemas con el insomnio, [Int.Clin.Psychopharm., 21 (supl 1), S25-S29, 2006]. Otros informan que dichos compuestos dan origen a sueño REM suprimido, mayor latencia del sueño, sueño menos eficaz, aumento en despertar nocturno, y fragmentación del sueño [Hum.Psychopharm.Clin.Exp., 20, 533-559, 2005].

En general, se especula que los efectos adversos sobre el sueño son causados por la estimulación del receptor 5-HT_{2A}. R.L.Fish informa en Bioorg.Med.Chem.Lett., 15, 3665-3669, 2005 que ciertas 4-fluorsulfonilpiperidinas, las cuales son antagonistas del 5-HT_{2A} altamente selectivas, son eficaces para aumentar la duración del sueño de ondas lentas y disminuir la cantidad de despertares en ratas. Estas observaciones preclínicas son confirmadas mediante hallazgos clínicos. La ritanserina, un antagonista del 5-HT_{2A}, ha demostrado aumentar el tiempo de sueño total, la duración del sueño de ondas lentas, la duración del sueño de REM, y mejorar la calidad subjetiva del sueño en seres humanos [Clin.Neurophys. 113, 429-434, 2002]. La nefazodona, un potente inhibidor del 5-HT_{2A} y un inhibidor débil de la reabsorción de la serotonina y de la noradrenalina, ha demostrado en pruebas clínicas aumentar la continuidad del sueño y el tiempo total de sueño REM y reducir la cantidad de despertares [Biol. Psychiatry, 44, 3-14, 1998]. Similarmente, la trazodona, la cual es un antagonista

del 5-HT_{2A} y un inhibidor moderado de la reabsorción de la serotonina, ha demostrado mejorar los puntajes clínicos HAS (trastornos del sueño) y HRSD (despertar prematuro por la mañana, falta de sueño profundo e iniciación del sueño) [*Psychiatr.Clin.Neurosci.*, 53, 193-194, 1999].

- 5 Los hallazgos y observaciones antes mencionados sugieren que la identificación de compuestos que tienen un efecto inhibidor de la reabsorción de la serotonina y/o la noradrenalina en combinación con una actividad antagonista del 5-HT_{2A} proporcionaría compuestos adecuados para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como, por ej., depresión, sin o con efectos adversos
- 10 reducidos sobre el sueño, o donde la calidad del sueño del paciente con depresión es incluso mejorada.

El uso de compuestos que tienen efectos inhibidores de la reabsorción de noradrenalina origina un aumento del nivel del noradrenalina, el cual es la causa del efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos afectivos. Sin embargo, la

15 noradrenalina también tiene efectos periféricos, por ej., mayor ritmo cardíaco, constricción de vasos sanguíneos y un aumento consecuente en la presión sanguínea. Estos efectos periféricos trascienden en los efectos adversos informados para los inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina. Se informa que la venlafaxina y la duloxetina, las cuales son, ambas, inhibidoras de la

20 reabsorción de la noradrenalina y de la serotonina, dan origen a un aumento en la presión sanguínea [*Curr. Ther. Res.*, 66, 522-540, 2005; *J.Clin.Psychiatry*, 59, 502-508, 1998]. Un aumento en la presión sanguínea es problemático en general, y en particular lo es en pacientes que ya sufren de presión sanguínea elevada (hipertensos), por ej., personas mayores.

- 25 Se sabe que los antagonistas del receptor adrenérgico alfa₁ (receptor α_1) dan origen a vasodilatación periférica y a la consecuente reducción en la presión sanguínea debido a resistencia reducida al flujo [*Clin Ther.*, 26, 1701-1713, 2004].

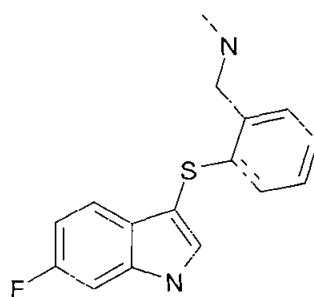
Los hallazgos y observaciones antes mencionados sugieren que la identificación de compuestos que tienen un efecto inhibidor sobre la reabsorción

de la serotonina y/o de la noradrenalina en combinación con una actividad antagonista del receptor α_1 proporcionaría compuestos adecuados para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como por ej., depresión, con o sin efectos cardiovasculares adversos reducidos, tales como, por ejemplo, presión sanguínea elevada.

La solicitud de patente internacional publicada como WO 2005/061455 divulga que ciertos derivados de 2-(1*H*-indolilsulfanil)bencilamina, y en particular [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina son inhibidores de la reabsorción de la serotonina y probablemente también inhibidores de la reabsorción de la noradrenalina. Se dice que los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como, por ejemplo, la depresión.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han descubierto, sorprendentemente, que la [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina es un potente inhibidor de la reabsorción de la serotonina, un potente inhibidor de la reabsorción de la noradrenalina, un potente antagonista del 5-HT_{2A} y un potente antagonista del receptor α_{1A} , y como tal es útil en el tratamiento de trastornos afectivos evitando o reduciendo los efectos adversos relacionados con el sueño, o incluso mejorando la calidad del sueño del paciente, y/o evitando o reduciendo los efectos cardiovasculares secundarios. Por consiguiente, en una realización la invención se refiere al compuesto I, el cual es [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina



[I]

y sus sales aceptables para uso farmacéutico, siempre que dicho compuesto no sea la base libre en una forma no cristalina.

En una realización, la invención se refiere al compuesto I para utilizar en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con un portador o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

En una realización, la invención se refiere a métodos de tratamiento, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I a un paciente que lo necesita.

En una realización, la invención se refiere al uso del compuesto I en la manufactura de un medicamento.

Figuras

Figura 1: Difractograma de polvo de rayos X de la de la sal tartrato ácido L(+), forma α

Figura 2: Difractograma de polvo de rayos X de la de la sal tartrato ácido L(+), forma β

Figura 3: Efecto de compuestos de la presente invención sobre la respuesta sensibilizada a la anfetamina en ratones

Figura 4: Efecto de los compuestos de la presente invención sobre la hiperactividad inducida por clordiazepóxido de anfetamina

Figura 5: Efecto de los compuestos de la presente invención sobre entierro de canica por ratón ("mouse marble burying")

Figura 6: Efectos de los compuestos de la presente invención sobre hipertermia inducida por estrés

Figura 7: XRPD de sal de ácido acético 1:1, forma α

Figura 8: XRPD de sal del ácido acético 1:1, forma β

Figura 9: XRPD de sal del ácido propiónico 1:1

Figura 10: XRPB de sal del ácido 2-hidroxi isobutírico 1:1

Figura 11: XRPD de sal del ácido adópico 2:1, forma α y β

- Figura 12: XRPD de sal del ácido adípico 2:1, forma β
- Figura 13: XRPD de sal del ácido adípico 2:1, forma γ
- Figura 14: XRPD de sal del ácido fumárico 2:1, forma $\alpha+\beta$
- Figura 15: XRPD de sal del ácido fumárico 2:1, forma α
- 5 Figura 16: XRPD de sal del ácido fumárico 2:1, forma γ
- Figura 17: XRPD de una mezcla de sal de ácido fumárico /solvato
- Figura 18: XRPD de sal del ácido maleico 2:1, forma α
- Figura 19: XRPD del ácido maleico mezcla/ solvato
- Figura 20: XRPD de sal del ácido malónico 2:1, forma α
- 10 Figura 21: XRPD de sal del ácido málico forma α
- Figura 22: XRPD de sal del ácido málico 2:1, forma $\alpha+\beta$
- Figura 23: XRPD de sal del ácido málico 2:1, forma γ
- Figura 24: XRPD de una mezcla de sal γ del ácido málico
- Figura 25: XRPD de sal del ácido glutárico 2:1, forma α
- 15 Figura 26: XRPD de sal del ácido oxálico 2:1, forma α
- Figura 27: XRPD de sal del ácido oxálico 2:1, forma β
- Figura 28: mezcla de sal del ácido oxálico
- Figura 29: sal del ácido sebácico 2:1, forma α
- Figura 30: XRPD de sal del ácido sebácico forma β
- 20 Figura 31: XRPD de sal del ácido sebácico 2:1, forma γ
- Figura 32: XRPD de una mezcla de sal del ácido sebácico /solvente
- Figura 33: XRPD de sal del ácido succínico 2:1, forma α
- Figura 34: XRPD de sal del ácido succínico 2:1, forma β
- Figura 35: XRPD de sal del ácido succínico, forma γ
- 25 Figura 36: XRPD de la mezcla de sal del ácido succínico /solvato
- Figura 37: XRPD de sal del ácido clorhídrico 1:1, forma α
- Figura 38: XRPD de sal del ácido bromhídrico, forma α
- Figura 39: XRPD de sal del ácido meso-tartárico 2:1, forma α
- Figura 40: XRPD de la mezcla de sal del ácido meso-tartárico /solvato

Figura 41: XRPD de la sal del ácido 2-oxoglutárico 2:1, forma α

Figura 42: XRPD de mezcla de sal de ácido fosfórico/solvato

Figura 43: XRPD de mezcla de sal del ácido 2-2-dimetilpropiónico/solvato

Figura 44: XRPD de mezcla de sal del ácido glutamínico /solvato

5

Descripción detallada de la invención

Los patrones del sueño varían ampliamente de persona a persona y también durante el transcurso de la vida de un individuo. Típicamente, un adulto duerme de 7 a 8 horas por noche, mientras que algunos necesitan 10-12 horas y otros pueden sentirse bien nuevamente durmiendo 4-5 horas. La cantidad y la calidad del sueño deberían ser suficientes para que la persona que duerme se sienta descansada, renovada y capaz de enfrentar las actividades del día siguiente en forma adecuada.

La calidad del sueño puede ser cuantificada subjetivamente, es decir, el sujeto de interés se evalúa a sí mismo o está siendo calificado con base en parámetros relevantes que describen la manera en que se percibe el sueño. Las calificaciones clínicas utilizadas incluyen HAS, HRSD y a los Índices Pittsburgh de Calidad del Sueño. Alternativamente, puede obtenerse información objetiva midiendo la actividad cerebral (electroencefalografía, EEG), actividad muscular (electromiografía, EMG), u observando parámetros fisiológicos, tales como los movimientos oculares. Mediante el uso de cuantificación objetiva del sueño, se han definido dos tipos de sueño, es decir, sueño REM y no REM, en mamíferos, y de hecho en seres humanos. El sueño REM (Movimiento Ocular Rápido) se define por ondas cerebrales de voltaje rápido y bajo (según lo medido por EEG) similar al estado de alerta, y actividades autónomas irregulares, tales como el ritmo cardíaco y la respiración. Este tipo de sueño está asociado con movimientos oculares horizontales rápidos, espasmos musculares involuntarios y soñar. El sueño no REM, por otro lado, se define por ondas cerebrales de voltaje lento y alto y las actividades autónomas, tales como ritmo cardíaco y presión sanguínea,

JPL

siendo lentas y regulares. El sueño no REM es un tipo de sueño profundo y sin tener sueños. Se cree que ciertos procesos restaurativos ocurren durante el sueño no REM, por ejemplo, la hormona del crecimiento está siendo liberada durante este tipo de sueño.

- 5 Cuando se obtiene EEG de un sujeto que se encuentra durmiendo, emerge un patrón de sueño que consiste en cinco etapas diferentes, cuatro etapas no REM y una etapa REM. La etapa 1 muestra una desaceleración de las actividades EEG y es la transición entre somnolencia a sueño ligero. La Etapa 2 muestra una aparición de husos de sueño y formas de ondas de complejo K. Las etapas 3 y 4 son caracterizadas por ondas lentas y son de sueño profundo. La etapa 5 es el sueño REM. La etapa 3 y la etapa 4 son denominadas a menudo sueño de ondas lentas o SWS. Por la noche, los individuos avanzan del estado de vigilia a la etapa 1 (latencia del sueño) y lentamente a través de las etapas 2 a 4. Luego, el individuo entra en un episodio de sueño REM seguido por la nueva progresión a través de las etapas 1-4. El patrón varía de persona a persona, aunque característicamente consiste en 4-5 ciclos durante la noche. Los ciclos cambian en el transcurso de la noche, de modo que la mayoría del sueño profundo (etapas 3 y 4) se produce durante la primera mitad de la noche y la mayoría del sueño REM se produce en la segunda mitad de la noche. En general, el adulto promedio experimenta que el 80% del sueño es sueño no REM y el 20% del sueño es sueño REM. Los patrones de apariciones de las diversas etapas de sueño durante la noche se llaman la arquitectura del sueño.

- 25 Una mejoría en el sueño o una falta de efectos adversos en el sueño asociados con una intervención terapéutica es juzgada finalmente por cómo el paciente percibe la calidad del sueño. Típicamente, los parámetros tales como latencia del sueño (tiempo antes de producirse el sueño), cantidad de despertares durante la noche, latencia del sueño si se despierta, la sensación de estar descansado y renovado por la mañana, insomnio, duración del sueño, suficiente cantidad de sueño, despertar por la mañana temprano, rendimiento al día

siguiente, y sueño excesivo durante el día son importantes para evaluar cómo un individuo percibe su sueño. Algunos de estos parámetros pueden ser evaluados más objetivamente midiendo EEG o EMG según lo descrito anteriormente.

En ratas, según lo mostrado en los ejemplos, los compuestos de la presente invención aumentan la cantidad de sueño de ondas lentas, disminuyen la cantidad de sueño REM y disminuyen la latencia del sueño en forma de pendiente de la dosis. Estos hallazgos preclínicos se espera que se traduzcan en una calidad del sueño mejorada para pacientes a quienes les son administrados dichos compuestos. Como se esperaría *prima facie* que los compuestos que tienen un efecto inhibitor combinado sobre la absorción de serotonina y noradrenalina reduzcan la calidad del sueño, esto es un resultado inesperado.

La presión sanguínea elevada puede dar origen a mareos y somnolencia, aunque a menudo un sujeto que sufre de presión sanguínea elevada no se da cuenta de su situación debido a que no hay síntomas inmediatos o severos. No obstante, es importante evitar incluso una presión sanguínea ligeramente elevada ya que probablemente tenga consecuencias, tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y hemorragia cerebral, a largo plazo.

La presión sanguínea se expresa normalmente como la presión sanguínea diastólica y sistólica. La presión sanguínea sistólica es la presión cuando el corazón está completamente contraído mientras que la presión sanguínea diastólica es la presión cuando el corazón está completamente relajado. La presión sanguínea se mide, típicamente, en reposo y en posición supina, es decir, cuando el sujeto está acostado. El sujeto sano promedio tendrá una presión sanguínea diastólica/ sistólica de 80-90/130-140 mm Hg.

Los datos mostrados en los ejemplos muestran que los compuestos de la presente invención dan origen a una disminución de la presión sanguínea en perros. Este descubrimiento preclínico se espera que se traduzca en un aumento de la presión sanguínea nulo o pequeño, tal vez una leve disminución de la presión sanguínea en un entorno clínico. Este es un resultado inesperado ya que

se esperaría prima facie que los compuestos que tienen un efecto inhibitor de la reabsorción de noradrenalina den origen a un aumento de la presión sanguínea.

El trastorno bipolar fue conocido, anteriormente, como enfermedad maníaco-depresiva y se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión. Un desafío mayor en el tratamiento de la depresión bipolar (o la depresión asociada con la enfermedad bipolar) consiste en evitar los cambios maníacos, es decir, evitar que los pacientes con depresión desarrollen episodios maníacos como consecuencia del tratamiento antidepresivo. La manía emergente por el tratamiento ha sido reportada para una fracción significativa de pacientes con depresión bipolar después del tratamiento con antidepresivos [*J. Clin. Psych.*, 67, supl. 11, 18-21, 2006]. Típicamente, los episodios maníacos son tratados con antipsicóticos, tales como quetiapina u olanzapina, ambos exhiben efectos antagonistas del 5-HT_{2A} o con litio. Un compuesto que combina la inhibición de la reabsorción de serotonina con un efecto antagonista sobre el receptor 5-HT_{2A} parecería ser, por ende, el compuesto ideal para el tratamiento de la depresión bipolar evitando una desviación maníaca. Como se muestra en los ejemplos 12 y 13, los compuestos de la presente invención muestran un efecto antimaniaco el cual en combinación con las propiedades antidepresivas sugiere un uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

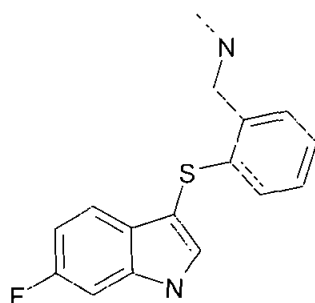
Las alteraciones del sueño y la ansiedad son características distintivas del trastorno de estrés post-traumático (PTSD, según sus siglas en inglés). Según lo descrito en otra parte, el efecto antagonista del 5-HT_{2A} de los compuestos de la presente invención proporciona mejoras en la calidad del sueño. Asimismo, la experiencia clínica con la prazosina, un antagonista del receptor α_1 , en el tratamiento de los veteranos militares que sufren de PTSD muestra que los antagonistas del receptor α_1 pueden reducir las pesadillas traumáticas y mejorar la calidad del sueño [*Biol Psychia.* 61, 928-934, 2007]. Como se muestra en los experimentos descritos en el Ejemplo 14, los compuestos de la presente invención muestran fuertes propiedades ansiolíticas. Por lo tanto, los compuestos de la

presente invención que combinan el efecto sobre la calidad del sueño y la ansiedad son útiles en el tratamiento de PTSD.

La melancolía es un subtipo particular de depresión a menudo conectada con depresión severa; este tipo de depresión también se denomina depresión melancólica. La melancolía está asociada con la ansiedad, miedo al futuro, insomnio, y pérdida de apetito. Los compuestos que inhiben tanto la reabsorción de la serotonina como de la norepinefrina, tales como, por ejemplo, la venlafaxina, han demostrado ser particularmente eficaces en el tratamiento de pacientes con depresión severa y melancolía [*Depres. Anxiety*, 12, 50-54, 2000]. Por añadidura el receptor adrenérgico α -1 y el antagonista del 5-HT_{2A} de los compuestos de la presente invención se espera que ayuden a la normalización del sueño, por tanto dichos compuestos son útiles en el tratamiento de la melancolía.

Los bochornos son un síntoma asociado con la transición menopáusica. Algunas mujeres pueden sufrir de esto hasta el punto en que interfiere con el sueño o con las actividades en general, donde es necesario el tratamiento. La terapia de reemplazo hormonal con estrógeno ha sido la práctica establecida por décadas, sin embargo, recientemente han sido expresadas preocupaciones sobre los efectos secundarios, tales como cáncer de mama y eventos cardíacos. Los ensayos clínicos con SSRI han demostrado que estos compuestos tienen un efecto sobre los bochornos, aunque menor que con los estrógenos [*J.Am.Med.Ass.*, 295, 2057-2071, 2006]. El tratamiento de los bochornos con compuestos que inhiben la reabsorción de serotonina, por ej., compuestos de la presente invención, sin embargo, podría ser un tratamiento alternativo para las mujeres que no pueden llevar a cabo una terapia con estrógeno o que no la aceptarían.

En una realización, la invención se refiere al compuesto I, el cual es [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina



[I]

y sus sales aceptables para uso farmacéutico, siempre que dicho compuesto no sea la base libre en una forma no cristalina.

En una realización, dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales (obtenidas por) adición de ácido, de ácidos que son no tóxicos. Dichas sales incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido sabacónico, 2-hidroxi isobutírico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, ácidos teofilina acéticos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también pueden prepararse a partir de sales inorgánicas, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención particular a las sales preparadas a partir del ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido meso tartárico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso y ácido nítrico. Se hace mención distintiva de la sal tartrato ácido L-(+). En los ejemplos se mencionan más sales.

Las formas de dosificación oral, y en particular las tabletas o cápsulas, son a menudo preferidas por los pacientes y el médico debido a su fácil administración y el consiguiente mejor acatamiento. Para las tabletas y cápsulas, es preferible que los ingredientes activos sean cristalinos. En una realización, los compuestos de la presente invención son cristalinos.

En una realización, los cristales de la presente invención son solvatos, es decir cristales donde las moléculas de solvente forman parte de la estructura cristalina. El solvato puede ser formado a partir de agua, en cuyo caso los solvatos son frecuentemente denominados hidratos. Alternativamente, los solvatos pueden ser formados a partir de otros solventes, tales como, por ejemplo, etanol, acetona o acetato de etilo. La cantidad exacta de solvato a menudo depende de las condiciones. Por ejemplo, los hidratos característicamente pierden agua a medida que aumenta la temperatura o a medida que disminuye la humedad relativa.

En una realización, los compuestos de la presente invención no son solvatos.

Para las formas de dosificación oral que utilizan ingredientes activos cristalinos, también es beneficioso si dichos cristales son bien definidos. En el presente contexto, el término "bien definido" en particular significa que la estequiometría está bien definida, es decir, que la relación entre los iones que forman la sal es la relación entre números enteros pequeños, tales como 1:1, 1:2, 2:1, 1:1:1, etc. En una realización, los compuestos de la presente invención son cristales bien definidos.

Algunos compuestos pueden ser higroscópicos, es decir, absorben agua cuando son expuestos a humedad. La higroscopicidad es generalmente considerada como una propiedad no deseada para los compuestos que deben ser presentados en una formulación farmacéutica, en particular en una formulación seca, tal como tabletas o cápsulas. En una realización, la invención provee cristales con baja higroscopicidad.

La solubilidad de un ingrediente activo es también de importancia para la elección de la forma de dosificación ya que puede tener un impacto directo sobre la bio-disponibilidad. Para las formas de dosificación oral, se cree generalmente que una solubilidad más elevada del ingrediente activo es beneficiosa ya que aumenta la bio-disponibilidad. Algunos pacientes, por ej., los pacientes mayores pueden tener dificultades para deglutir las tabletas, y las soluciones en gotas

orales pueden ser una alternativa adecuada para evitar la necesidad de deglutir las tabletas. A fin de limitar el volumen de una solución en gotas orales, es necesario tener una elevada concentración del ingrediente activo en la solución, lo cual nuevamente requiere una solubilidad elevada del compuesto. Se ha
5 descubierto que las sales de adición de ácido a partir de ácido 2-hidroxi isobutírico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico forman sales 1:1 bien definidas con una solubilidad relativamente elevada.

Los compuestos cristalinos de la presente invención pueden existir en más de una forma, es decir, pueden existir en formas polimórficas. Las formas
10 polimórficas existen si un compuesto puede cristalizar en más de una forma. La presente invención tiene el propósito de abarcar a todas las formas polimórficas, ya sea como compuestos puros o como sus mezclas. En una realización, la invención proporciona sales cristalinas del tartrato ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina el cual existe en dos formas polimórficas, la
15 forma α y la forma β . Las XRPD de la forma α y de la forma β se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Como se muestra en los ejemplos que aparecen más adelante, la forma α tiene un punto de fusión más elevado y una solubilidad más baja y se espera, por lo tanto, que sea una forma más estable que la forma β . En una realización en particular, la invención se refiere a la forma α del tartrato
20 ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina. En una realización en particular, la invención proporciona formas cristalinas del tartrato ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina con una XRPD con picos mayores en alrededor de 9,66, 14,53, 18,14 y 30,48 ($^{\circ}2\theta$). En una realización en particular, la invención proporciona formas cristalinas del tartrato
25 ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina con una XRPD según se ilustra en la Figura 1.

Debido a la actividad inhibidora de la reabsorción de serotonina y noradrenalina de los compuestos de la presente invención, estos son útiles para el tratamiento de enfermedades las cuales podrían beneficiarse de un aumento en

los niveles de serotonina y/o noradrenalina en el cerebro. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles puesto que no dan origen a una disminución adicional en la calidad del sueño de los pacientes, e incluso puede dar origen a una mejora en dicha calidad del sueño, y debido a que no dan origen a efectos secundarios cardiovasculares o solamente dan origen a efectos secundarios de ese tipo en forma reducida, tal como un aumento de la presión sanguínea. Por ende, en una realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad la cual se beneficiará de un aumento en los niveles de serotonina y/o noradrenalina en el cerebro, el método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En una realización, dicho tratamiento está asociado con pocos o ningún efecto adverso en el sueño o con una mejora de la calidad del sueño del paciente y/o con efectos secundarios cardiovasculares reducidos o ninguno, tales como aumento de la presión sanguínea.

En otra realización, la invención se refiere a un método para aumentar el nivel de serotonina y/o noradrenalina en el cerebro de un sujeto, el método consiste en administrar un compuesto de la presente invención a dicho sujeto.

En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como trastornos depresivos o trastornos de ansiedad, el método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita. En una realización adicional, dicho trastorno depresivo incluye trastorno depresivo grave, depresión postnatal, melancolía, distimia y depresión asociada con trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, sicosis, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson. En una realización adicional, los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia.

El perfil farmacológico único también torna a los compuestos de la presente invención útiles en el tratamiento del agotamiento profesional/estrés; dolor; dolor crónico, por ej., fibromialgia, dolor de cabeza del tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de hombros, dolor mientras se está
5 despierto, dolor durante las actividades diarias, dolor causado por cáncer y osteoartritis; y trastorno de estrés agudo.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de ADHD, bochornos e incontinencia urinaria por estrés, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
10 presente invención a un paciente que lo necesita.

En una realización, el paciente que se va a tratar ha sido diagnosticado con dicha enfermedad.

En una realización, el paciente que se va a tratar sufre de o experimenta calidad inadecuada del sueño.

15 En una realización, el paciente que se va a tratar sufre de o está en riesgo de sufrir de hipertensión.

En una realización, el compuesto de la invención es administrado en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

20 Una dosificación oral típica está en el rango de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y del modo de administración, el sexo, edad, peso y estado en general del sujeto tratado, la
25 naturaleza y severidad de la condición tratada y cualesquier enfermedades concomitantes a ser tratadas y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Una dosificación oral típica para adultos está en el rango de 0,1-50 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 0,5-30 mg/día, o 0,5-25

mg/día. Esto puede lograrse típicamente mediante la administración de 0,1-50 mg, tal como 0,5-30 mg, tal como 0,5, 1, 5, 10, 20 o 30 mg del compuesto de la presente invención.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto según se utiliza
5 en esta invención significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la severidad de la enfermedad o lesión así como también del peso
10 y estado general del sujeto. Se entenderá que determinar una dosificación apropiada puede lograrse utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro del conocimiento ordinario de un médico entrenado.

El término "tratamiento" y "tratar" según se utiliza aquí significa el manejo y
15 cuidado de un paciente para el propósito de combatir una condición, tal como una enfermedad o un trastorno que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. El término tiene el propósito de incluir el espectro completo de tratamientos para una condición dada de la cual está sufriendo el paciente, tal como la administración del compuesto activo para mitigar los síntomas o
20 complicaciones, para retardar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición, para mitigar o aliviar los síntomas y complicaciones y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o condición así como también para prevenir la condición, donde la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e
25 incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que se va a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

Tipicamente, el tratamiento de la presente invención involucrará la administración diaria de los compuestos de la presente invención. Esto puede involucrar la administración una vez al día, o la administración dos veces al día o incluso más frecuentemente.

5 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la terapia.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se beneficiará de un aumento en los niveles de serotonina
10 y/o noradrenalina en el cerebro.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastorno depresivo severo, depresión postnatal, melancolía, distimia, depresión asociada
15 con trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, sicosis, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social, agorafobia, ADHD, bochornos, incontinencia urinaria por
20 estrés, agotamiento profesional/estrés, dolor, dolor crónico, fibromialgia, dolor de cabeza tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de hombros, dolor mientras se está despierto, dolor durante las actividades diarias, dolor causado por cáncer y osteoartritis.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la presente
25 invención para utilizar en el tratamiento de trastornos afectivos, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastorno depresivo severo, depresión postnatal, melancolía, distimia, depresión asociada con trastorno bipolar, Mal de Alzheimer, sicosis, Enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o Enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social,

trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social, agorafobia, ADHD, bochornos, incontinencia urinaria por estrés, agotamiento profesional/estrés; dolor, dolor crónico, fibromialgia, dolor de cabeza tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de hombros, dolor mientras se está despierto, dolor durante las actividades diarias, dolor causado por cáncer y osteoartritis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos como un compuesto puro o en combinación con portadores o excipientes aceptables para uso farmacéutico, en dosis única o en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes aceptables para uso farmacéutico así como también con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como aquellas divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen las formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, tabletas, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos.

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

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como también polvos estériles que serán reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles con anterioridad a su uso.

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

Convenientemente, los compuestos de la invención son administrados en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 50 mg, tal como 0,5 mg, 1 mg, 5 mg o 10 mg de un compuesto de la presente invención.

Para las rutas parenterales tales como la ruta intravenosa, intratecal, intramuscular y de administración similar, típicamente las dosis están en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, ciclodextrina acuosa, o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deberían ser adecuadamente tamponadas, en caso de ser necesario, y el diluyente líquido hecho isotónico primero con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos son celulosa microcristalina, almidón, gomas, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, ágar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres celulósicos de alquilos inferiores.

Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno, ciclodextrina y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la invención y los portadores aceptables farmacéuticamente son luego administradas
5 fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas descritas de administración.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del
10 ingrediente activo, y las cuales pueden incluir un excipiente adecuado. Adicionalmente, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, gotas, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación
15 puede ser un comprimido en forma de polvo o gránulos (pellet) o en la forma de un caramelo de disolución lenta o pastilla. Alternativamente, los comprimidos, polvos y gránulos pueden ser colocados en una cápsula de gelatina dura. La cantidad de portador sólido puede variar aunque en general será entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g.

20 Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede estar en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las tabletas pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y posteriormente comprimiendo la mezcla en
25 una máquina formadora de tabletas convencional. Pueden utilizarse adyuvantes o aditivos utilizados generalmente para propósitos tales como coloración, sabor, preservación etc.

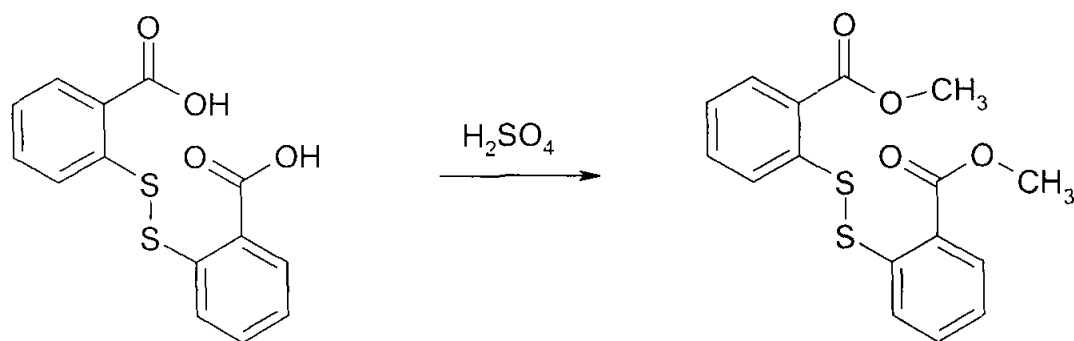
Pueden prepararse cápsulas que contienen un compuesto de la presente invención mezclando un polvo que comprende dicho compuesto con por ej.,

celulosa microcristalina y estearato de magnesio y se puede colocar dicho polvo en una cápsula de gelatina dura. Opcionalmente, dicha cápsula puede ser coloreada por medio de un pigmento adecuado. Típicamente, las cápsulas comprenderán 0,1-10% de un compuesto de la presente invención, tal como 0,15-
5 0,25%, 0,3-0,4%, 1,6-1,8%, y 3,3-3,5% de un compuesto de la presente invención – calculado como la base libre. Estas concentraciones pueden utilizarse para administrar en forma conveniente 0,5, 1, 5 y 10 mg de un compuesto de la presente invención en una forma de dosificación unitaria.

Pueden prepararse soluciones para inyecciones disolviendo el ingrediente
10 activo y posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la solución hasta el volumen deseado, esterilizando la solución y llenando con ella ampollas o frascos adecuados. Puede agregarse cualquier aditivo adecuado utilizado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de la tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

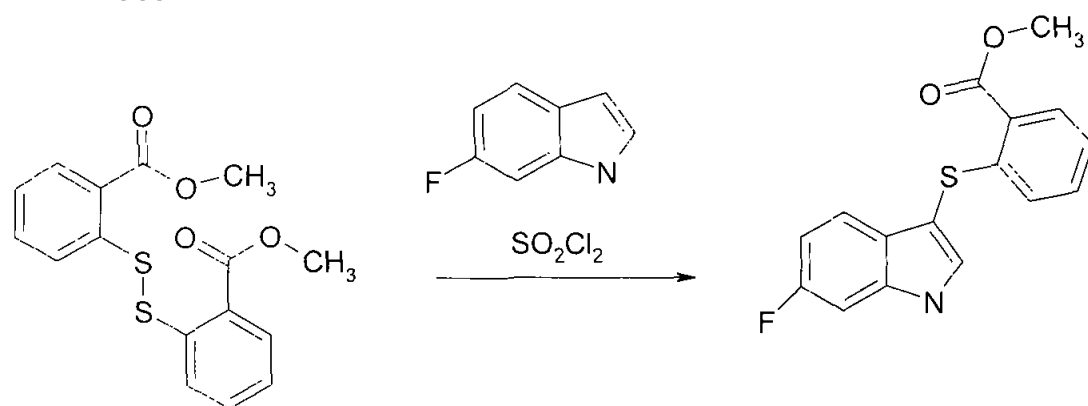
15 La base libre de la presente invención puede prepararse según lo divulgado en WO 2005/061455. Las sales de la presente invención pueden prepararse disolviendo la base libre en un solvente apropiado, agregando el ácido relevante, seguido por precipitación. La precipitación puede lograrse ya sea por la adición de un segundo solvente y/o evaporación y/o enfriamiento. Alternativamente, los
20 compuestos pueden sintetizarse según lo descrito más adelante

Paso 1

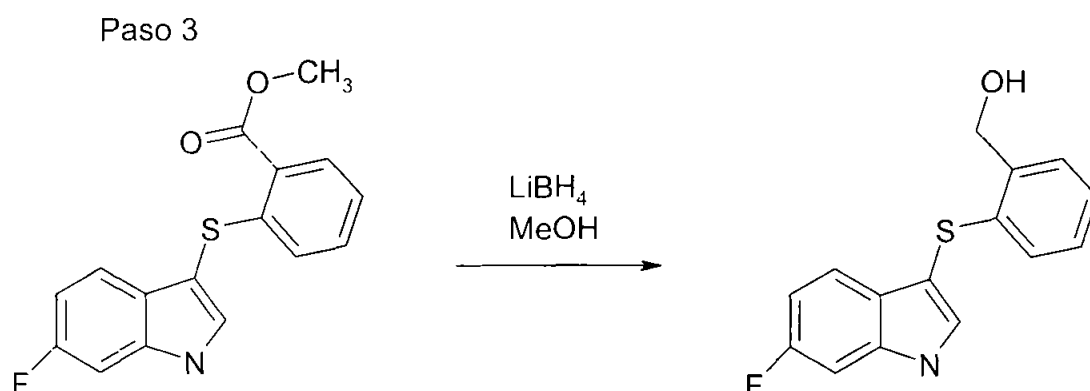


En el paso 1, 1 equivalente de ácido 2,2-ditiobenzoico se mezcla con 1,5-
2,5 equivalentes de H_2SO_4 , tal como 2 equivalentes, en metanol. La reacción se
5 lleva a cabo a temperatura de reflujo.

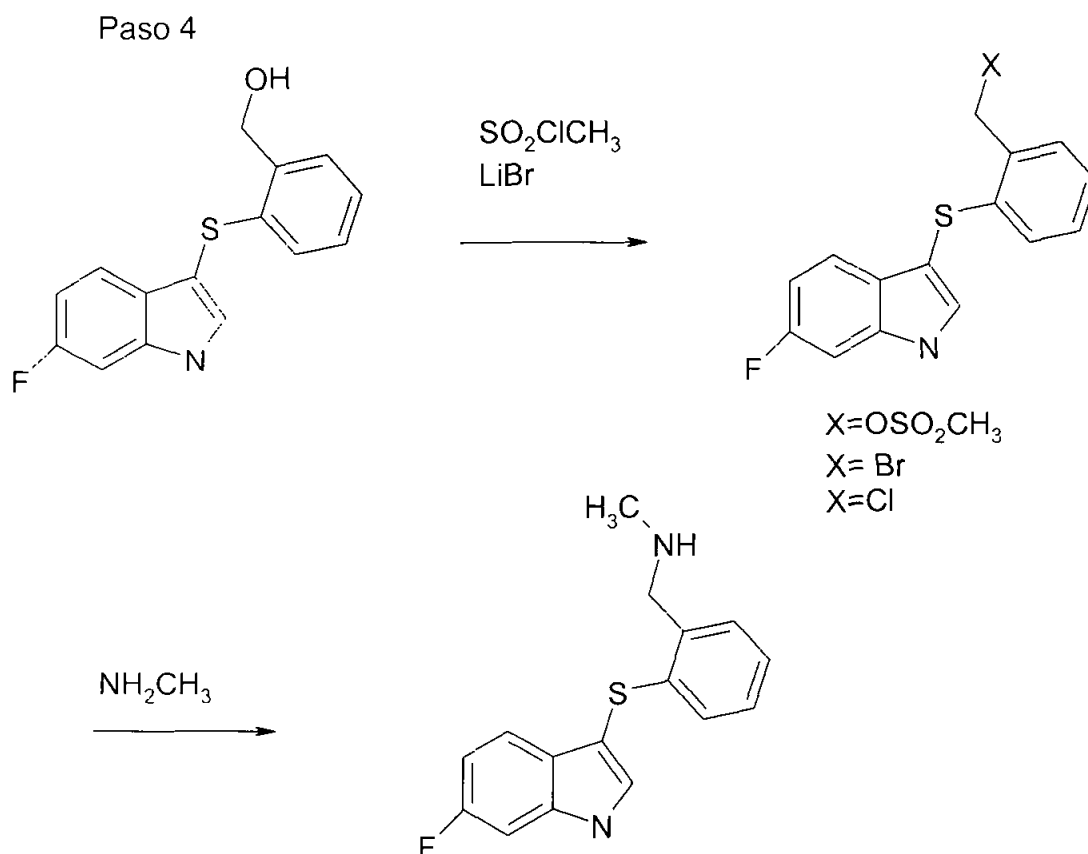
Paso 2



En el paso 2, 1 equivalente del éster del ácido di-benzoico se suspende en
DME bajo una atmósfera protectora, tal como N_2 , y se enfría hasta $10-15^\circ\text{C}$ luego
10 de lo cual se agrega lentamente cloruro de sulfurilo en DME en un leve exceso (1-
1,3 equivalente) manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de
 25°C . Después de eso, se agrega 6-fluoro-indol (alrededor de 2 equivalentes) en
DME y se enfría hasta $10-15^\circ\text{C}$ manteniendo aun la temperatura por debajo de
 25°C . Para completar la reacción, la mezcla se calienta hasta alrededor de 50°C
15 durante 1-3 horas. El producto del paso 2 puede recuperarse diluyendo la mezcla
de reacción con EtOAc seguido por un paso de lavado con NaHCO_3 y NaCl . La
fase orgánica se concentró y se evaporó junto con tolueno. Después de la
inoculación con cristales y de enfriar, el producto del paso 2 se obtiene como un
precipitado.



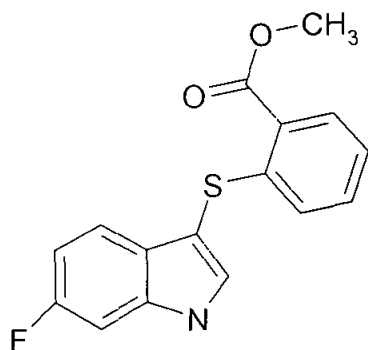
En el paso 3, al éster disuelto en THF (1 equivalente) se agrega lentamente LiBH_4 hasta alrededor de 2,5 equivalentes. Después de la adición, la temperatura se eleva hasta alrededor de 40°C . Luego se agregan alrededor de 2,5 equivalentes de metanol lentamente manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 55°C . Luego de completarse la reacción (~ 2 horas), se agrega ácido cítrico (alrededor de 2,5 equivalentes) para eliminar el LiBH_4 en exceso. La fase orgánica se recoge, se concentra y se evapora junto con iso-propanol. La mezcla obtenida se agrega lentamente al agua para permitir la precipitación, precipitado que se recolecta.



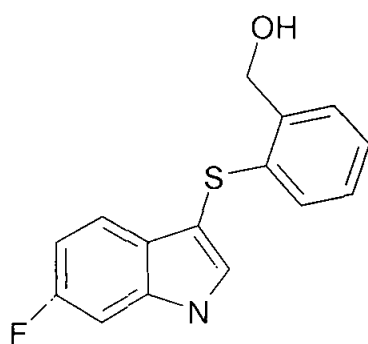
En el paso 4, a 1 equivalente del alcohol bencílico disuelto en THF se le agrega alrededor de 1,2 equivalentes de LiBr y alrededor de 1,5 equivalentes de NN-diisopropiletilamina (DIPEA). A esta mezcla, se agrega alrededor de 1,4 equivalentes de SO_2ClCH_3 disuelto en THF manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 50°C . La mezcla se agita durante 15-20 horas para completar la reacción. A la mezcla obtenida, se agregan lentamente 40 equivalentes de NH_2CH_3 , y la reacción se deja completar a alrededor de $40\text{--}45^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 5 horas. En esta etapa, puede agregarse un ácido apropiado para proporcionar la sal de adición del ácido correspondiente. En particular, la adición de alrededor de 1,4 equivalentes de ácido tartárico L-(+) dará lugar a la precipitación de la sal tartrato ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina.

En una realización, la invención proporciona compuestos que son útiles en la manufactura de compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención proporciona el compuesto éster metílico del ácido 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico, es decir

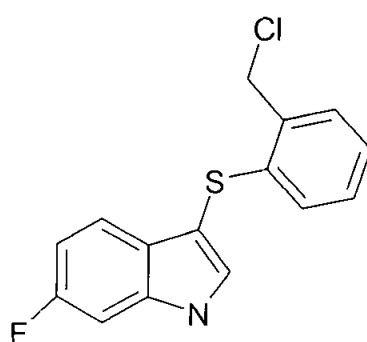
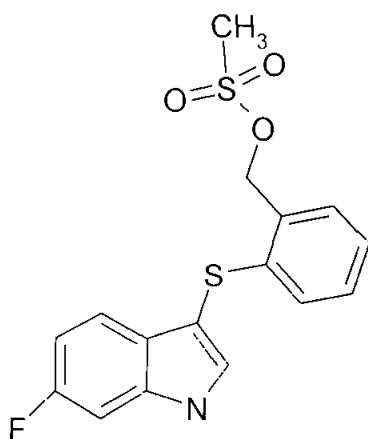


En una realización, la invención proporciona el compuesto [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol, es decir

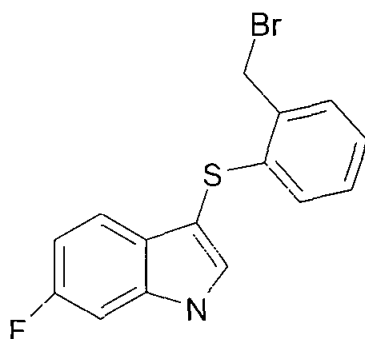


En una realización, la invención proporciona los compuestos 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil éster del ácido metansulfónico, 3-(2-clorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-1H-indol, y 3-(2-bromometil-fenilsulfanil)-6-

10 -fluoro-1H-indol, es decir



; y



Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en este documento, se incorporan como referencia en su totalidad y del mismo modo como si cada referencia estuviese individual y específicamente indicada para ser incorporada como referencia y como si estuviese cada una expuesta en su totalidad en este documento (hasta el máximo grado permitido por ley), sin importar cualquier incorporación de documentos particulares estipulada por separado, realizada en otra parte de este documento.

El uso de los términos "un/una" y "el/la/los/las" y referentes similares en el contexto de descripción de la invención debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, las frases "el compuesto" o "el compuesto de la invención" deben entenderse como haciendo referencia a diversos compuestos de la invención o a aspectos descritos particulares, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en esta invención son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor en particular o medición también proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificados con "aproximadamente" cuando resulte apropiado).

La descripción en este documento de cualquier aspecto o el aspecto de la invención que utiliza términos tales como "que comprende", "que tiene",

"incluyendo" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos tiene el propósito de proporcionar un respaldo para un aspecto similar o el aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se manifieste lo contrario o que se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en esta invención como conteniendo un elemento en particular debería entenderse como describiendo también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se manifieste lo contrario o que se contradiga claramente por el contexto).

10

Ejemplos

Métodos analíticos

Los Espectros de RMN H1 fueron registrados a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500. Se utilizó dimetil sulfóxido (99,8%D) como solvente, y se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia interno.

Los puntos de fusión se midieron utilizando Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC, siglas correspondientes a "Differential Scanning Calorimetry"). El equipo era un TA-Instruments DSC-Q1000 calibrado a 5°/min para dar el punto de fusión como valor de inicio. Se calentaron aproximadamente 2 mg de muestra a 5°/min en una cubeta con cierre holgado bajo flujo de nitrógeno.

El Análisis termogravimétrico (TGA) utilizado para valorar el contenido de solvente/agua del material seco se realizó utilizando un TGA-Q500 de TA-instruments. Se calentó una muestra de 1-10 mg a 10°/min en una cubeta abierta bajo flujo de nitrógeno.

Para los Difractogramas de polvo de Rayos X se hicieron las mediciones en un Difractómetro de Rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el rango 2θ 5-40° utilizando un detector X'celerator.

- 5 Para el Análisis de contenido CHN (CHN) se hicieron las mediciones en un instrumento Elemental Vario EL de Elemental. Se utilizaron aproximadamente 4 mg de muestra para los experimentos.

Ejemplo 1 Inhibición del transporte de serotonina y noradrenalina

- 10 Se preincubaron alícuotas de compuesto de ensayo y de la preparación de sinaptosoma cortical de rata durante 10 min/37°C, y luego se agregaron [^3H]NE o [^3H]5-HT (concentración final 10 nM). Se determinó la absorción no específica en presencia de 10 μM de talsupram o citalopram y la absorción total se determinó en presencia de solución búfer. Se incubaron las alícuotas durante 15 minutos a 37°C. Después de la incubación, el [^3H]NE o el [^3H]5-HT absorbidos por las
- 15 sinaptosomas se separaron por filtración a través de Unifilter GF/C, empapado previamente en 0,1 % de PEI durante 30 minutos, utilizando un programa de recolección de células Tomtec CellHarvester. Los filtros se lavaron y se hizo el conteo en un contador Wallac MicroBeta.

- 20 Los compuestos de la presente invención revelaron que son potentes inhibidores tanto de la reabsorción de serotonina como de la reabsorción de noradrenalina con valores IC_{50} de 0,4 nM y 4,4 nM, respectivamente, determinados utilizando concentraciones de compuestos que cubren tres décadas.

Ejemplo 2 antagonismo del 5-HT_{2A}

- 25 Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar las afinidades hacia los receptores de serotonina y se descubrió que exhiben un perfil antagonista con alta afinidad a receptores 5-HT_{2A} (K_i 14 nM). La afinidad (K_i 14 nM) se calcula a partir de $Y = 100/(1 + 10^{(X - \log \text{IC}_{50})})$ donde Y denota % de unión y X denota la concentración de compuesto. Se utilizaron 5 concentraciones de compuesto (1, 10, 30, 100, 1000 nM) para calcular el valor IC_{50} . K_i se calculó a

partir de la ecuación Cheng Prusoff $K_i = (IC_{50}/(1 + ([L]/K_d))$ Se determinó la afinidad en el (equipo con) número de catálogo 271650 de MDL Pharmservices.

En un ensayo funcional, los compuestos de la presente invención antagonizan la liberación de Ca^{2+} evocada por 5-HT_{2A} a partir de almacenamientos intracelulares y un análisis schild reveló un antagonismo competitivo con un valor pA2 de 6,88 correspondiente a Kb de 130 nM. El experimento se llevó a cabo de la siguiente manera: 2 o 3 días antes del experimento, células CHO que expresan aproximadamente 250 fmol/mg de receptores 5-HT_{2A} se colocan en placas a una densidad suficiente para proporcionar una capa mono-confluyente en el día del experimento. Las células son cargadas con tinte (kit Ca^{2+} de Molecular Devices) durante 60 minutos a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5% a 95% de humedad. Se controló la fluorescencia basal en un lector de placas por imágenes fluorométricas o FLIPR³⁸⁴ de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y un rango de emisión de 500 a 560 nm. La intensidad del láser se fijó a un nivel adecuado para obtener valores basales de aproximadamente 8000-10000 unidades de fluorescencia. La variación en la fluorescencia basal debería ser inferior al 10%. Se evalúan los valores EC₅₀ utilizando concentraciones en aumento del compuesto de ensayo que cubren por lo menos 3 décadas. Los valores pA2 se evalúan confrontando las curvas de respuesta a la dosis completa de 5-HT con cuatro concentraciones diferentes de compuesto (150, 400 1500 y 4000 nM). Los valores Kb también se evaluaron confrontando 2 décadas de concentraciones de sustancias de ensayo con EC₈₅ del 5-HT. Las sustancias de ensayo se agregan a las células 5 minutos antes del 5-HT. Se calculan los valores K_i utilizando la ecuación Cheng-Prusoff. En ambos casos se logró una Kb de 130 nM.

Ejemplo 3 antagonismo del receptor α_{1A}

Los compuestos de la presente invención se analizaron para determinar las afinidades hacia el receptor α_{1A} y se descubrió que exhiben un perfil antagonista con alta afinidad, K_i 14 nM.

En el día de los experimentos, las membranas (véase más adelante para encontrar una descripción de la preparación de las membranas) se descongelan y se homogeneizan en solución búfer utilizando un ultra turrax y se diluyen hasta la concentración deseada (5 µg/celda ~ 5 µg/900 µl, se almacenan en hielo hasta su
5 utilización).

Se inicia el experimento mezclando 50 µl de compuesto de ensayo, 50µl de [³H]-Prazosin y 900µl de membranas, y la mezcla se incuba durante 20 minutos a 25°C. La unión no específica se determina en presencia de 10µM de WB-4101 y se determina la unión total en presencia de solución búfer. Después de la
10 incubación, el ligando unido se separa del no unido por filtración a través de Unifilter GF/B, previamente empapado en 0,1% de PEI durante 30 minutos, utilizando un programa recolector de células Tomtec CellHarvester (D4.2..4), de 96 celdas. Los filtros se lavan 3 veces con 1 ml de solución búfer enfriado con hielo, se secan a 50°C y se agregan 35 µl de líquido de centelleo/celda a los filtros. Se
15 hace el conteo de la radiactividad que se adhiere en un Wallac OY 1450 MicroBeta. Se calcula la afinidad (K_i 10 nM) a partir de $Y = 100/(1 + 10^{(X - \log IC_{50})})$ donde Y denota el % de unión y X denota la concentración de compuesto. Las concentraciones de compuesto que cubren 2 décadas se utilizaron para calcular el valor IC₅₀. Se calculó K_i a partir de la ecuación de Cheng Prusoff $K_i = (IC_{50}/(1 +$
20 $([L]/K_d)))$

En un ensayo funcional, los compuestos de la presente invención antagonizan la liberación de Ca^{2+} evocada por adrenalina a partir de almacenamientos intracelulares y un ensayo funcional reveló que los compuestos eran antagonistas con una K_b de 64 nM.

25 Estos experimentos se llevaron a cabo esencialmente según lo descrito más abajo.

Todas las células se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10% de BCS, 4 mM de L-glutamina (o 2 mM en el caso de COS-7), y 100 unidades/ml de penicilina más 100 µg/ml de estreptomicina, a 37°C, en CO₂ al 5%.

Veinticuatro horas antes de los ensayos, las células CHO que expresaban los receptores alfa1A-7 humanos se sembraron en placas de microtítulo de paredes negras de 384 celdas recubiertas con poli-D-lisina. Se aspiró el medio de cultivo y las células se cargaron con tinte 1,5 μ M de Fluo-4 en solución búfer de ensayo compuesto por Solución Salina Balanceada de Hank (138 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1,3 mM de CaCl_2 , 0,5 mM de MgCl_2 , 0,4 mM de MgSO_4 , 0,3 mM de KH_2PO_4 , 0,3 mM de Na_2HPO_4 , 5,6 mM de glucosa) más 20 mM de HEPES pH 7,4, 0,05% de BSA y 2,5 mM de probenidol (50 μ l/celda) durante 1 hora en CO_2 al 5% a 37 °C. Luego de descartarse el exceso de tinte, las células se lavaron en solución búfer de ensayo y se estratificaron con un volumen final igual a 45 μ l/celda (o 30 μ l/celda para el ensayo del antagonista). En el caso de la evaluación del antagonista, se agregó antagonista o vehículo en este punto como una alícuota de 15 μ l en solución búfer que contiene 4% de DMSO, a 4x la concentración final, (DMSO final = 1%), seguido por una incubación de 20 min. Se controló la fluorescencia basal en un lector de placas por imágenes fluorométricas o FLIPR™ de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) con una longitud de onda de excitación de 488 nm y un rango de emisión de 500 a 560 nm. Se ajustó la energía de excitación del láser de modo que las lecturas de la fluorescencia basal fueran de aproximadamente 8.000 unidades fluorescentes relativas (RFU, según sus siglas en inglés). Luego, se estimularon las células a temperatura ambiente con agonistas diluidos en solución búfer de ensayo (15 μ l), y se midieron las RFU a intervalos de 1,5 segundos durante un periodo de 2,5 min. El cambio máximo en la fluorescencia se calculó para cada celda. Las curvas de respuesta a la concentración derivadas del cambio máximo en fluorescencia se analizaron por regresión no lineal (ecuación Hill). Para las determinaciones de antagonistas, después de 20 min de incubación de los compuestos (según lo explicado anteriormente), se agregaron concentraciones fijas de agonista de serotonina estándar.

Preparación de membranas

Las células se cultivaron hasta una confluencia del 95%, se lavaron dos veces con solución búfer (50 mM de Tris pH 7,7, 125 mM de NaCl) y se desprendieron raspando en un volumen de 10 ml de solución búfer/160 cm². Las células desprendidas se centrifugaron (7 min, 120 x g) y el gránulo se resuspendió en 8 ml de solución búfer y se homogeneizó (Ultra Torax). Se midió la concentración proteica con BCATM (Pierce #23223+23224).

Ejemplo 4 Cápsulas que contienen compuesto de la presente invención

En un primer paso, se mezcló el tartrato ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina con celulosa microcristalina. En un segundo paso, se mezcló dentro de esto estearato de magnesio. Se prepararon cápsulas con cuatro concentraciones – el ingrediente activo se señala como la base libre.

Ingrediente activo	0,5 mg	1 mg	5 mg	10 mg
Sal tartrato ácido	7,62 g	15,24	76,2	152,4
Celulosa microcristalina	2794,1 g	2776,56	2804,7	2748,3

Estearato de magnesio	28,3 g	28,2	29,1	29,3
Peso del contenido de la cápsula	283 mg	282	291	293

10,000 cápsulas se prepararon de cada lote.

Ejemplo 5 Impacto sobre la arquitectura del sueño

Las ratas fueron implantadas con electrodos de EEG y EMG para monitorear la actividad eléctrica cerebral y la actividad eléctrica muscular,

respectivamente. Los electrodos se conectaron a un radiotransmisor permitiendo una recolección continua de datos de actividad de animales en movimiento libre, sin perturbar y mantenidos en jaulas. Los datos de EEG y EMG se clasificaron visualmente para determinar los estados de ansiedad en vigilia, SWS y sueño REM. Se administró a un grupo de 10 ratas vehículo o el compuesto de la presente invención correspondiente a 0,4 mg/kg y 4 mg/kg de la base libre. Se aplicó un diseño cruzado en cuadrado de Williams de modo que cada animal recibe cada tratamiento una vez.

La tabla que aparece a continuación muestra el % de tiempo consumido en cada estado de ansiedad durante la segunda hora de registro, es decir, una a dos horas post inyección.

	Vigilia	SWS	REM
Vehículo	32,64	57,22	10,14
0,4 mg/kg	37,92	62,08	0,00
4,0 mg/kg	30,03	69,97	0,00

La tabla que aparece a continuación muestra la latencia del sueño en minutos, es decir, el tiempo desde la inyección del compuesto hasta el primer episodio de sueño consolidado.

	Vehículo	0,4 mg/kg	4,0 mg/kg
Minutos	40,11	26,43	20,62

Los datos en las tablas que anteceden muestran que los compuestos de la presente invención ejercen una supresión del sueño REM, que parece haber un aumento dependiente de la dosis en el sueño SWS, y que el estado despierto parece no verse en gran parte afectado por los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención suprimen el sueño REM según sería de esperar para los compuestos que tienen actividad NAT y SERT, sin embargo, lo hacen sin efectos de interrupción del sueño que a menudo acompañan a los compuestos con actividad SERT y NAT.

Adicionalmente, existe una disminución dependiente de la dosis en la latencia del sueño, es decir, el sueño comienza más rápido después de la administración de los compuestos de la presente invención.

Estos datos sugieren fuertemente que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento, por ej., de trastornos afectivos sin los efectos del sueño adversos acompañantes experimentados con los compuestos que tienen actividad de SERT y/o NAT. Los datos mostrados aquí son todos sorprendentes ya que los compuestos de la presente invención tienen un valor K_i más elevado (~40 veces) para el receptor 5-HT_{2A} de rata que para el receptor 5-HT_{2A} humano; por ende se esperaría que cualquier efecto mediado por 5-HT_{2A} sea más pronunciado en seres humanos que en ratas.

Ejemplo 6 Efecto sobre la presión sanguínea

Los efectos cardiovasculares de los compuestos de la presente invención se investigaron en perros de la raza Beagle con telémetro en las dosis de 0,25, 0,50 y 1,0 mg/kg proporcionadas por alimentación forzada. Se calcula la cantidad de compuesto como la base libre. Se utilizaron seis perros en el experimento, tres machos y tres hembras.

La presión sanguínea arterial (ABP, según sus siglas en inglés) sistólica media del grupo disminuyó en todos los grupos dosificados con fármaco, véase la tabla que aparece a continuación.

Tratamiento	Presión sanguínea arterial sistólica (Cambio de línea de partida (media±SD))
	(10-380 min)
Vehículo	2,38±4,49
0,25mg/kg	-4,26±5,98*
0,50mg/kg	-9,77±5,39*
1,00mg/kg	-6,30±6,63*

*p<0,05 (ambos géneros) en comparación con el grupo vehículo.

La presión ventricular izquierda sistólica media del grupo fue similarmente reducida en todos los grupos tratados con fármaco. Véase la tabla que aparece a continuación. Se observó un efecto del género para este parámetro.

	Presión ventricular izquierda sistólica (Cambio de línea de partida (media±SD))
Tratamiento	Período post-dosis I (10-380 min)
Vehículo	1,65±3,96
0,25mg/kg	-3,82±3,42 [‡]
0,50mg/kg	-11,13±4,05 ^{‡*}
1,00mg/kg	-3,08±5,37 ^{‡*}

^{*}p<0,05 (machos) comparado con el grupo vehículo.
[‡]p<0,05 (hembras) comparado con el grupo vehículo.

5 Estos datos muestran que los compuestos de la presente invención no
están asociados con aumentos en la presión sanguínea, los cuales están
normalmente asociados con compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la
reabsorción de noradrenalina. Por lo tanto, los compuestos de la presente
invención son útiles para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como, por ej.
10 la depresión sin o con solamente efectos secundarios cardiovasculares reducidos,
tales como presión sanguínea elevada.

Ejemplo 7 Preparación de la forma alfa de la sal tartrato ácido L-(+)

El tartrato ácido L-(+) de [2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
15 (75 g) se suspendió en una mezcla de metanol (225 ml) y tetrahidrofurano (375 ml)
y se calentó durante 24 horas a 50°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura
ambiente. El producto se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (60
ml) y se secó a 50°C hasta un peso constante. La RMN coincide con la estructura.

Ejemplo 8 Preparación de la forma alfa de la sal tartrato ácido L-(+)

Se disolvió tartrato ácido L-(+) de [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-
metil-amina (4g) en agua a reflujo y se trató con carbón activado . La solución se
filtró a través de celita , se cristalizó y el producto cristalizado se separó por
filtración. El producto humedecido se suspendió en etanol (100 ml), se calentó
25 hasta 50°C y se sembró con unos pocos cristales de la forma α. La suspensión se

agitó durante toda la noche a 50°C. La suspensión se enfrió en un baño de hielo durante una hora. El producto se separó por filtración y se secó en un horno con vacío a 40°C. La RMN coincide con la estructura.

Análisis de elementos: 54,85%C, 6,35%N, 4,92%H (Teoría para sal 1:1:
5 55,04%C, 6,42%N, 4,85%H).

Ejemplo 9 Caracterización de la forma alfa de la sal tartrato ácido L(+)

La forma alfa de la sal tartrato ácido L(+), según se preparó en el ejemplo 7 u
8, es cristalina (XRPD) – ver la Figura 1. La forma alfa tiene un punto de fusión de
10 ~193°C. Absorbe <0,1% de agua cuando se expone a humedad relativa elevada y
tiene una solubilidad de aproximadamente 1,5 mg/ml en agua, el pH es de 3,7 en
solución saturada.

Ejemplo 10 Preparación de la forma beta de la sal tartrato ácido L(+)

15 Se disolvió [2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina (108,5g) en
metanol (1,7L) calentando en un baño de agua caliente. Se agregó ácido tartárico
L-(+)- (56,9g), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.
La suspensión se enfrió en un baño de hielo durante dos horas. El sólido se
recolectó por filtración y se lavó con metanol frío. El producto se secó al vacío a
20 60°C. La RMN coincide con la estructura. Análisis de elementos: 54,99%C,
6,25%N, 4,91%H (Teoría para sal 1:1: 55,04%C, 6,42%N, 4,85%H).

Ejemplo 11 Caracterización de la forma beta de la sal tartrato ácido L(+)

La forma beta de la sal tartrato ácido L(+), según lo preparado en el ejemplo
25 10, es cristalina (XRPD) – ver la Figura 2. La forma beta tiene un punto de fusión
de ~189°C. La misma absorbe aproximadamente 0,6% de agua cuando es
expuesta a humedad relativa elevada y tiene una solubilidad de aproximadamente
2.0 mg/ml en agua, el pH es de 3,7 en solución saturada.

Ejemplo 12 Efectos antimaniacos – respuesta sensibilizada a la anfetamina en ratones

En todos los experimentos, los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12 con luces prendidas a las 06:00 h. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum*. Los animales se llevaron al laboratorio experimental por la tarde el día antes de realizarse el experimento. Todas las dosis de fármaco están registradas como mg de sal por kg. Se recogieron las muestras de sangre dentro de los 30 minutos después de finalizado el ensayo.

La administración intermitente repetida de anfetamina causa el desarrollo de una respuesta sensibilizada a un estímulo subsiguiente con anfetamina. Este fenómeno ha sido propuesto para hacer un modelo de la naturaleza crónica y progresiva del trastorno bipolar.

Animales: Ratones NMRI machos con un peso de 19-21g fueron suministrados en Harlan, Los Países Bajos. Los animales se albergaron 4 por jaula en jaulas makrolon (20 x 35 cm) con dos casas de plástico y material de nido para embellecimiento. Los animales tenían 5 días de adaptación a la instalación para animales con anterioridad al inicio del experimento.

Equipo: jaulas Makrolon (20 x 35 cm) colocadas en cuadrados equipados con fuentes de luz infrarroja 5 x 8 y fotocélulas espaciadas por 4 cm se utilizaron para registrar la actividad locomotora de los animales. Los rayos de luz atravesaban la jaula 1,8 cm por encima del fondo de la jaula. El registro de un recuento de motilidad requirió la interrupción de rayos de luz adyacentes, evitando de ese modo los recuentos inducidos por movimientos estacionarios de los ratones.

Disposición del experimento: Los animales fueron tratados previamente con sulfato de anfetamina 2,50 mg/kg (10 ml/kg s.c.) o vehículo durante 5 días consecutivos. Después de 11 +/- 1 días del período de abstinencia, los animales fueron inyectados con fármaco de ensayo o inyección de vehículo. Se disolvió cloruro de litio en agua destilada y se inyectó s.c. (6 ml/kg) en dosis de 40 mg/kg

(0,94 mEq/kg), 30 minutos antes del ensayo. El compuesto de ensayo tartrato ácido L-(+) de ([2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina se disolvió en de hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10 % y se inyectó s.c. en dosis de 0,08 y 0,4 mg/kg 60 minutos antes del ensayo. Debido a la afinidad inferior del compuesto de ensayo con el receptor 5HT_{2A} de roedor con respecto al receptor humano, las
5 dosis de ensayo de compuesto de ensayo se combinó con una dosis de MDL 100907 ([R-(+)-a- (2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidina metanol]) que logra una completa ocupación de este receptor. 30 minutos antes del ensayo, los animales se colocaron en las cajas de actividad para habituarse. Después del
10 periodo de adaptación, los ratones fueron inyectados con una dosis baja de anfetamina como estímulo (1,25 mg/kg o solución salina, 10 ml/kg) y la actividad locomotora se midió durante 60 minutos. Los ratones recibieron las dosis por el peso promedio de 16 animales.

El pretratamiento con anfetamina (2,50 mg/kg, s.c. 5 días) dio como
15 resultado una respuesta sensibilizada (mayor actividad locomotora) a un estímulo agudo con anfetamina en dosis baja (1,25 mg/kg, s.c) (**P<0,001). El litio (0,94 mEq/kg) y el MDL 100907 (0,3 mg/kg) disminuyeron significativamente la actividad locomotora inducida (* P>0,05). El compuesto de ensayo solo, 0,08 mg/kg y 0,4 mg/kg, no tuvo efecto alguno sobre la actividad locomotora inducida. Las dosis
20 ensayadas de compuesto de ensayo, MDL 100907 y litio no tuvieron efecto significativo alguno sobre la actividad de línea de referencia . Sin embargo, la combinación de compuesto de ensayo (0,08 mg/kg y 0,4 mg/kg) con MDL 100907 (0,3 mg/kg) dio como resultado una actividad de línea de referencia significativamente reducida en animales tratados previamente con solución salina
25 (**P<0,001) – véase la Figura 3

Ejemplo 13 Efecto antimaniaco – Actividad locomotora en ratas inducida por Anfetamina y clordiazapóxido (Sic)

La actividad locomotora aumentada inducida por una combinación apropiada de anfetamina y clordiazepóxido es un modelo propuesto para manía animal . La actividad locomotora inducida puede ser revertida por el Litio.

En todos los experimentos, los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-
5 oscuridad 12:12 con luces prendidas a las 06:00 h. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum*. Los animales fueron llevados al laboratorio experimental por la tarde el día antes de realizarse el experimento. Todas las dosis de fármaco están registradas como mg de sal por kg. Se recogieron las muestras de sangre dentro de los 30 minutos después de finalizado el ensayo.

10 Animales: Las ratas Wistar macho con un peso de 160-175g fueron suministradas de Harlan, Los Países Bajos. Los animales fueron albergados 4 por jaula en jaulas makrolon (20 x 35 cm) con una casa de plástico para embellecimiento . Las ratas tuvieron 5 días de adaptación a la instalación para animales con anterioridad al inicio del experimento.

15 Equipo: jaulas Makrolon (20 x 35 cm) colocadas en un marco en U equipadas longitudinalmente con 4 fuentes de luces infrarrojas y fotocélulas se utilizaron para registrar la actividad locomotora de los animales. Los rayos de luz atravesaban la jaula 4 cm por encima del fondo de la jaula. El registro de un recuento de la motilidad requirió la interrupción de rayos de luz adyacentes,
20 evitando de ese modo los recuentos inducidos por movimientos estacionarios de la rata. Una capa delgada de material de paja estándar cubría el fondo de la jaula.

Disposición del experimento: Se disolvió cloruro de litio en agua destilada y se inyectó s.c. (6 ml/kg) en dosis de 0,94 mEq/kg (40 mg/kg), 210 min antes del ensayo. El compuesto de ensayo (véase el Ejemplo 12) se disolvió en
25 hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% y se inyectó s.c. en dosis de 0,4 mg/kg sola o combinada con 0,3 mg/kg MDL 100907 60 minutos antes del ensayo. Se disolvió sulfato de anfetamina (1,2 mg/kg) en 0,9% de NaCl y se inyectó s.c. (1 ml/kg) 35 minutos antes del ensayo. Se disolvió clordiazepóxido (10,0 mg/kg) en hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% y se inyectó s.c. (5 ml/kg) inmediatamente

después de la inyección de anfetamina. 35 minutos después de las inyecciones de anfetamina y clordiazepóxido, los animales se colocaron individualmente en cajas de ensayo y se midió la actividad durante 120 minutos.

El tratamiento con anfetamina (1,2 mg/kg) y clordiazepóxido (10,0 mg/kg) dio como resultado una mayor actividad locomotora significativamente más grande que la de los animales tratados con vehículo ($***P < 0,001$). El litio (0,94 mEq/kg) y MDL 100907 (0,3 mg/kg) revirtieron significativamente la actividad locomotora inducida ($***P < 0,001$). El compuesto de ensayo 0,4 mg/kg mostró una tendencia a aumentar la actividad locomotora inducida, aunque no significativamente. Sin embargo, la combinación de compuesto de ensayo (0,4 mg/kg) con MDL 100907 (0,3 mg/kg) dio como resultado una atenuación significativa de la actividad locomotora inducida. Las dosis ensayadas de Litio, MDL 100907 y compuesto de ensayo no tuvieron efecto alguno sobre la actividad de línea de referencia – véase la Figura 4.

Ejemplo 14 Efectos ansiolíticos

En todos los experimentos, los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12 con luces prendidas a las 0600 h. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum*

Entierro de Canica por Ratón

Para los roedores, el entierro funciona como un comportamiento defensivo, utilizado para disminuir la intensidad de una amenaza o su vulnerabilidad a la misma. Los investigadores han investigado el comportamiento de entierro defensivo utilizando una variedad de objetos amenazantes tales como agujones electrificados y alimentos y líquidos con sabor desagradable. Los objetos benignos tales como canicas y gránulos de alimento también activan un comportamiento de enterrar. Los ratones probablemente entierran objetos no dañinos porque son novedosos, y por lo tanto, son percibidos como una amenaza. La administración

en dosis aguda de fármacos ansiolíticos y antidepresivos reduce la cantidad de canicas enterradas en este paradigma.

Los ratones BALB/cByJ macho (22-28 g) se albergaron 5/jaula. Se llevaron a cabo dos experimentos. Los ratones recibieron vehículo o 0,625, 1,25, o 5 mg/kg (s.c.) del Compuesto de ensayo (véase el ejemplo 12). 30 Minutos después de la inyección, los animales se colocaron individualmente en jaulas que contenían 20 canicas (2 filas de 10) encima de 3,18 cm (1,5 pulgadas) de material que hace de cama (bedding) Aspen. Después de un período de ensayo de 30 minutos, los ratones fueron regresados a sus jaulas, y se contó la cantidad de canicas visibles (menos de 2/3 cubiertas con la paja) y se sustrajo de 20 para dar la cantidad de canicas enterradas.

La cantidad de canicas enterradas fue reducida significativa y equivalentemente mediante el pretratamiento con las tres dosis de compuesto de ensayo (N=9-11/grupo) – véase la Figura 5.

15 Hipertermia inducida por estrés

El ensayo de hipertermia inducido por estrés (SIH, según sus siglas en inglés) se basa en el principio de que, al igual que otros mamíferos, los ratones tienen una respuesta hipertérmica natural al estrés. En este paradigma, el factor estresante es la toma de la temperatura rectal. Se considera que esta respuesta fisiológica refleja el nivel de ansiedad del animal, y es atenuada por el pretratamiento con fármacos ansiolíticos tales como las benzodiazepinas.

Los ratones C57Bl/6 machos (18-21 g) fueron albergados 5/jaula hasta 1 día antes del experimento, tiempo en el cual fueron llevados a la sala de ensayo y colocados en jaulas en forma individual. El ensayo se llevó a cabo durante un periodo de dos días desde 9-12am. Los ratones recibieron vehículo, clordiazepóxido (10mg/kg), o 0,02, 0,08, o 0,32 mg/kg de compuesto de ensayo (s.c.). Una hora después, se midió la temperatura central con una sonda rectal (T1) y cada animal fue regresado a su jaula. Diez minutos más tarde, se obtuvo

una segunda lectura (T2). Se calculó la diferencia entre las dos lecturas (T2 – T1) como la medida de hipertermia inducida por estrés.

El aumento de la temperatura central entre la primera y la segunda medida, es decir, la hipertermia inducida por estrés (SIH), fue reducido significativamente mediante pretratamiento con CDP ($p < 0,01$), y en forma dependiente de la dosis
5 luego del tratamiento con el compuesto de ensayo – véase la Figura 6.

Ejemplo 13 (SIC) – Sales cristalinas de [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina

10 Disolver 5 gramos de [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina en 100 ml de EtOH produjo una solución madre 0,175 M en EtOH de la cual se utilizaron alícuotas de 2,0 ml (100 mg de base).

Disolver 5 gramos de [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina en 125 ml de THF produjo una solución madre 0,140 M en THF de la cual se
15 utilizaron alícuotas de 2,5 ml (100 mg de base).

Las alícuotas dadas se colocaron en tubos de ensayo y mientras se agitaban, se agregó ácido en cantidad de 1,00 equivalente . Si el ácido era un líquido, se agregó en forma pura, de otro modo, se disolvió en el solvente dado con anterioridad a la adición. Después de mezclar y precipitar , se continuó la
20 agitación durante la noche y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se secó durante toda la noche a temperatura ambiente sin vacío.

La tabla que aparece a continuación sintetiza las características de las sales individuales.

Ácido (Base Ácido)	PM (g/mol)	°C %H %N (Encontrado)			%C %H %N (Teoría)			TGA % de pérdida de peso (-> Temp)	DSC (T _{inicio} /T _{pico}) °C	Solvente	forma cristalina XRPD y comentarios
L(+)-tartrato 1:1	150,1	55,09	6,41	4,89	55,04	6,42	4,85	<0,1 (150C)	194,3/194,4	EtOH	α
L(+)-tartrato 1:1	150,1	54,99	6,25	4,91	55,04	6,42	4,85	<0,1 (150C)	189,8/190,1	MeOH	β
sal del ácido acético 1:1	60,1	62,40	8,06	5,63	62,40	8,09	5,53	17 (160C)	178,3/178,9	EtOH	α
sal de Ácido Acético 1:1	60,1	62,08	7,74	5,75	62,40	8,09	5,53	18,9 (156C)	Sin pico de fusión	THF	β
sal del ácido propiónico 1:1	74,1	63,24	7,74	5,94	63,31	7,77	5,87	20 (145C)	177,9/179,4	EtOH	α
sal del ácido 2,2 dimetil propiónico 1:1	102,1	64,96	6,38	7,00	64,92	7,21	6,49	21,0 (117C)	101,5/115,4	THF	Cristalina, mezcla/solvato
ácido 2-Hidroxibutírico 1:1	104,1	61,48	7,12	6,01	61,52	7,18	5,94	<0,1 (121C)	173,2/173,9	EtOH	α
ácido adipico, ácido 1,6- hexanodioico 2:1	146,14	63,06	7,54	5,83	63,48	7,80	5,61	2,6 (175C)	210,4/210,5	EtOH	α + β
ácido adipico, ácido 1,6- hexanodioico 2:1	146,14	63,26	7,67	5,73	63,48	7,80	5,61	0,2 (165C)	208,2/208,8	EtOH	β
ácido fumárico 2:1	116,07	62,58	8,11	5,02	62,77	8,14	4,98	<0,1 (152C)	192,5/194,2	EtOH	α + β
ácido fumárico 2:1	116,07	62,70	8,07	5,05	62,77	8,14	5,61	<0,1 (149C)	180,8/181,6	EtOH	α
ácido fumárico (mezcla)	116,07	62,73	7,05	5,76	59,69	6,96	4,76	10,5 (153C)	189,2/191,3	THF	Cristalina: mezcla/solvato
ácido glutárico, ácido 1,5- pentanodioico 2:1	132,12	62,91	7,80	5,56	63,05	7,95	5,43	<0,1 (134C)	160,7/161,1	EtOH	α
ácido maleico 2:1	116,1	62,56	8,05	5,09	62,77	8,13	5,98	<0,1 (137C)	163,2/165,0	EtOH	α
ácido maleico (mezcla)	116,1	59,03	5,95	5,44				9,8 (100C)	163,0/164,3	THF	Cristalina: mezcla/solvato
ácido malónico 2:1	104,0	61,78	8,19	5,14	62,11	8,28	5,06	18,9 (214C)	207,8/207,9	EtOH	α
ácido oxálico 2:1	90,0	60,81	8,23	4,95	61,62	8,45	4,87	0,2 (158C)	207,9/207,9	EtOH	α
ácido oxálico (mezcla)	90,0	58,82	6,82	5,35				8,0 (150C)	185,8/186,3	THF	Parcialm cristalina: mezcla/solvato

247

Ácido (Base:Ácido)	PM (g/mol)	%C %H %N (Encontrado)			%C %H %N (Teoría)			TGA % de pérdida de peso (-> Temp)	DSC (T _{inert} /T _{perd}) °C	Solvente	forma cristalina XRPD y comentarios
ácido 2-Oxoglutarico 2:1	146,09	61,37	7,59	5,17	61,82	7,79	5,05	10,0 (164C)	148,0/153,6	EtOH	"
ácido Sebáico, ácido 1,8-octanodioico 2:1	202,2	65,02	7,20	6,21	65,11	7,23	4,98	<0,1 (147C)	153,8/154,6	EtOH	"
ácido sebáico, ácido 1,8-octanodioico 2:1	202,2	65,02	7,14	6,31	65,11	7,23	4,98	<0,1 (137C)	152,9/154,4	EtOH	β
ácido sebáico, ácido 1,8-octanodioico (mezcla)	202,2	62,73	5,13	6,91				3,1 (108C)	85,5/91,6	THF	Parcialm. cristalina: mezcla/ solvato
ácido succínico, ácido 1,4-butanodioico, 2:1	118,1	62,48	8,09	5,29	62,58	8,11	5,25	<0,1 (137C)	180,8/181,3	EtOH	"
ácido succínico, ácido 1,4-butanodioico, 2:1	118,1	62,49	8,05	5,36	62,58	8,11	5,25	<0,1 (152C)	195,7/196,6	EtOH	β
Ácido succínico, ácido 1,4-butanodioico, (mezcla)	118,1	60,78	6,93	5,59				3,8 (115C)	168,1/170,6	THF	Cristalina: mezcla/ solvato
ácido L-málico, ácido L-2-hidroxi butanodioico 2:1	134,1	60,14	7,58	5,24	61,17	7,93	5,13	<0,1 (145C)	155,8/158,9	EtOH	" y β
ácido L-málico, ácido L-2-hidroxi butanodioico 2:1	134,1	61,02	7,87	5,23	61,17	7,93	5,13	<0,1 (150C)	167,8/168,4	EtOH	"
ácido L-málico, ácido L-2-hidroxi butanodioico (mezcla)	134,1	59,16	6,53	5,52				2,2 (135C)	151,2/154,7	THF	Cristalina: mezcla/ solvato
ácido M-tartárico, ácido meso-2,3-dihidroxi butanodioico hidrato 2:1	150,1	59,63	7,67	5,13	59,82	7,75	5,02	<0,1 (175C)	209,2/209,8	EtOH	"
ácido M-tartárico, ácido meso-2,3-dihidroxi butanodioico hidrato (mezcla)	150,1	60,04	6,73	5,76				9,6 (164C)	202,2/205,5	THF	Cristalina: mezcla/ solvato
Ácido glutamínico hidrato 1.1	165,15	42,26	9,43	6,13	55,86	9,31	5,80	<0,1 (142C)	185,9/189,6	THF	Cristalina: mezcla/ solvato

Ácido (Base:Ácido)	PM (g/mol)	%C %H %N (Encontrado)			%C %H %N (Teoría)			TGA % de perdida de peso (-> Temp)	DSC (T _{onset} /T _{peak}) °C	Solvente	forma cristalina XRPD y comentarios
cloruro de hidrógeno 1 1	36,45	59,37	8,36	5,25	59,52	8,68	5,00	<0,1 (155C)	221,9/222,5	THF	14
Acido bromhídrico 1.1	80,90	52,43	7,52	4,56	52,32	7,63	4,39	<0,1 (161C)	205,0/205,2	THF	15
Acido fosfórico (mezcla)	98,0	53,88	7,80	5,09	49,99	7,29	4,72	1,0 (134C)	209,4/210,3	EtOH	Parcialmente cristalina

Los difractogramas de polvo de rayos X (XRPD, según sus siglas en inglés) para las diversas sales se ilustran en las Figuras 7-45. La tabla que aparece a continuación sintetiza los picos principales en los difractogramas individuales.

5 XRPD se midieron en un difractómetro de Rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación con CuK_{α1}. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el rango 2θ 5-40° utilizando un detector X'celerator.

10 **Posiciones de picos de rayos X seleccionados (°2θ), 2:1 significa 2 bases a 1 ácido. Todos los valores ±0,1°**

Sal	1	2	3	4
L(+)-tartrato ácido α	9,66	14,53	18,14	30,48
L(+)-tartrato ácido β	5,91	10,05	20,43	36,04
Acetato 1:1 α	8,96	13,73	21,10	27,08
Acetato 1:1 β	6,81	11,19	20,46	21,82
Propionato 1:1 α	9,38	10,83	27,78	34,79
Acido hidroxibutírico 1:1 α	5,91	20,19	26,57	37,07
sal del ácido adipínico 2:1 α	8,83	11,04	30,16	31,66
Sal del ácido adipínico 2:1 β	13,51	20,60	24,66	29,18
Sal del ácido adipínico 2:1 γ	9,62	11,53	19,84	29,71
Fumarato 2:1 α	8,15	18,95	20,06	36,35
Fumarato 2:1 β	11,80	18,39	21,18	25,83
Fumarato 2:1 γ	14,95	20,63	20,86	31,15
Fumarato mezcla/ solvato	7,29	14,90	17,69	29,78
Maleato 2:1 α	9,02	18,05	19,83	22,53
Maleato mezcla/ solvato	7,28	10,30	20,68	29,35
Malonato 2:1 α	6,18	9,35	16,17	28,27
Malato 2:1 α	5,98	8,05	18,82	28,37
Malato 2:1 β	10,64	15,40	20,71	25,10
Malato 2:1 γ	5,69	17,12	17,98	28,71
Malato mezcla/ solvato	7,70	9,87	19,78	24,81
Glutarato 2:1 α	6,39	13,93	19,86	32,27
Oxalato 2:1 α	13,43	16,51	25,40	29,28
Oxalato 2:1 β	6,39	17,61	19,21	32,28
Oxalato mezcla/ solvato	6,98	7,72	18,00	27,44
sal del ácido sebáico 2:1 α	9,60	14,80	19,82	22,90
sal del ácido sebáico 2:1 β	9,37	14,94	18,84	31,13
sal del ácido sebáico 2:1 γ	8,99	13,51	18,65	27,18
sal del ácido sebáico mezcla/ solvato	7,24	8,02	14,50	21,76
Succinato 2:1 α	9,37	15,77	20,85	31,13
Succinato 2:1 β	9,60	16,29	19,82	32,03
Succinato 2:1 γ	8,17	19,00	24,05	26,98
Succinato mezcla/ solvato	7,28	11,23	16,92	26,61
Clorhidrato 1:1 α	14,04	16,94	24,37	29,64
Bromhidrato 1:1 α	5,92	8,28	20,93	29,91
M-tartrato 2:1 α	6,21	18,66	20,33	24,20
M-tartrato mezcla/ solvato	10,03	16,22	23,26	27,10
2-Oxoglutarato 2:1 α	6,37	13,93	17,30	30,42
Fosfato mezcla/ solvato	5,88	7,62	17,99	25,67
Sal del ácido 2,2 dimetilpropiónico, mezcla/ solvato	6,25	16,11	21,29	29,34
sal del ácido glutamínico mezcla/ solvato	13,61	21,29	25,78	32,79

REIVINDICACIONES

1. [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina y sus sales aceptables para uso farmacéutico, siempre y cuando no sea la base libre en una forma no cristalina.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es cristalino.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 el cual es la sal tartrato ácido L-(+)- de [2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 con un patrón de difracción de rayos X según se muestra en la Figura 1.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 con un patrón de difracción de rayos X según se muestra en la Figura 2.
6. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en terapia.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 junto con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Un método para aumentar el nivel de serotonina y/o noradrenalina en el cerebro de un sujeto, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a un sujeto que lo necesita.
9. Un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos afectivos, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastorno depresivo severo, depresión postnatal, melancolía, distimia, depresión asociada con trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, sicosis, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas,

- fobia social, agorafobia, ADHD, incontinencia urinaria por estrés, agotamiento profesional/estrés; dolor; dolor crónico, fibromialgia, dolor de cabeza tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de hombros, dolor mientras se está despierto, dolor durante las actividades diarias, osteoartritis y dolor causado por cáncer, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 a un paciente que lo necesita.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho paciente sufre de o experimenta calidad de sueño inadecuada.
- 10 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho paciente sufre de o está en riesgo de sufrir de hipertensión.
12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre trastornos afectivos, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastorno depresivo severo, depresión postnatal, melancolía, distimia, depresión asociada con trastorno bipolar, mal de Alzheimer, sicosis, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social, agorafobia, ADHD, incontinencia urinaria por estrés, agotamiento profesional/estrés; dolor; dolor crónico, fibromialgia, dolor de cabeza tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de hombros, dolor mientras se está despierto, dolor durante las actividades diarias, osteoartritis y dolor causado por cáncer.
- 20 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho medicamento está destinado para el tratamiento de pacientes que sufren de o que experimentan calidad de sueño inadecuada.
- 25

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho medicamento está destinado para el tratamiento de pacientes que sufren de o que corren riesgo de sufrir de hipertensión.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para utilizar
5 en el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada entre trastornos afectivos, trastorno depresivo, trastornos de ansiedad, trastorno depresivo severo, depresión postnatal, melancolía, distimia, depresión asociada con trastorno bipolar, mal de Alzheimer, sicosis, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, trastorno de ansiedad
10 generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social, agorafobia, ADHD, incontinencia urinaria por estrés, agotamiento profesional/estrés; dolor; dolor crónico, fibromialgia, dolor de cabeza tipo tensión, dolor neuropático, dolor generalizado, dolor lumbar, dolor de
15 hombros, dolor mientras se está despierto, dolor durante las actividades diarias, osteoartritis y dolor causado por cáncer.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicho paciente está sufriendo de o experimenta calidad de sueño inadecuada.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicho paciente está
20 sufriendo o está en riesgo de sufrir de hipertensión.
18. Un compuesto seleccionado entre
éster metílico del ácido 2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoico;
[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol;
2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil éster del ácido metansulfónico;
25 3-(2-clorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-1H-indol; y
3-(2-bromometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-1H-indol

Resumen

[2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]metilamina y sus sales aceptables para uso farmacéutico, siempre que no sea la base libre en una forma no cristalina se proporcionan para el tratamiento de trastornos afectivos.

155

1/44

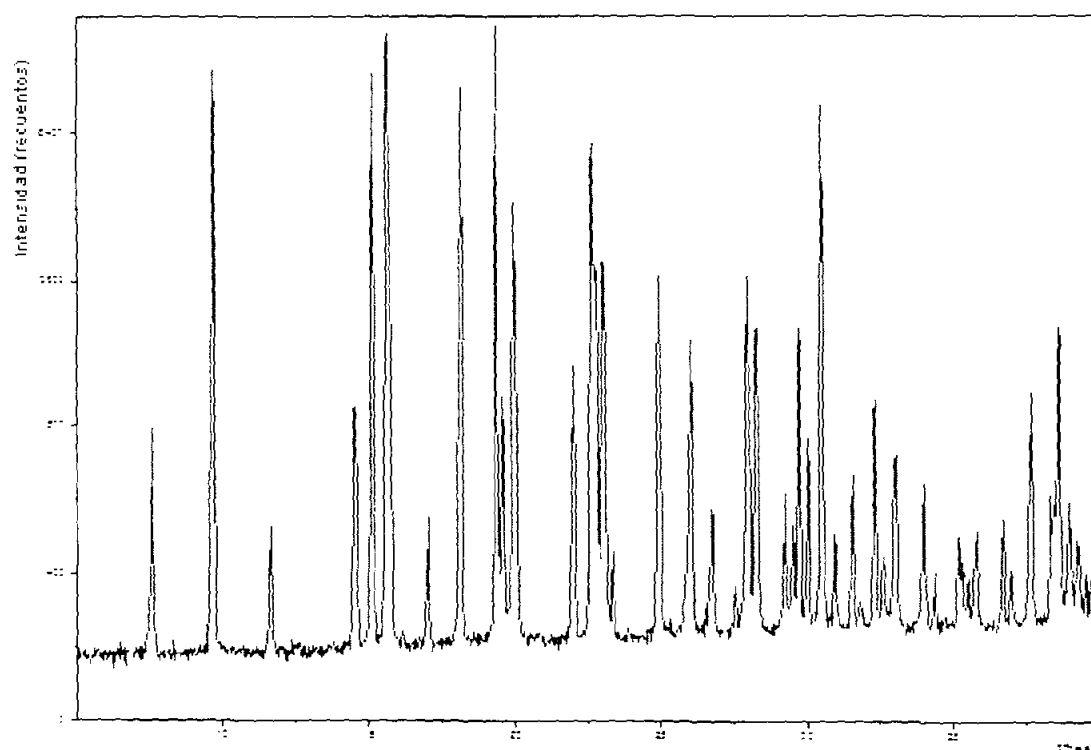


Fig. 1

2/44

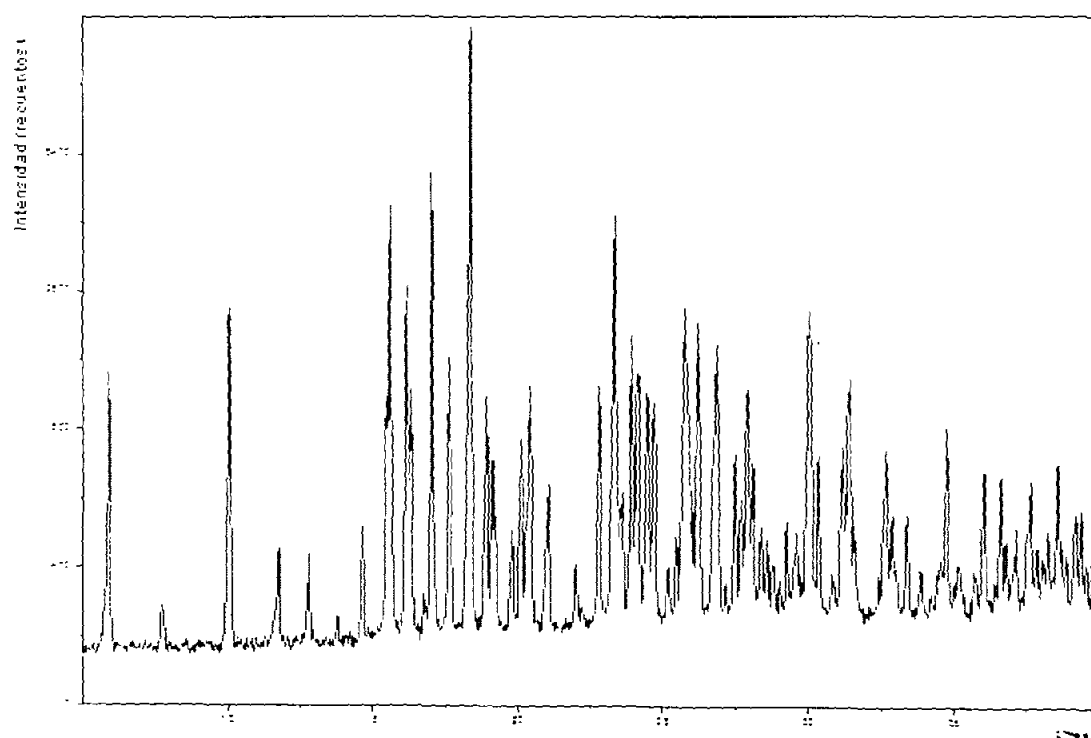


Fig. 2

3/44

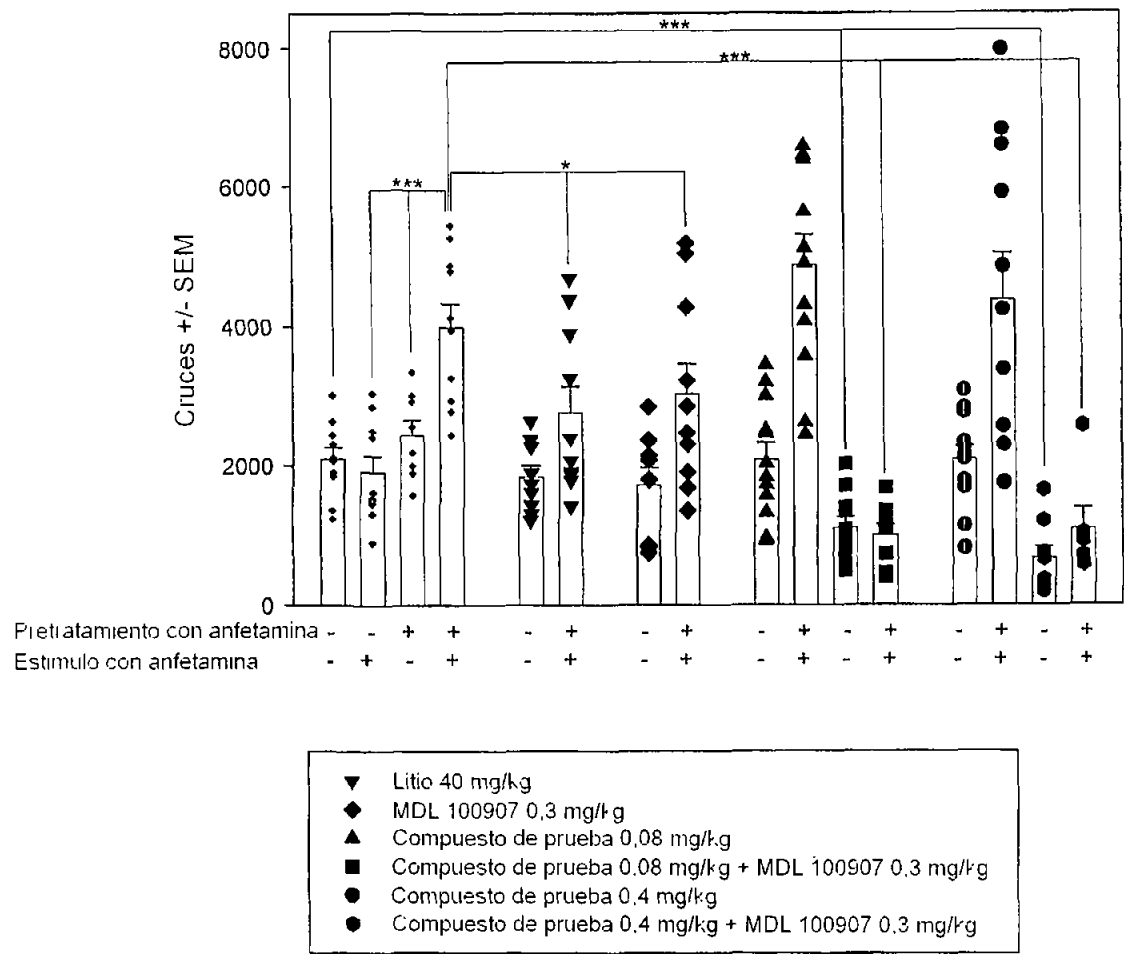


Fig. 3

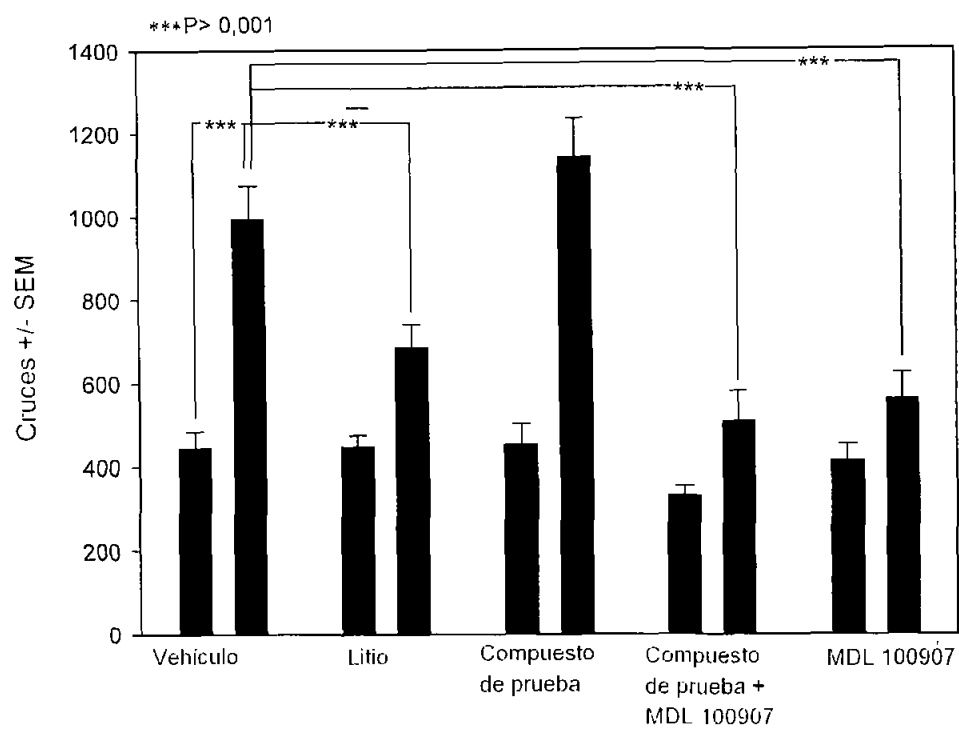


Fig. 4

159

5/44

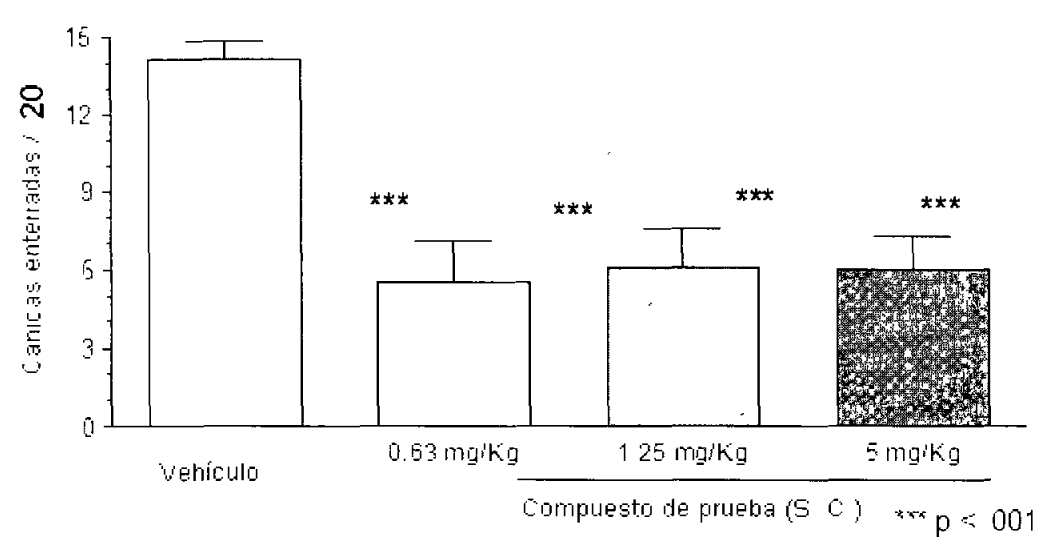


Fig. 5

6/44

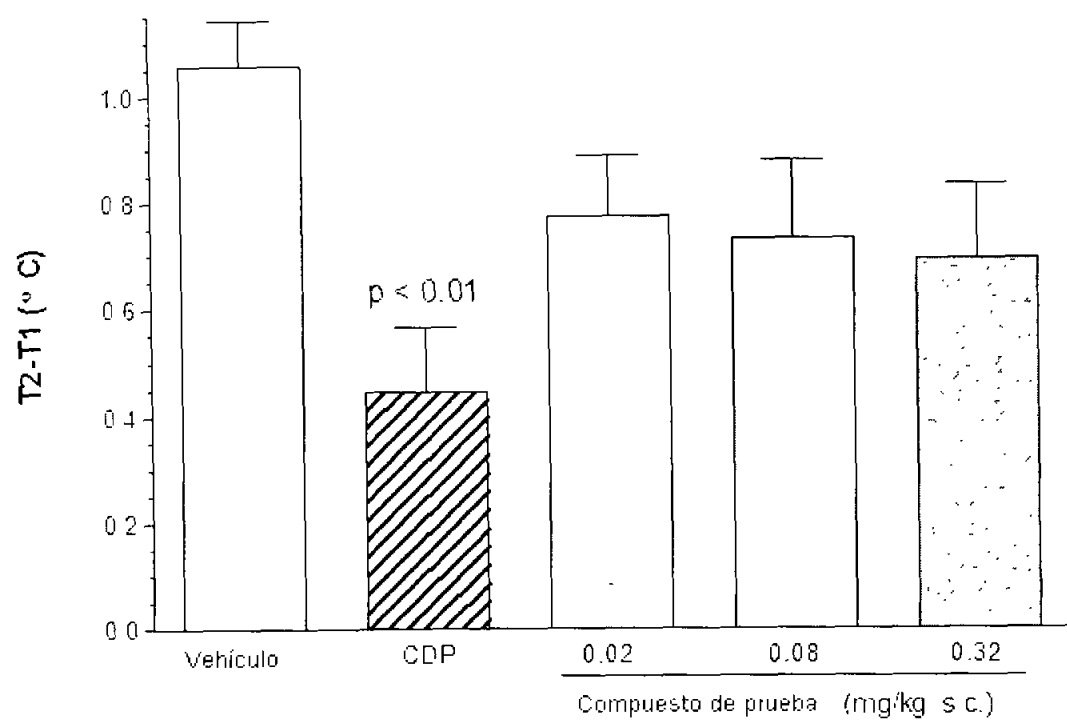
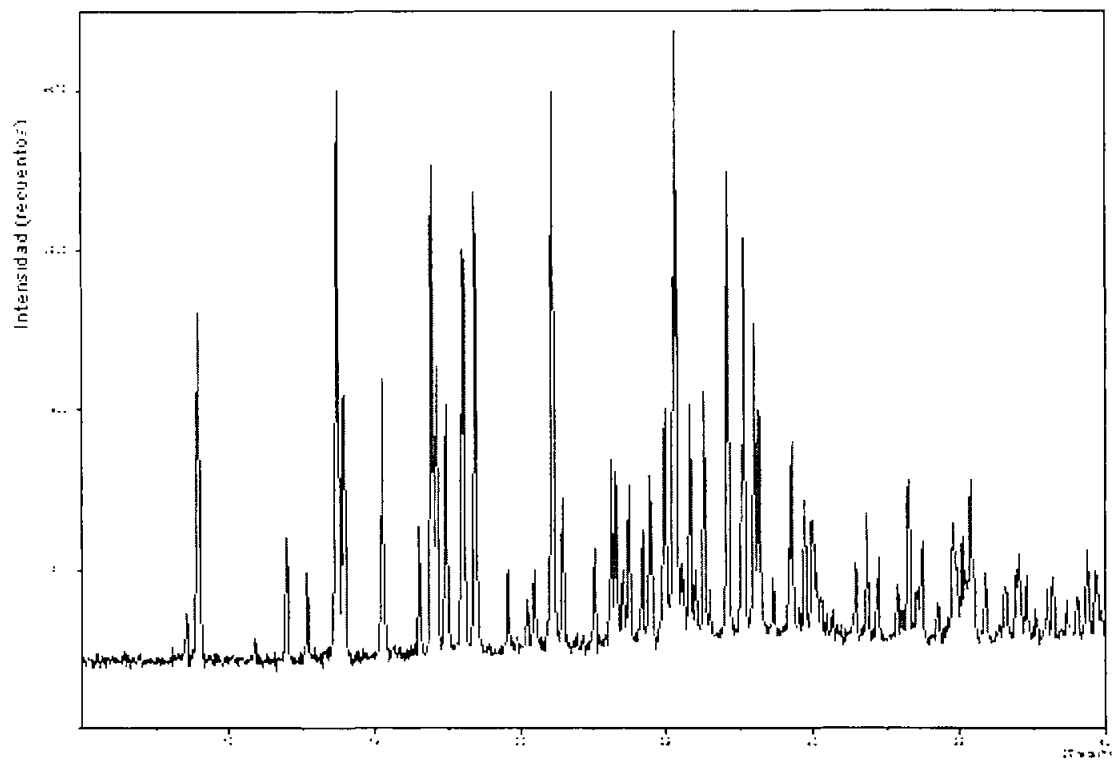


Fig. 6

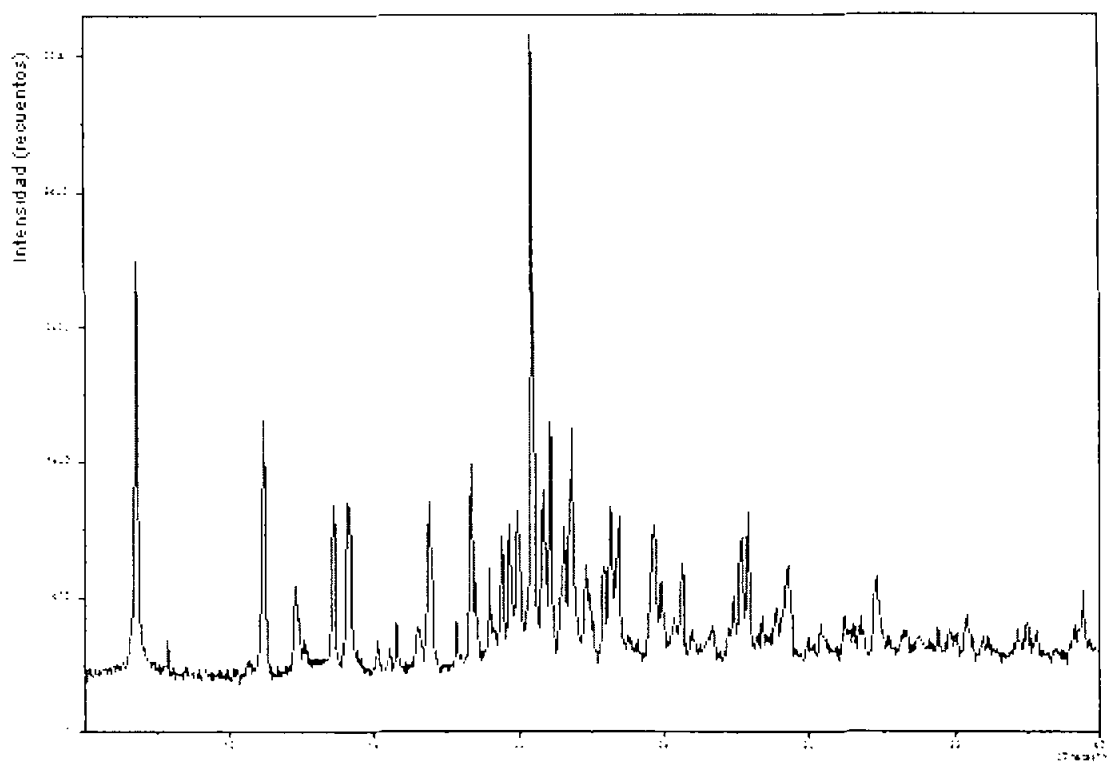
7/44



Ácido acético 1:1, forma α

Fig. 7

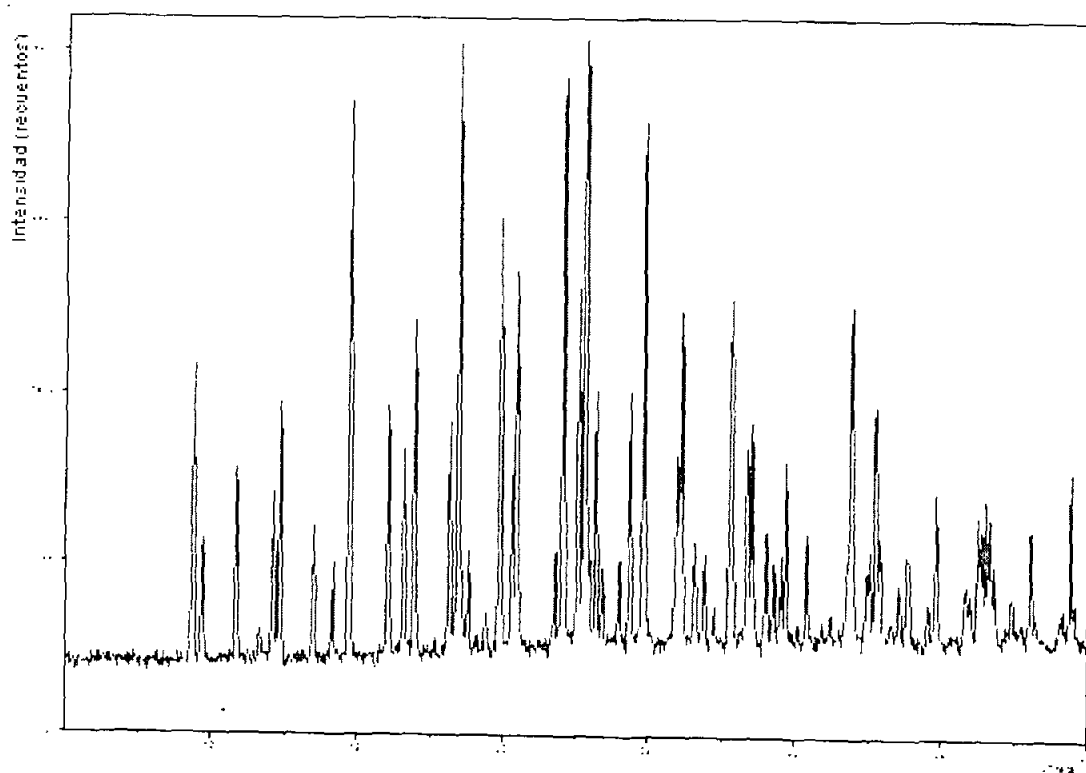
8/44



Ácido acético 1:1, forma β

Fig. 8

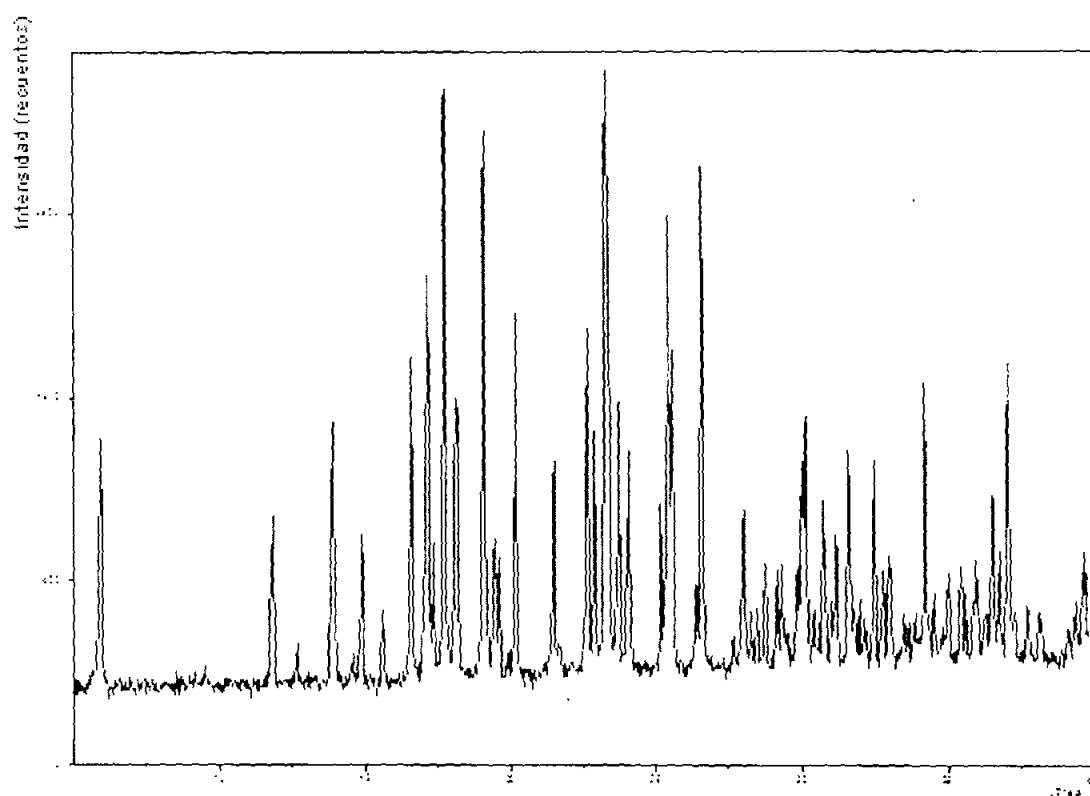
9/44



Ácido propiónico 1:1

Fig. 9

10/44



ácido 2-hidroxi isobutírico 1:1

Fig. 10

11/44

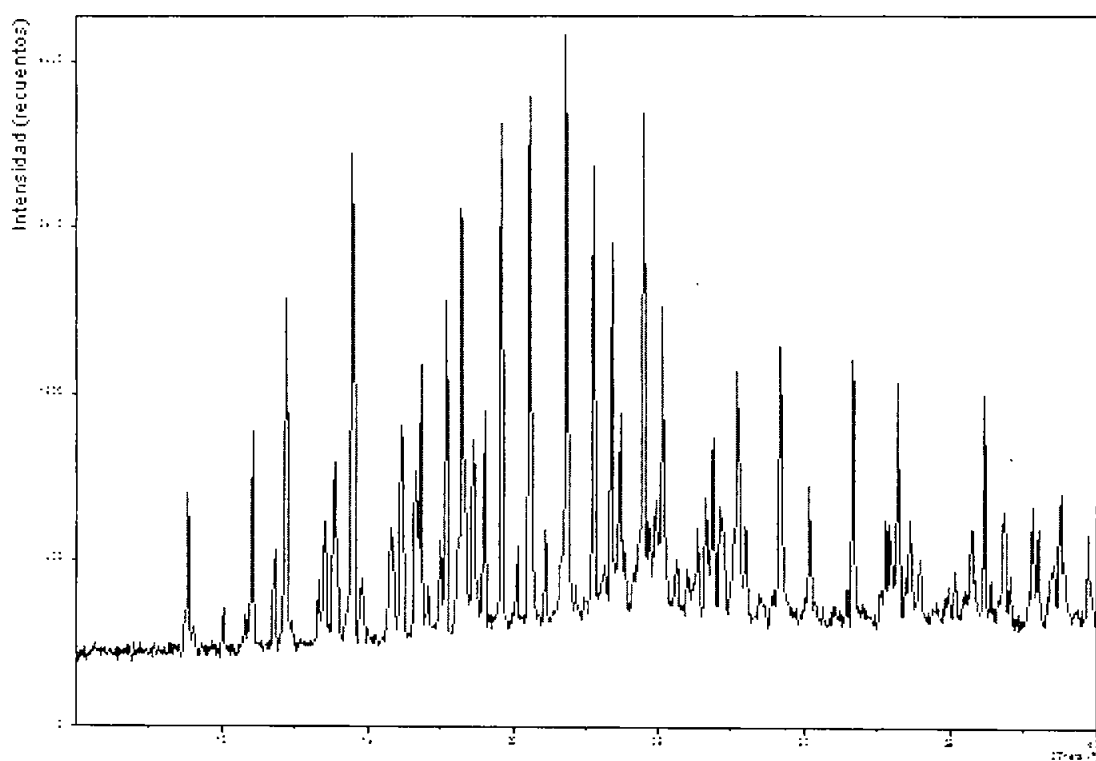
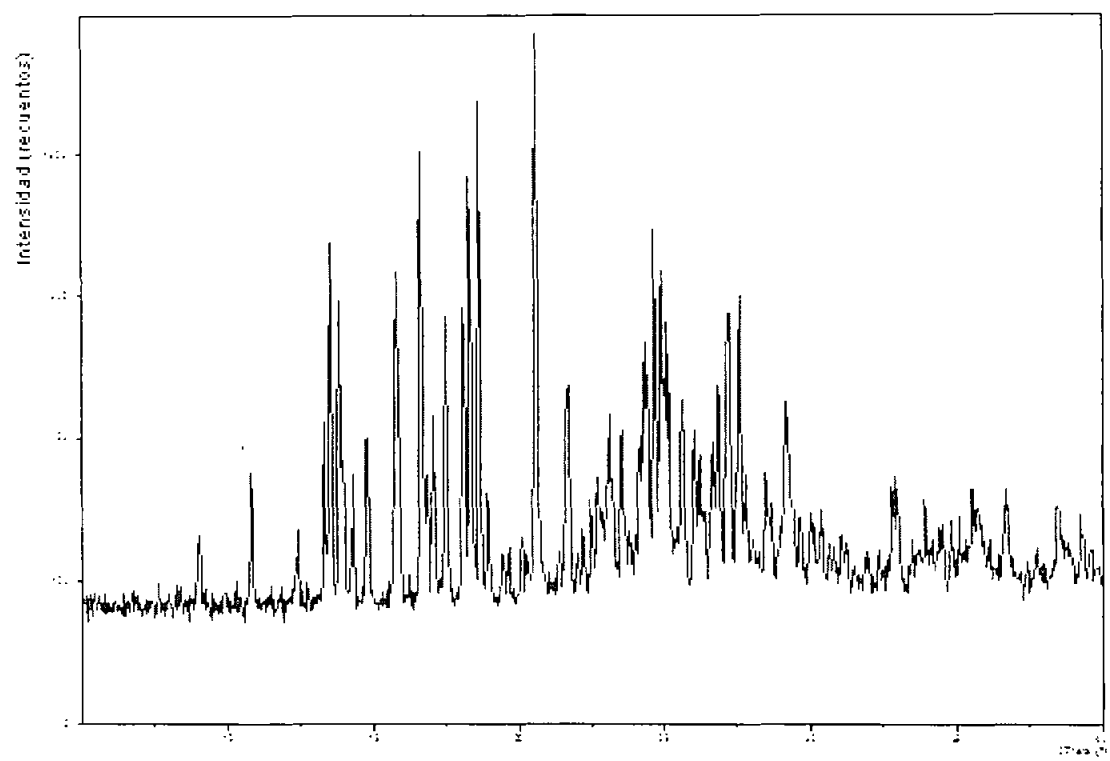
Ácido adipico 2:1, $\alpha+\beta$

Fig. 11

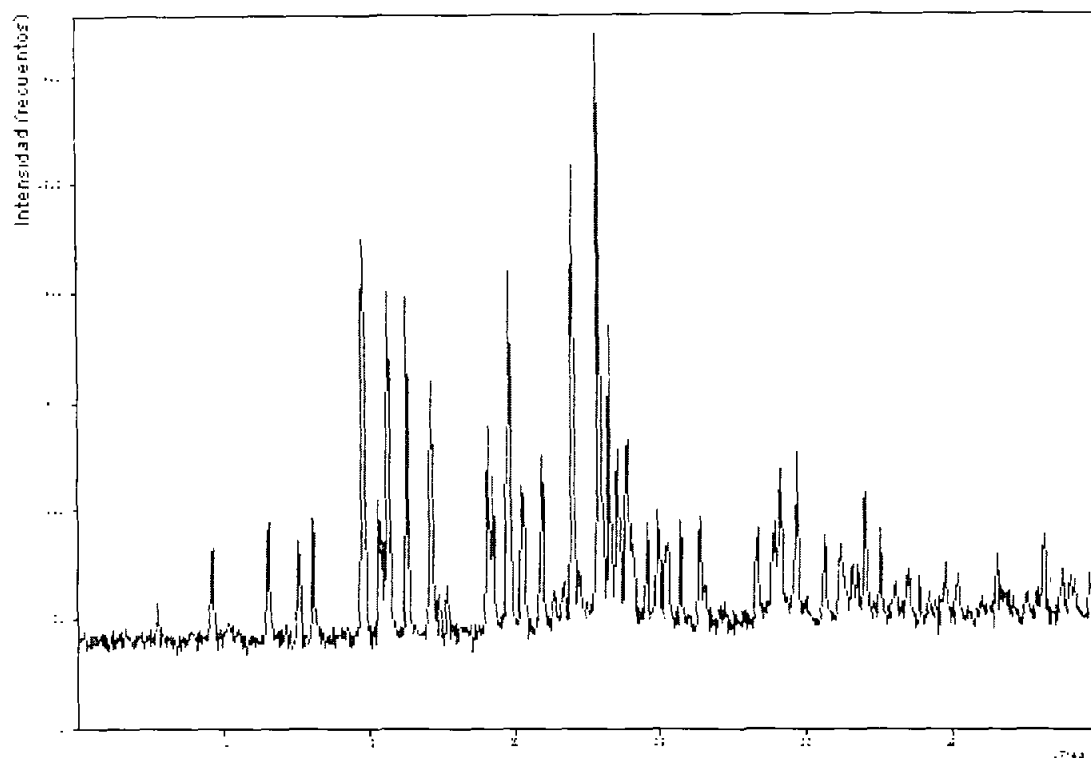
12/44



Ácido adipico 2:1, forma β

Fig. 12

13/44



Ácido adípico 2:1, forma γ

Fig. 13

14/44

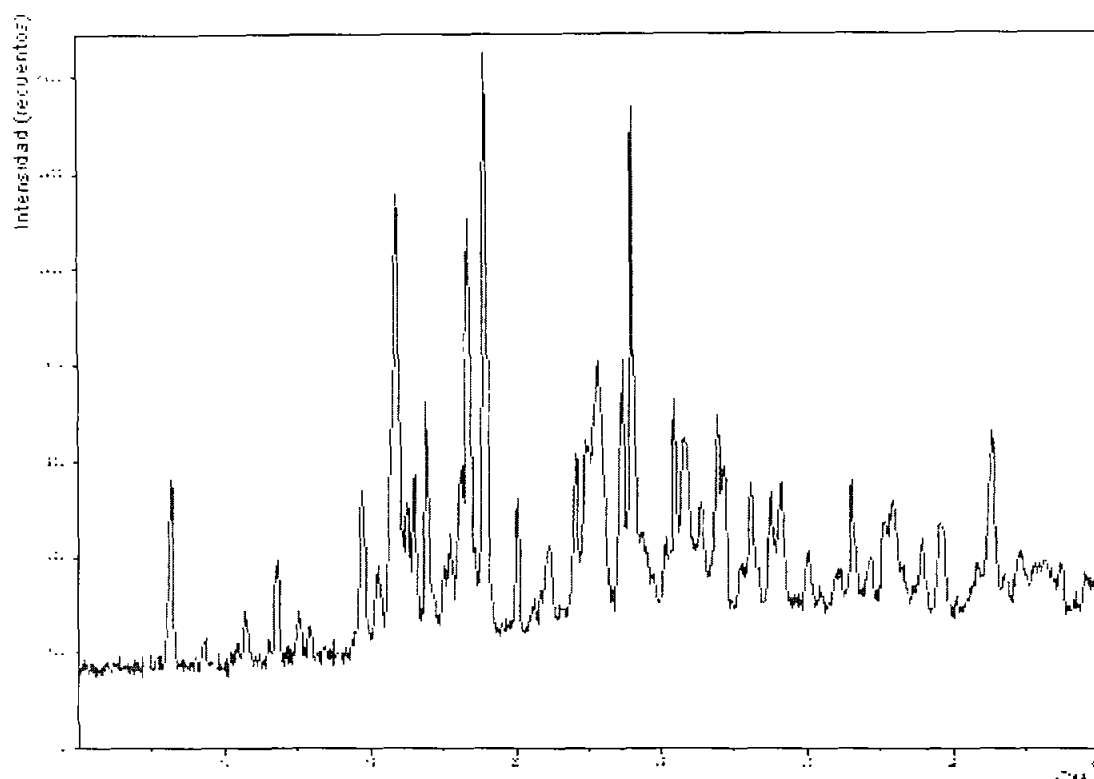
Ácido fumárico 2:1, $\alpha+\beta$

Fig. 14

15/44

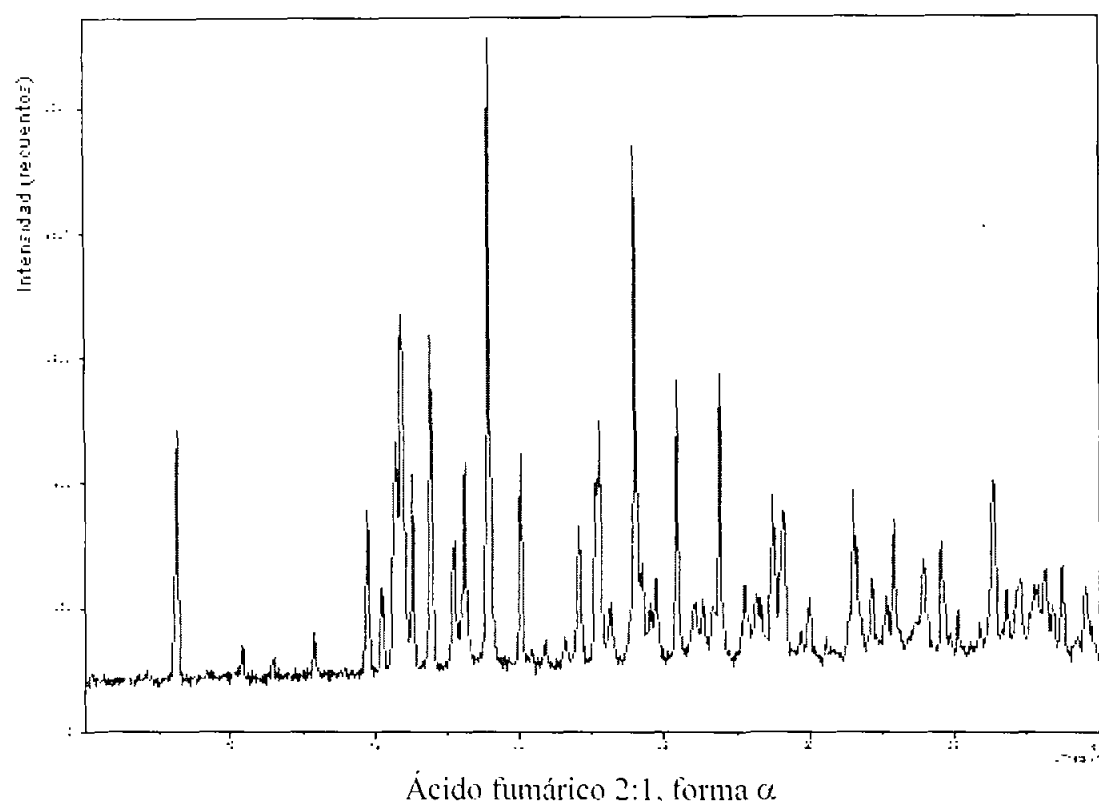


Fig. 15

16/44

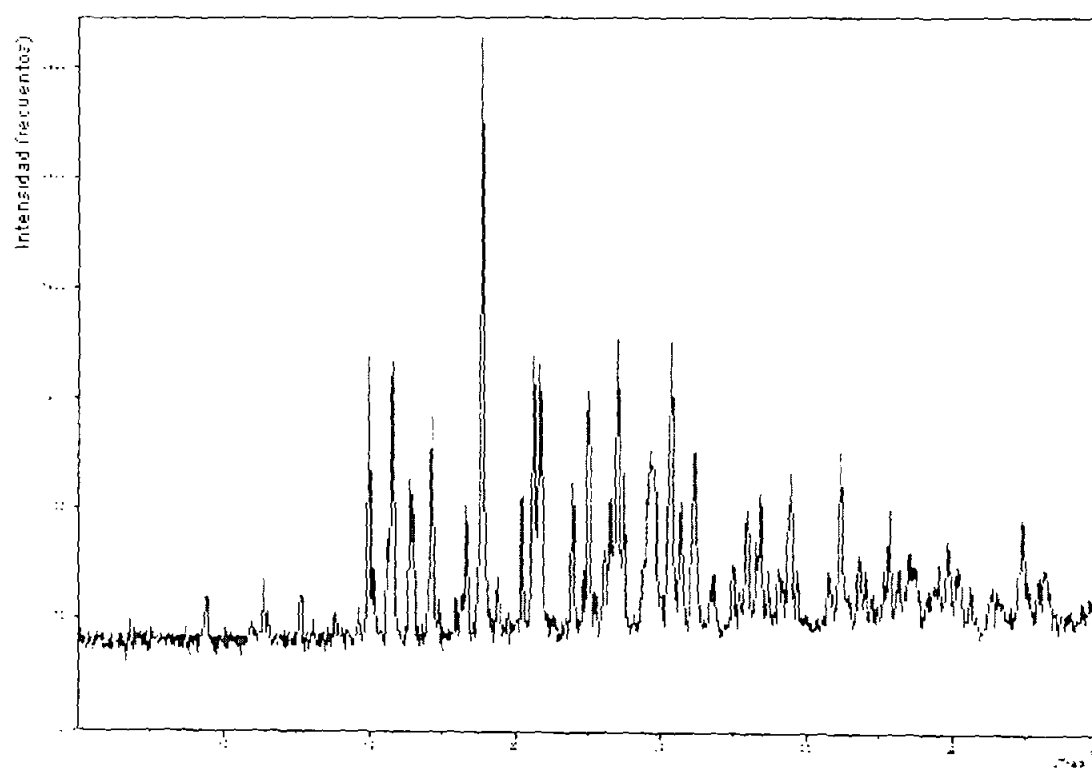
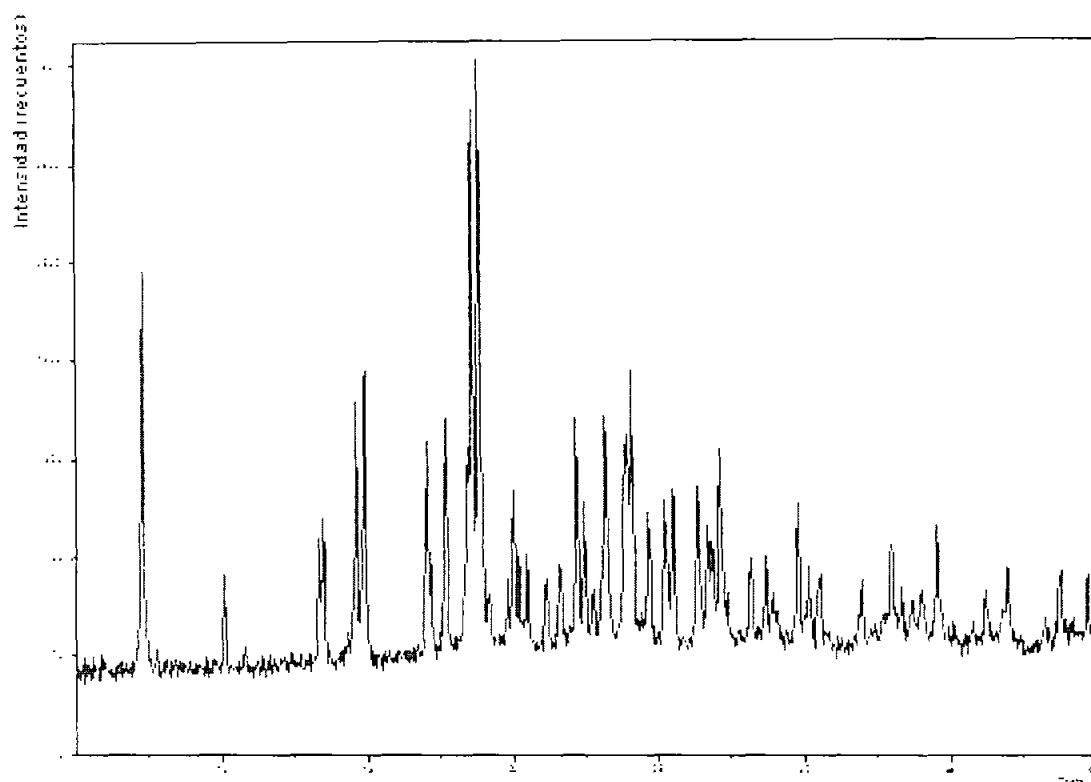
Ácido fumárico 2:1, forma γ

Fig. 16

17/44

17/44



Ácido fumárico: mezcla /solvato

Fig. 17

18/44

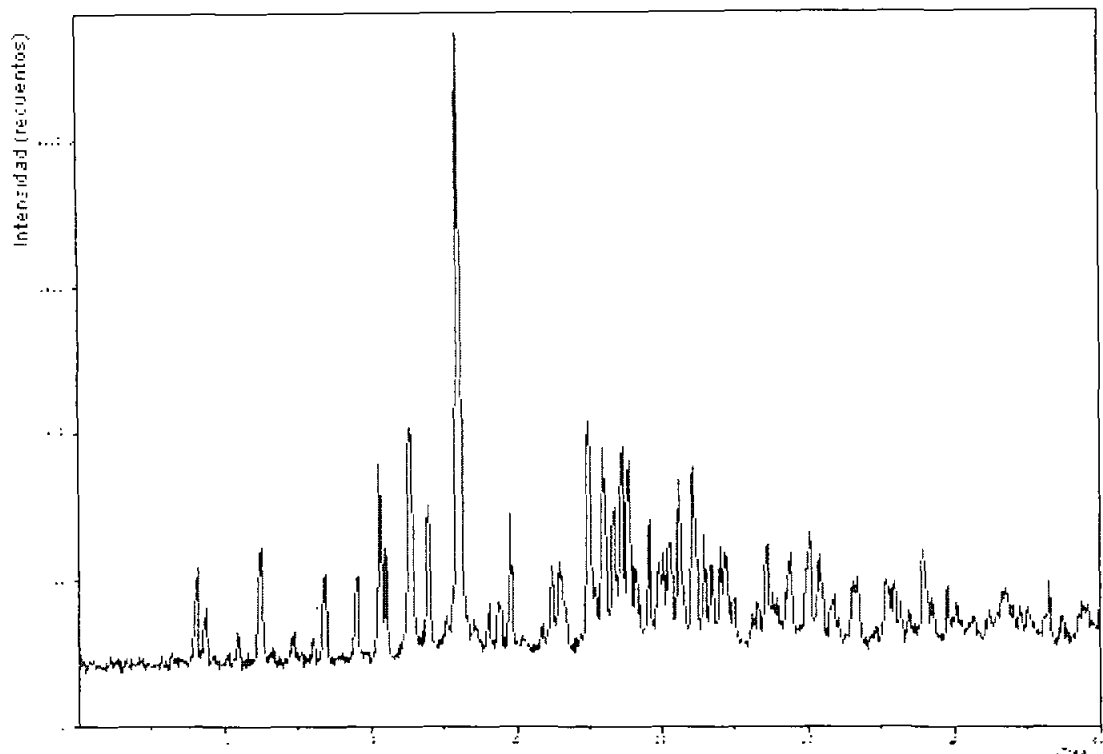
Ácido maleico 2:1, forma α

Fig. 18

173

19/44

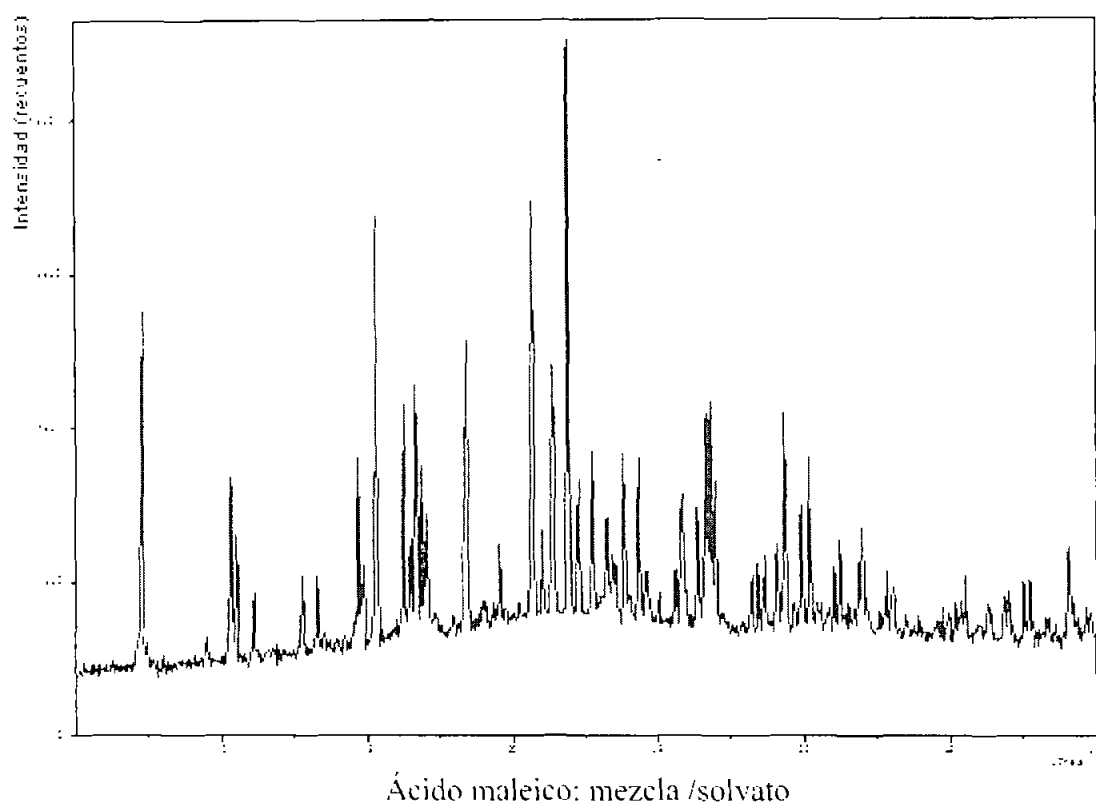
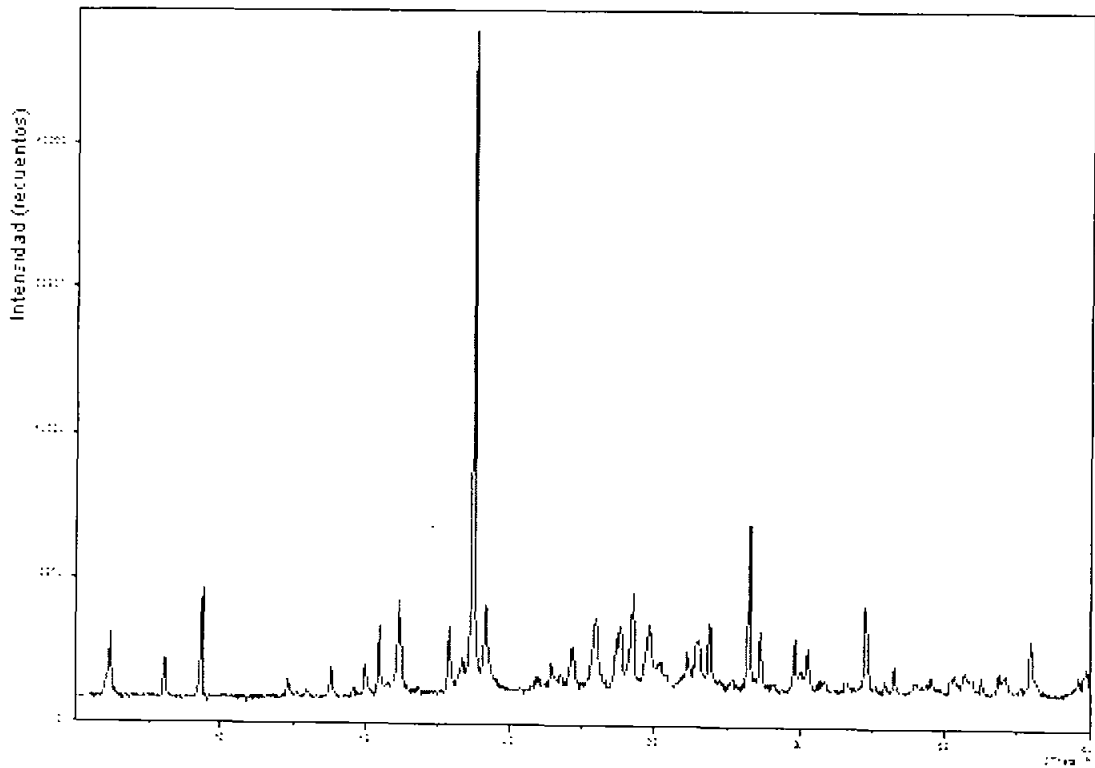


Fig. 19

20/44



Ácido malónico 2:1

Fig. 20

21/44

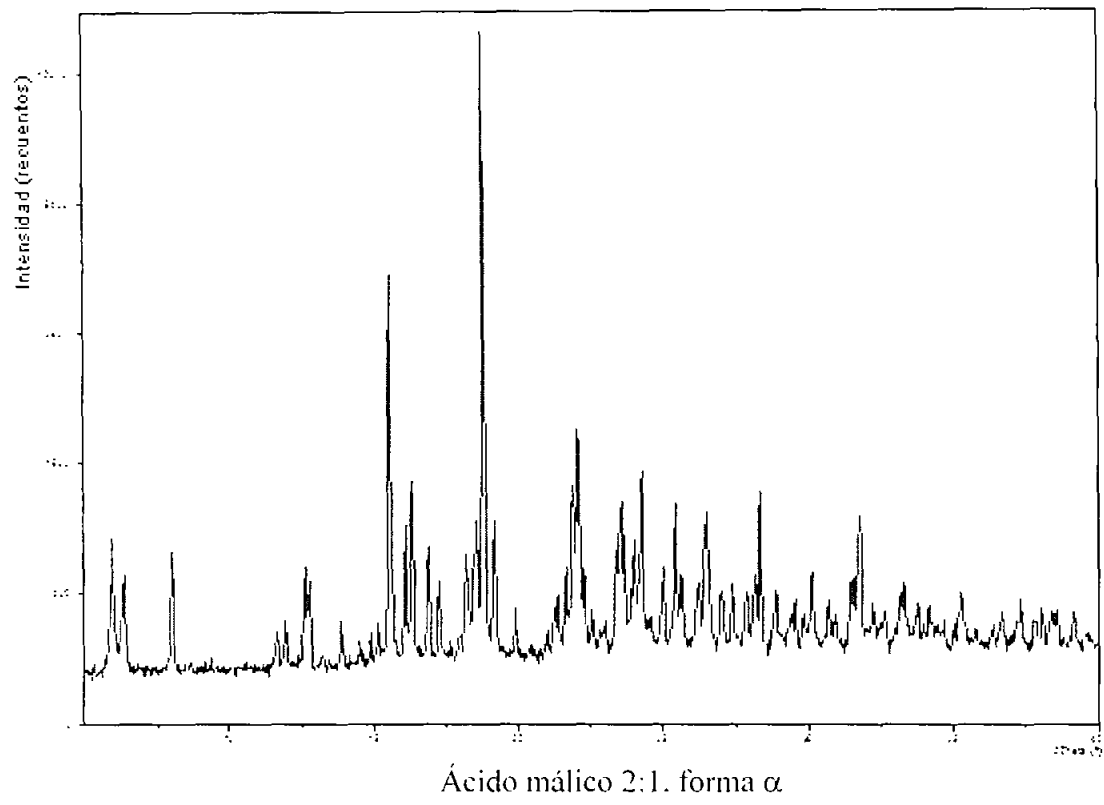
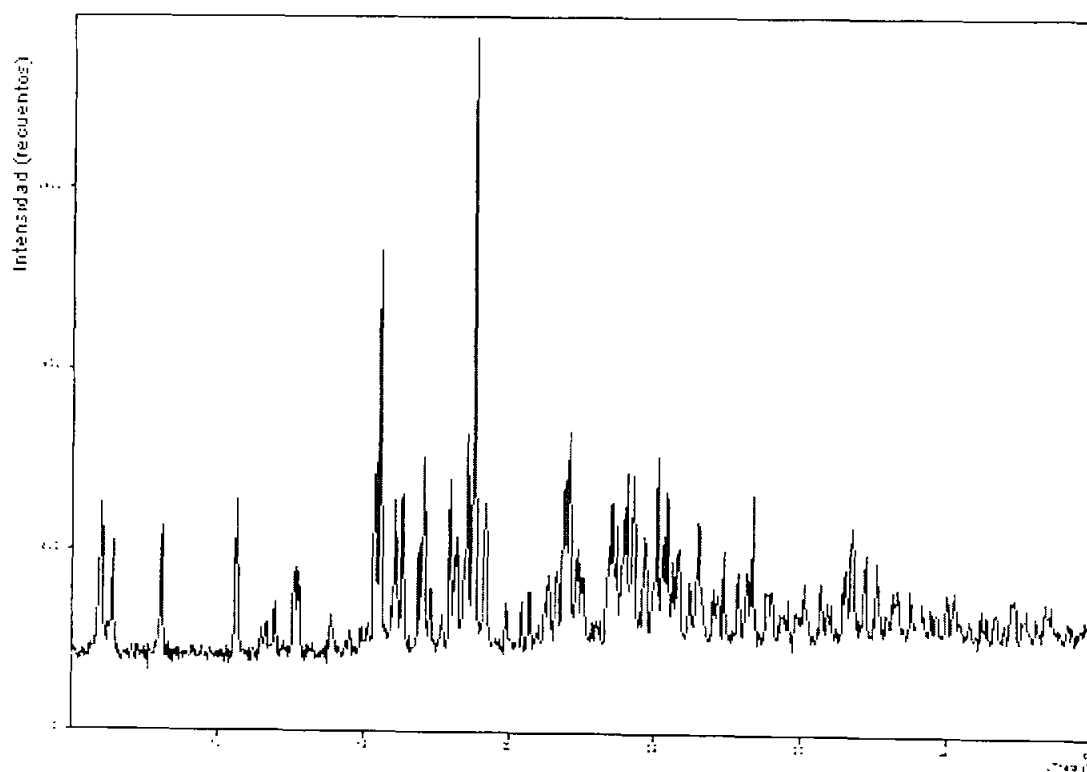


Fig. 21

22/44



Ácido málico 2:1. α y β

Fig. 22

23/44

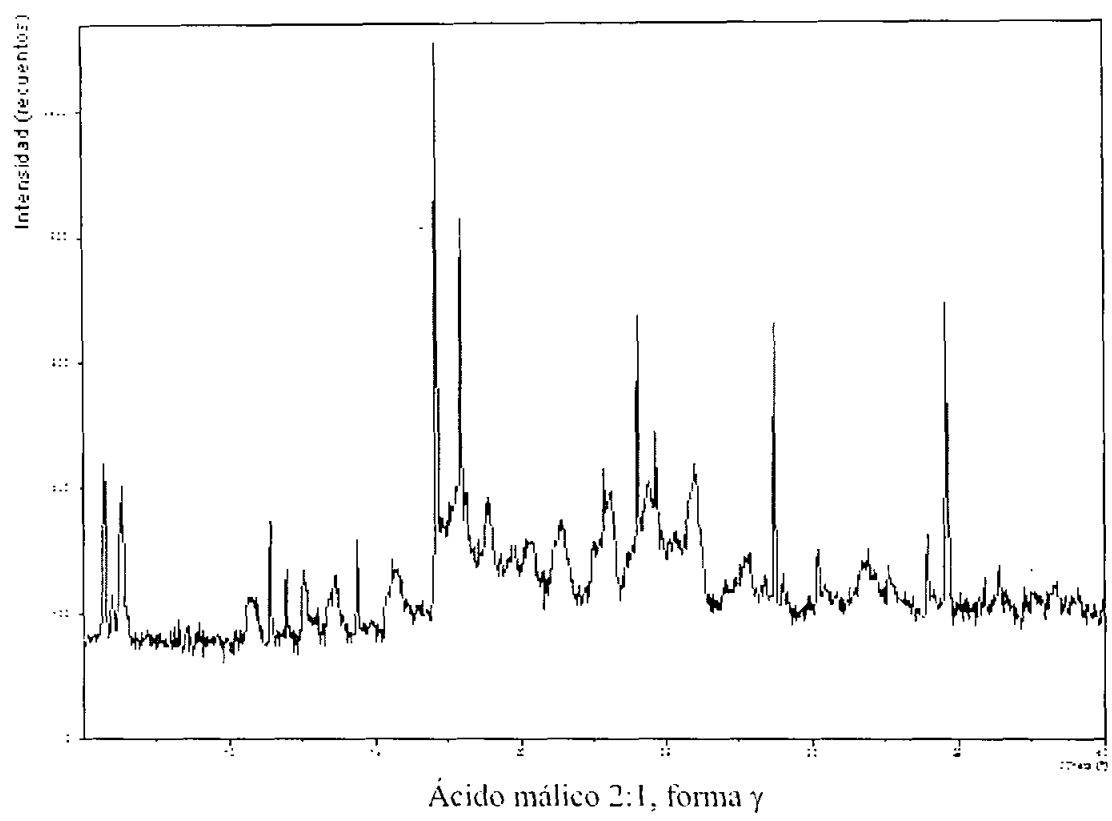


Fig. 23

24/44

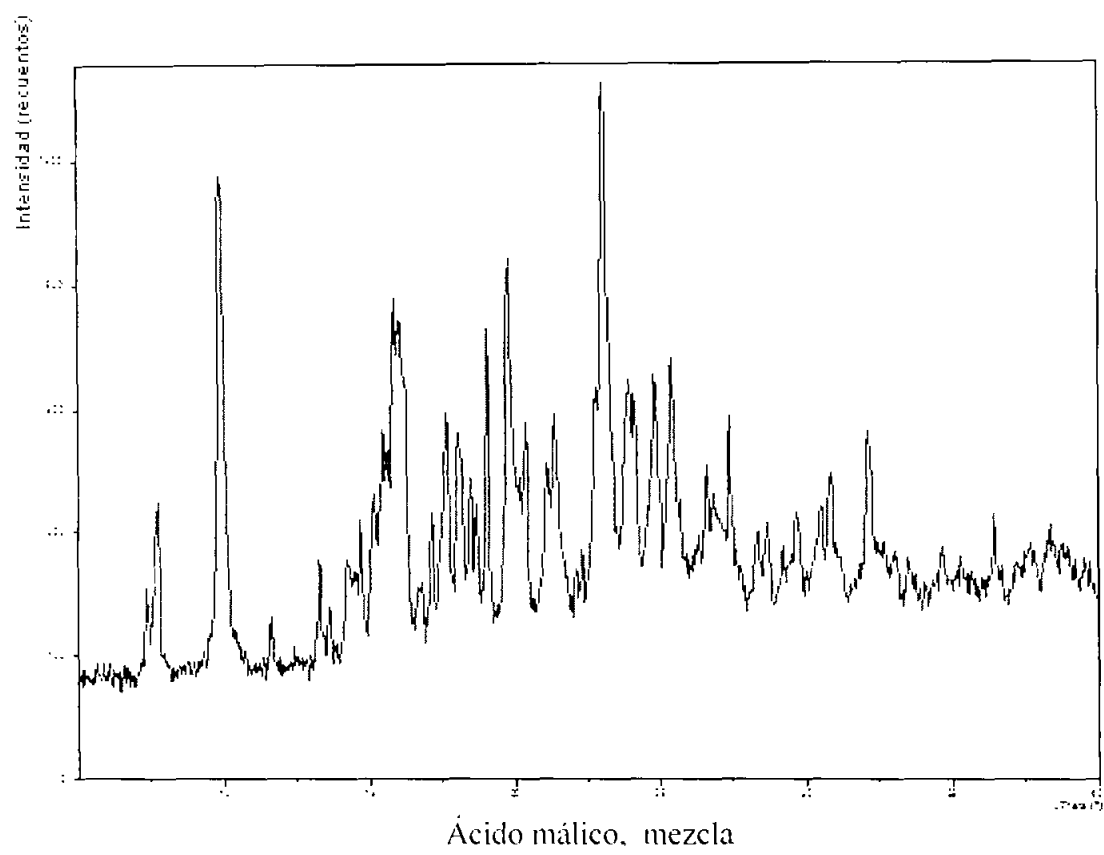
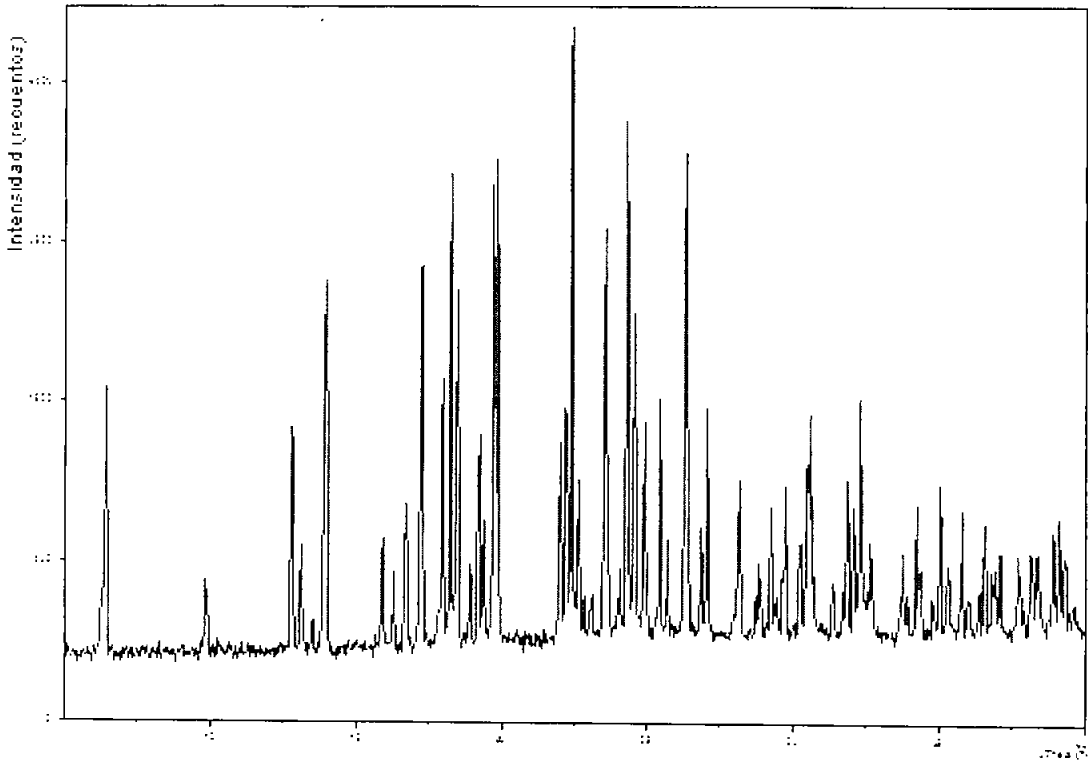


Fig. 24

25/44



Ácido glutárico 2:1

Fig. 25

26/44

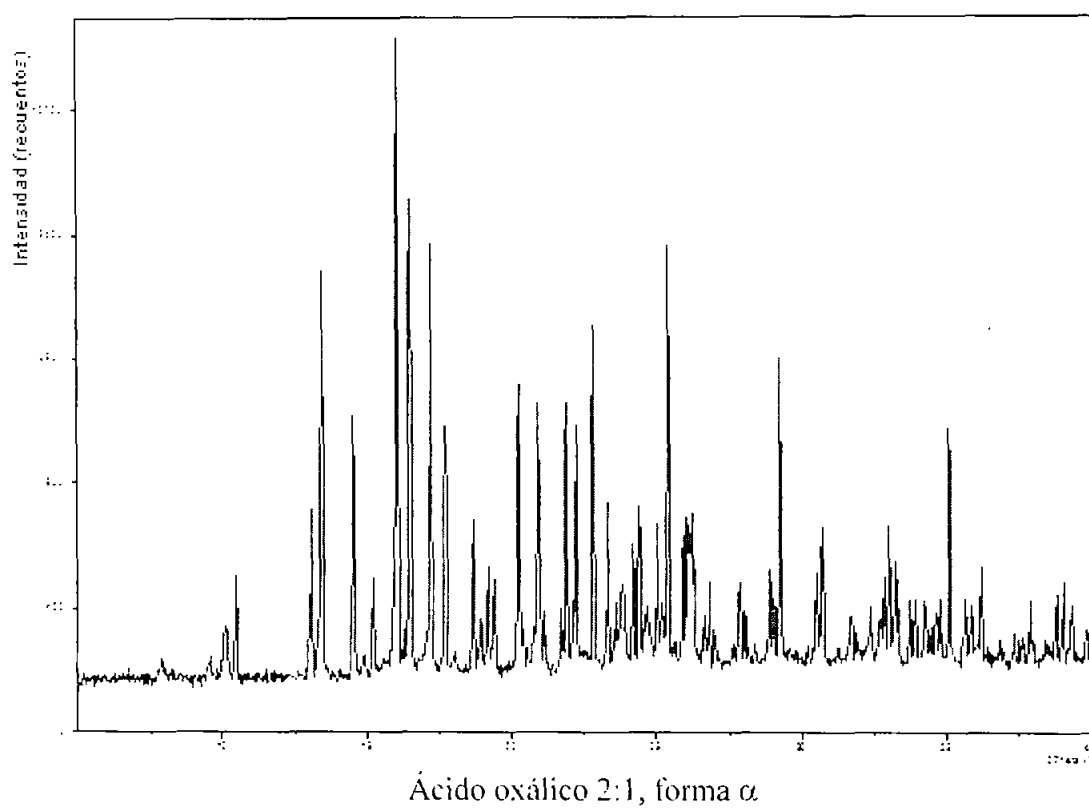
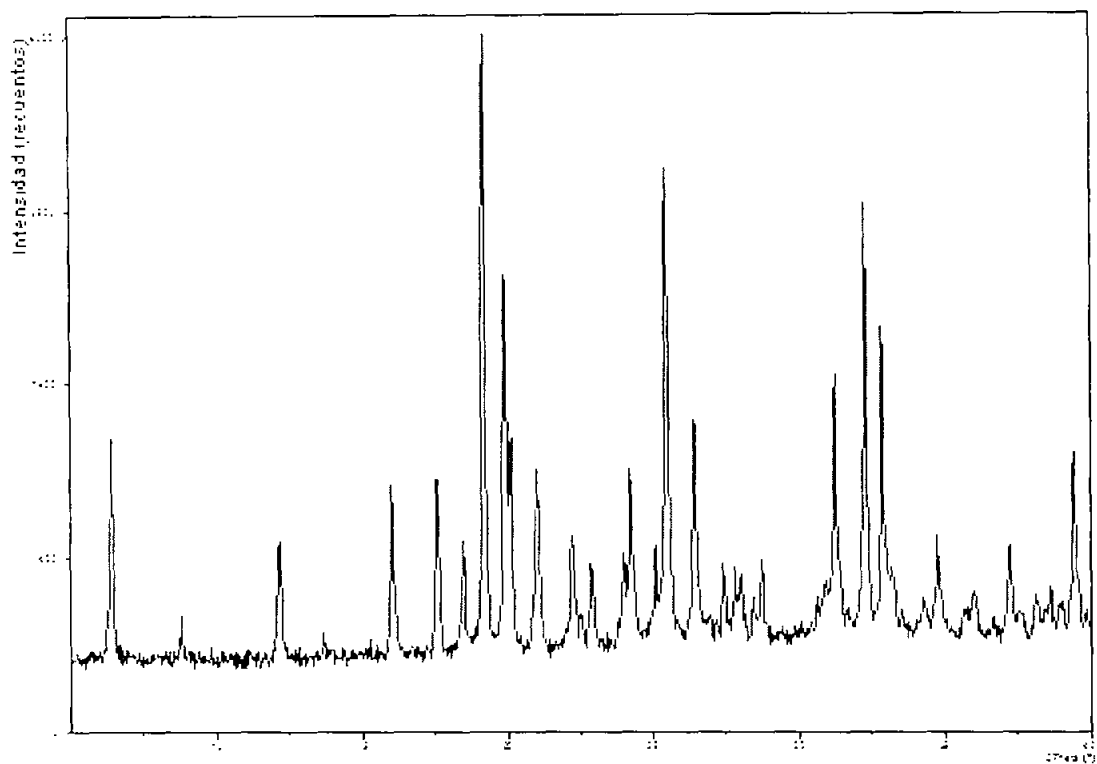


Fig. 26

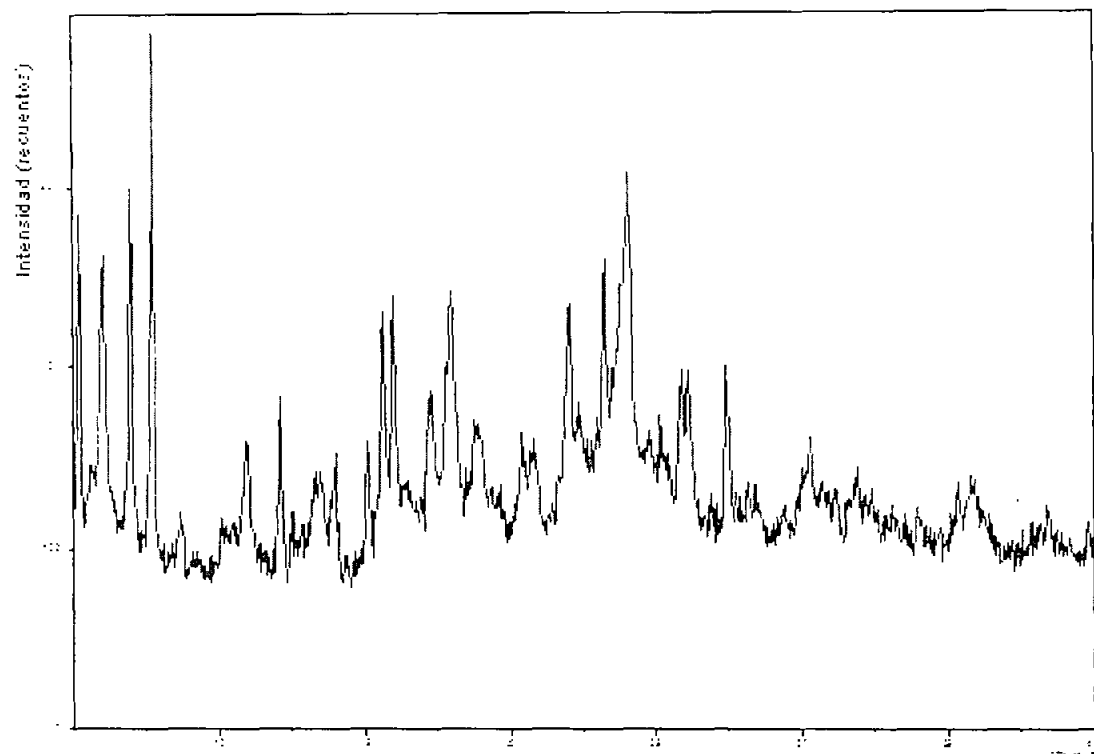
27/44



Ácido oxálico 2:1, forma β

Fig. 27

28/44



Ácido oxálico, mezcla

Fig. 28

29/44

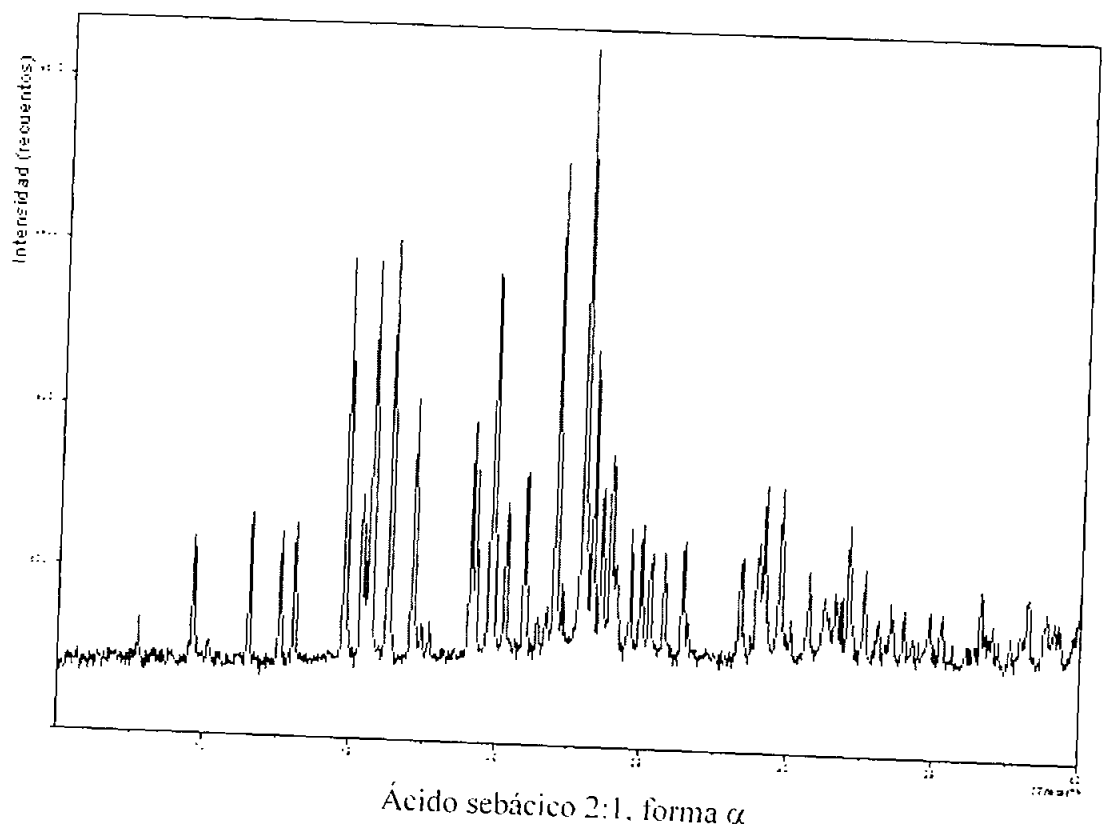


Fig. 29

30/44

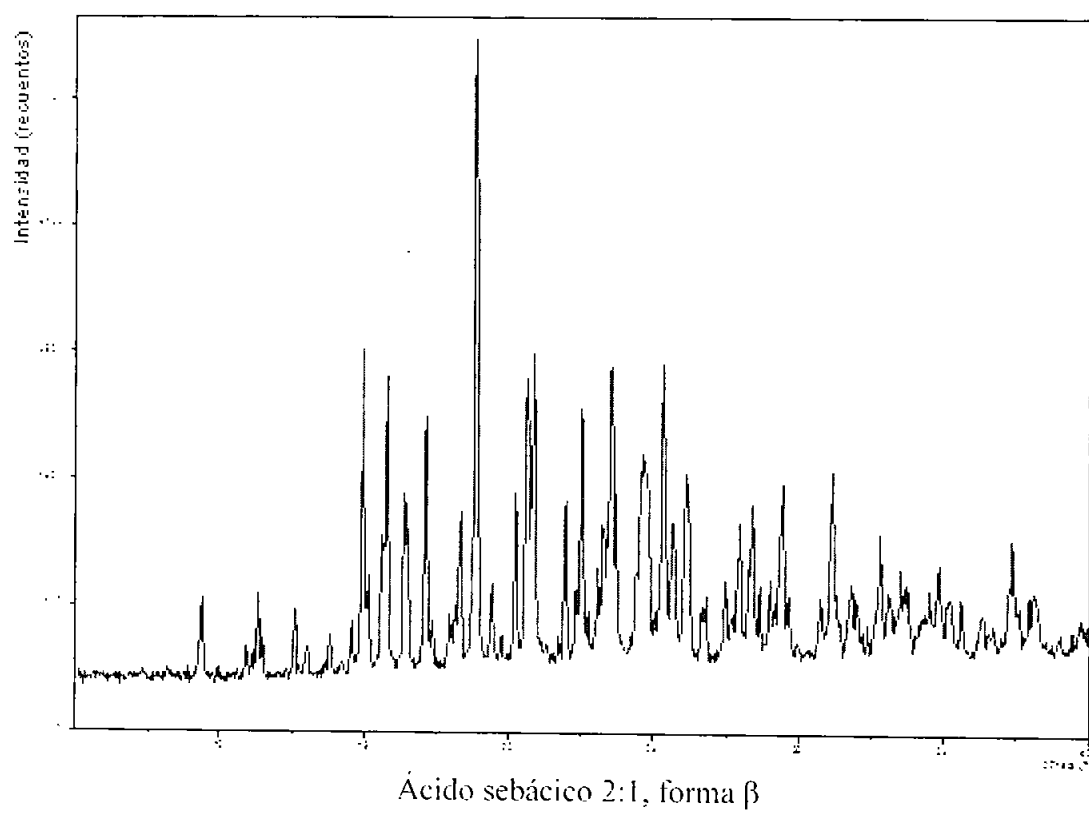


Fig. 30

31/44

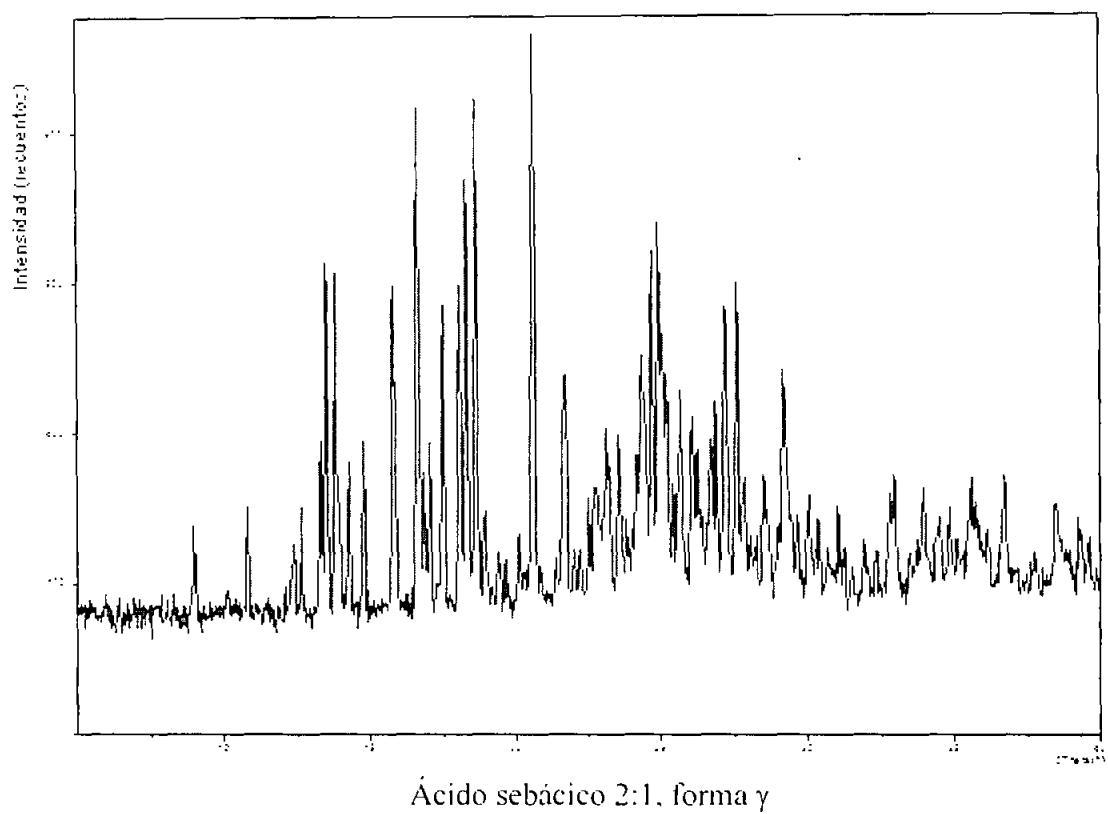


Fig. 31

32/44

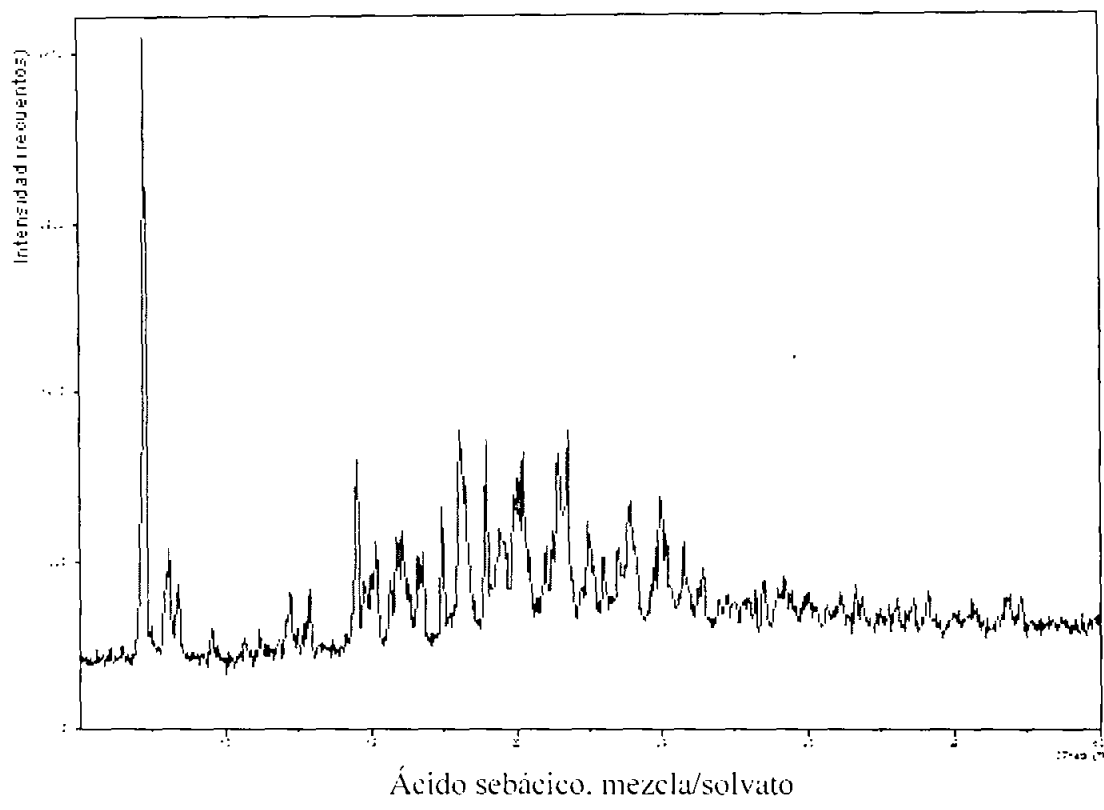


Fig. 32

33/44

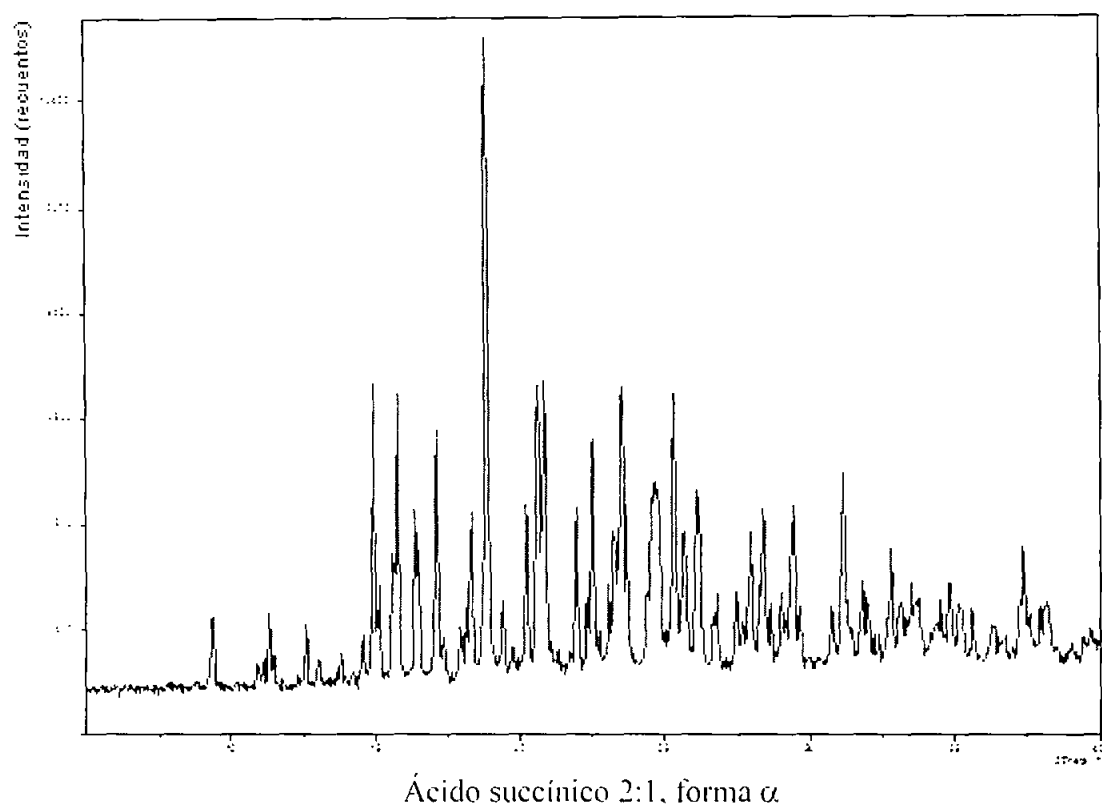


Fig. 33

34/44

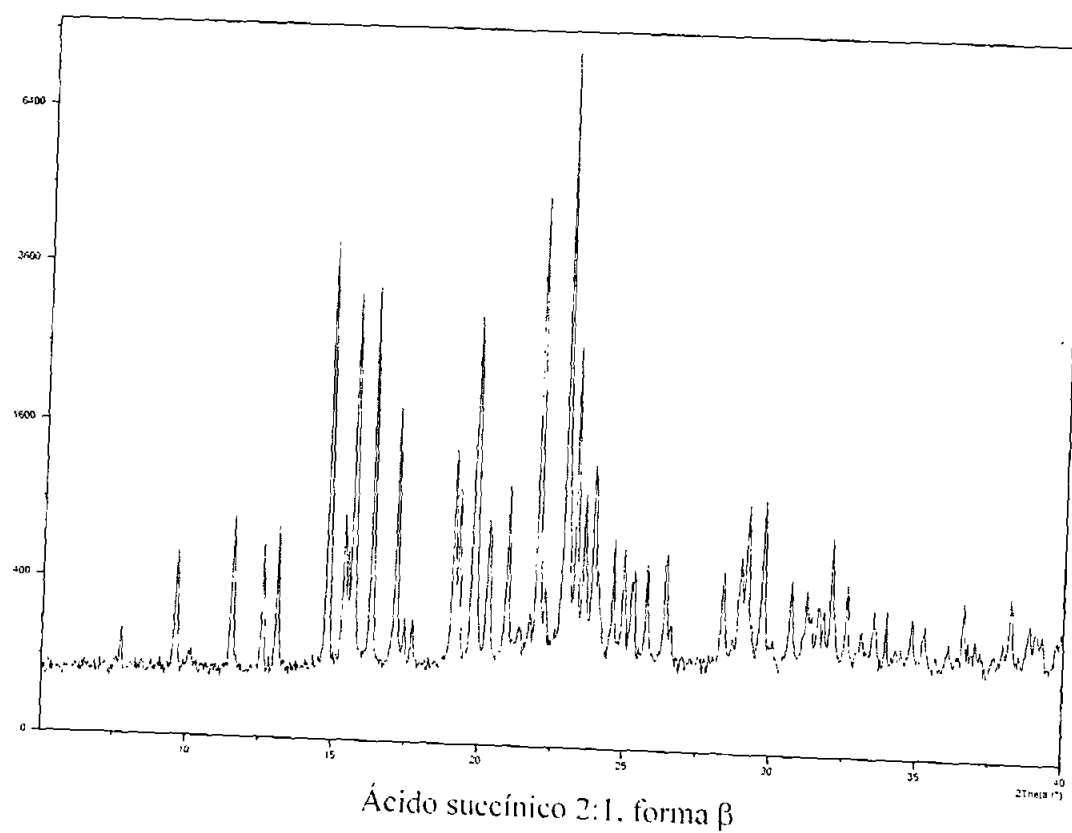


Fig. 34

35/44

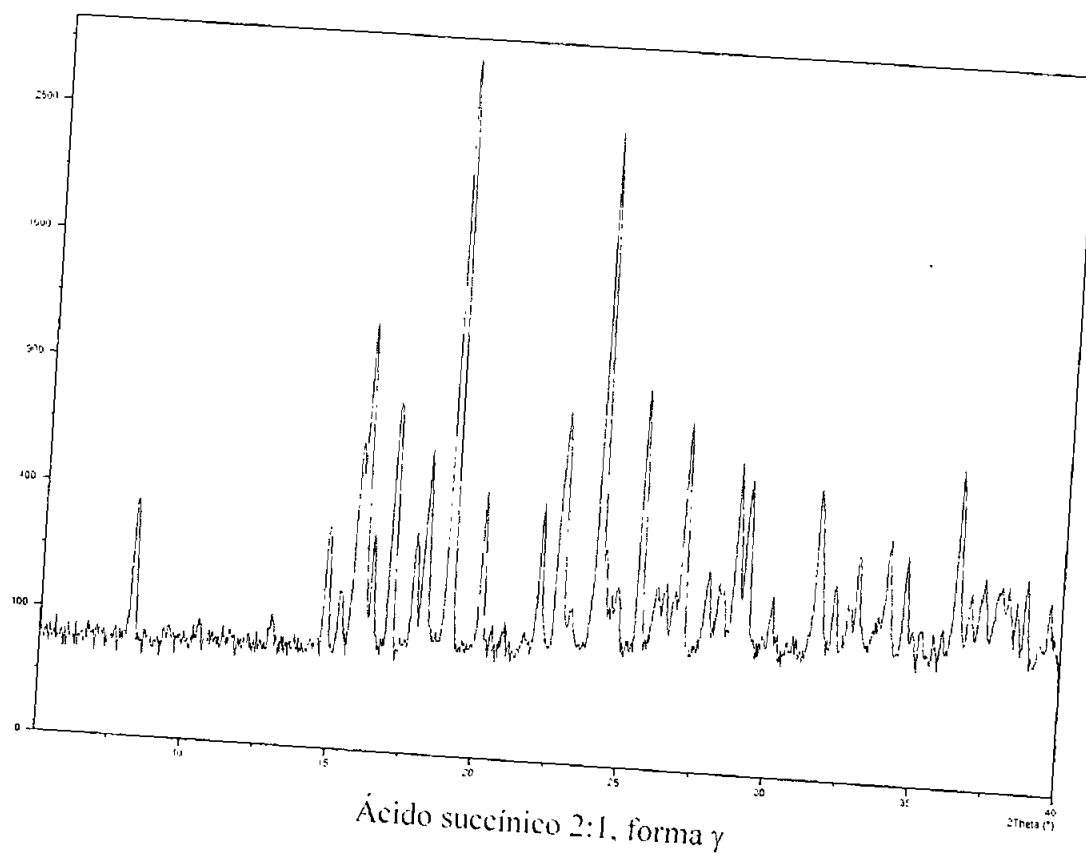


Fig. 35

36/44

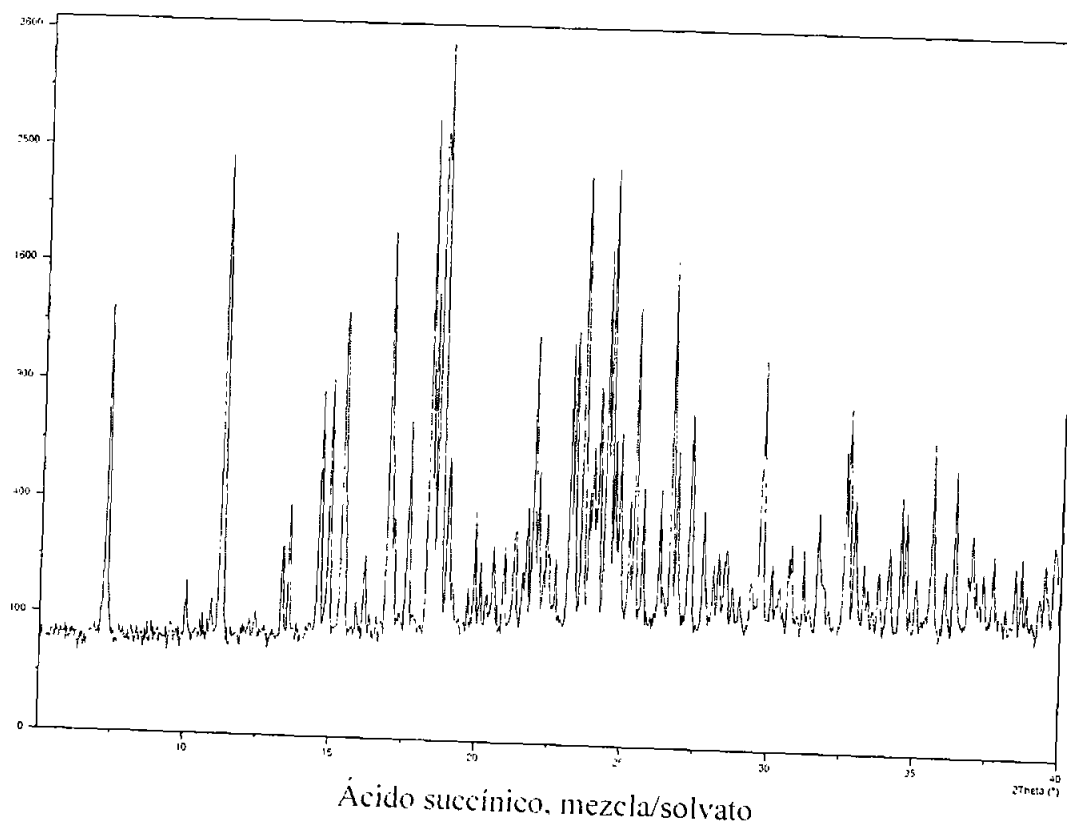


Fig. 36

37/44

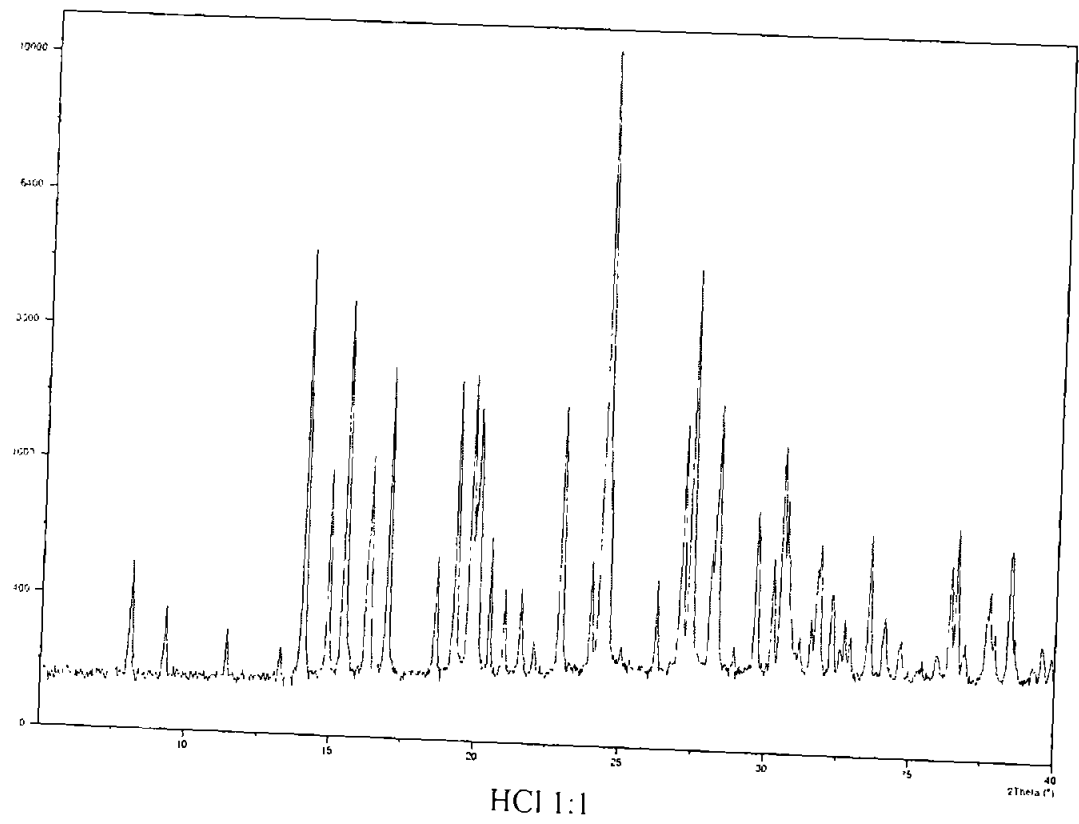


Fig. 37

L92

38/44

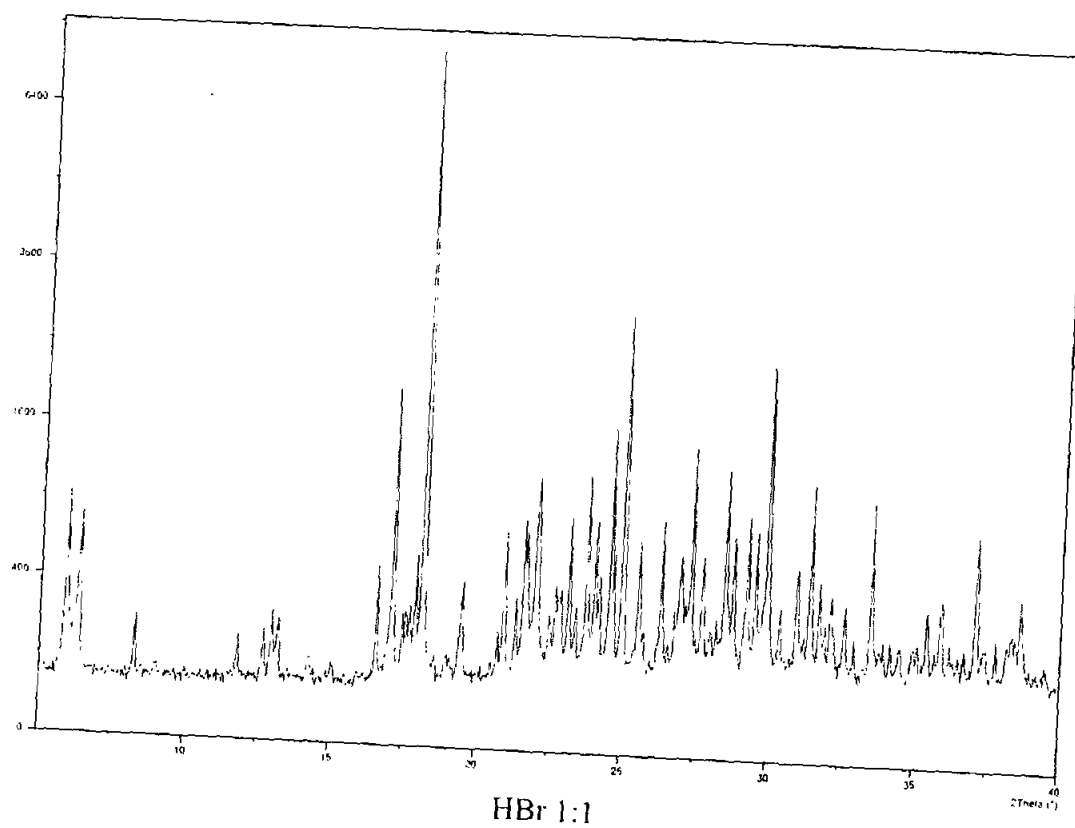


Fig. 38

39/44

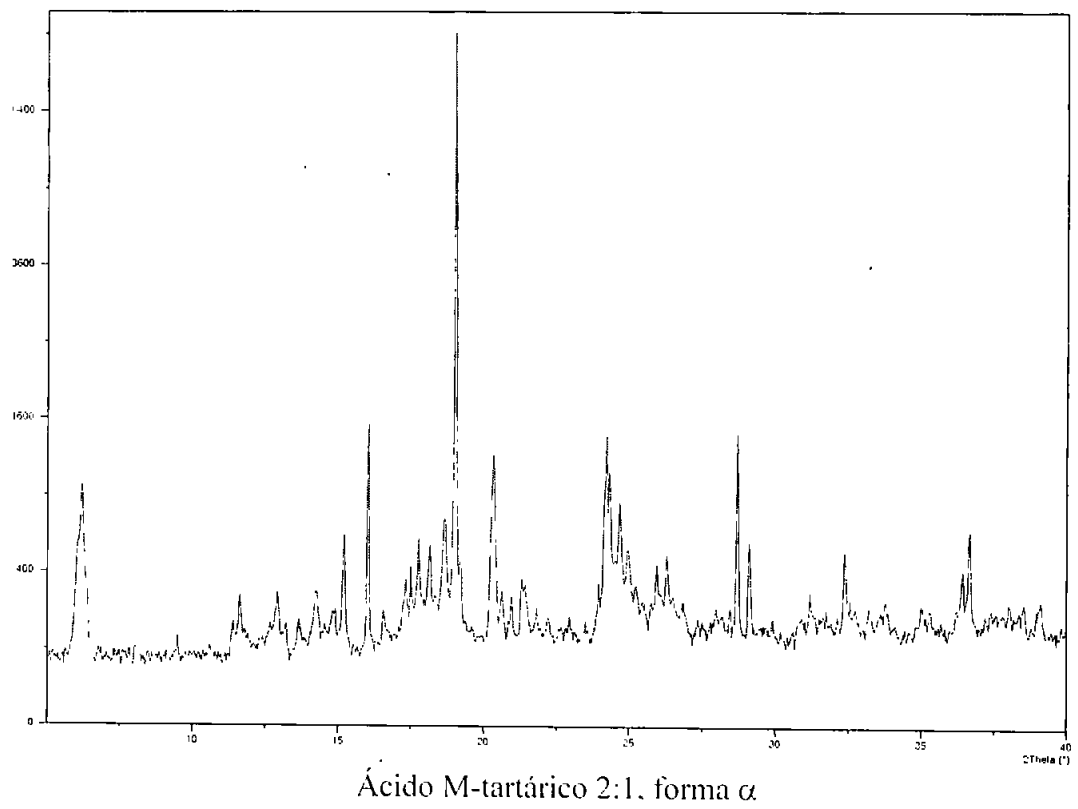


Fig. 39

40/44

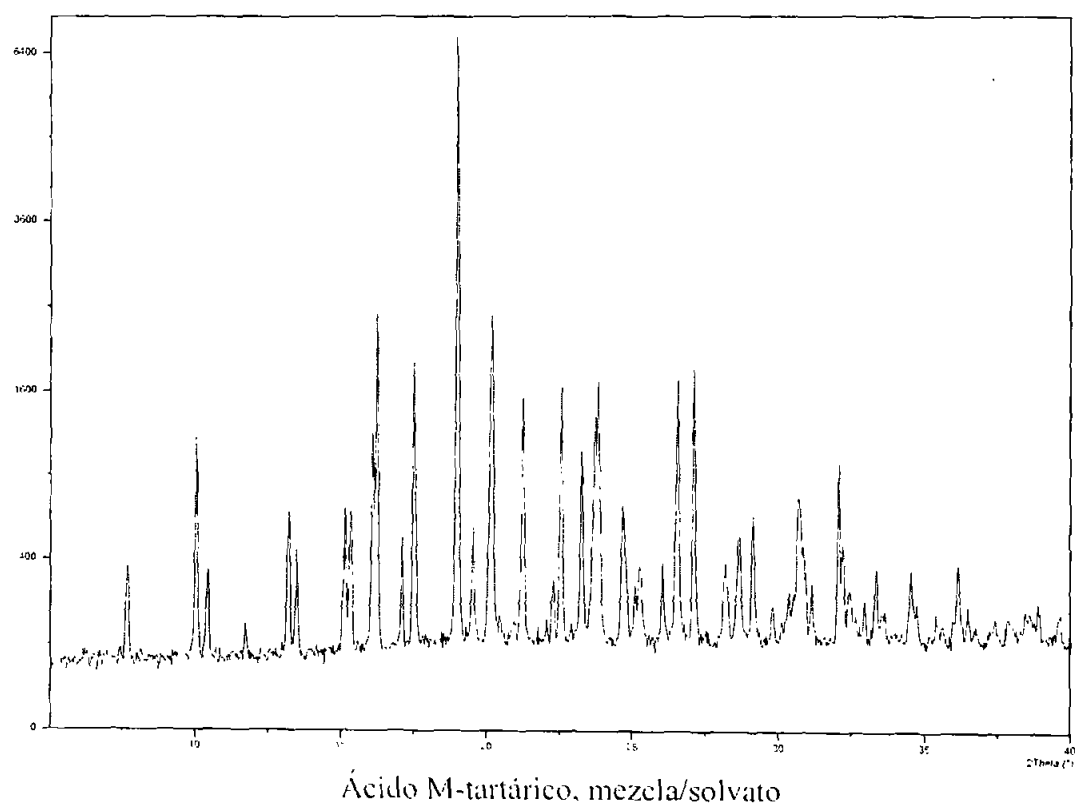


Fig. 40

41/44

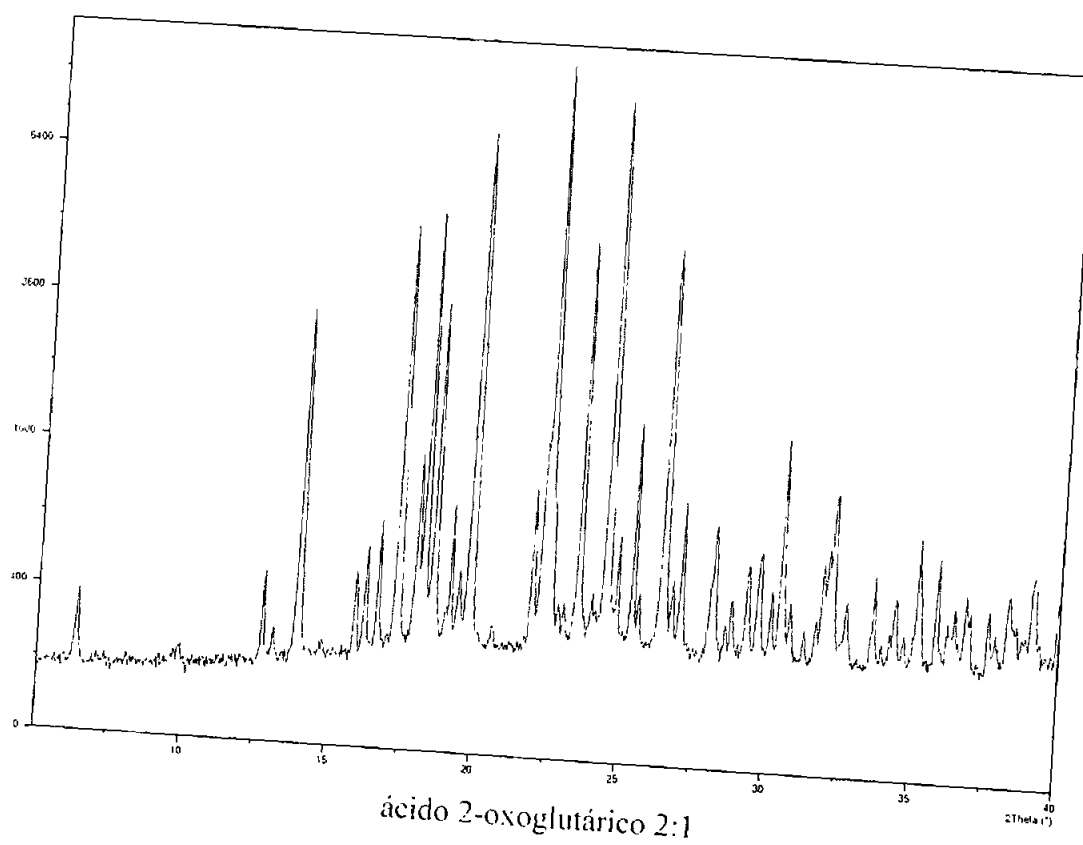


Fig. 41

42/44

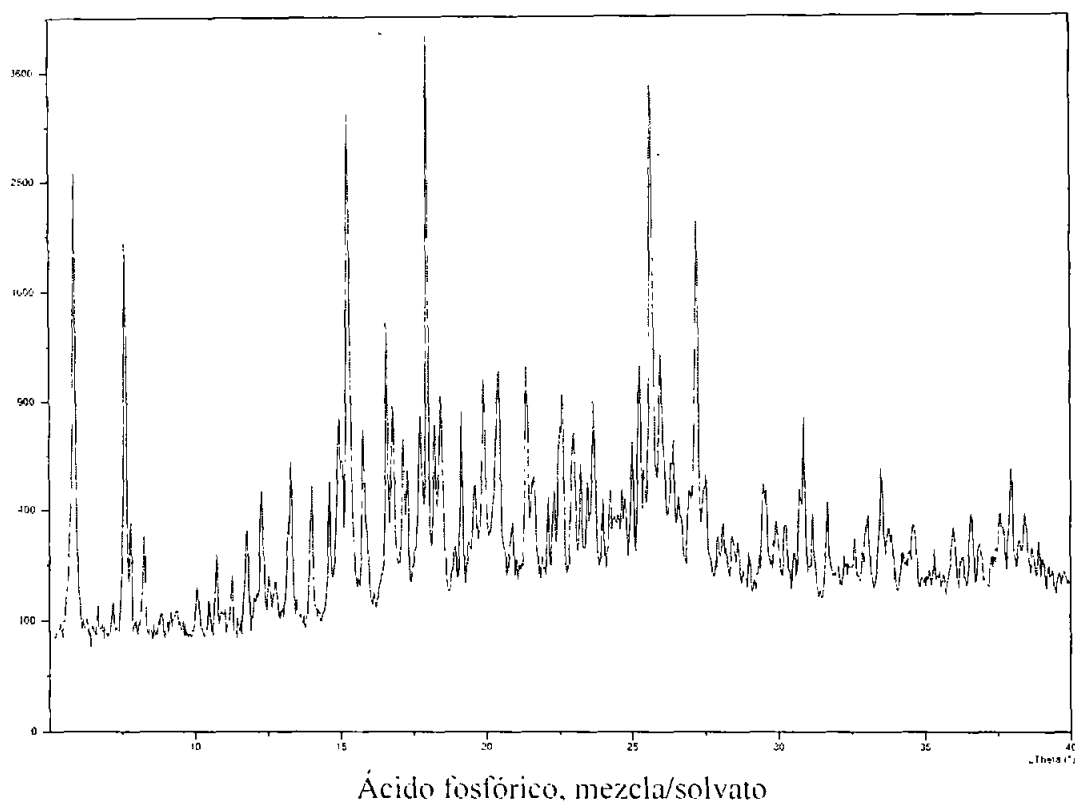
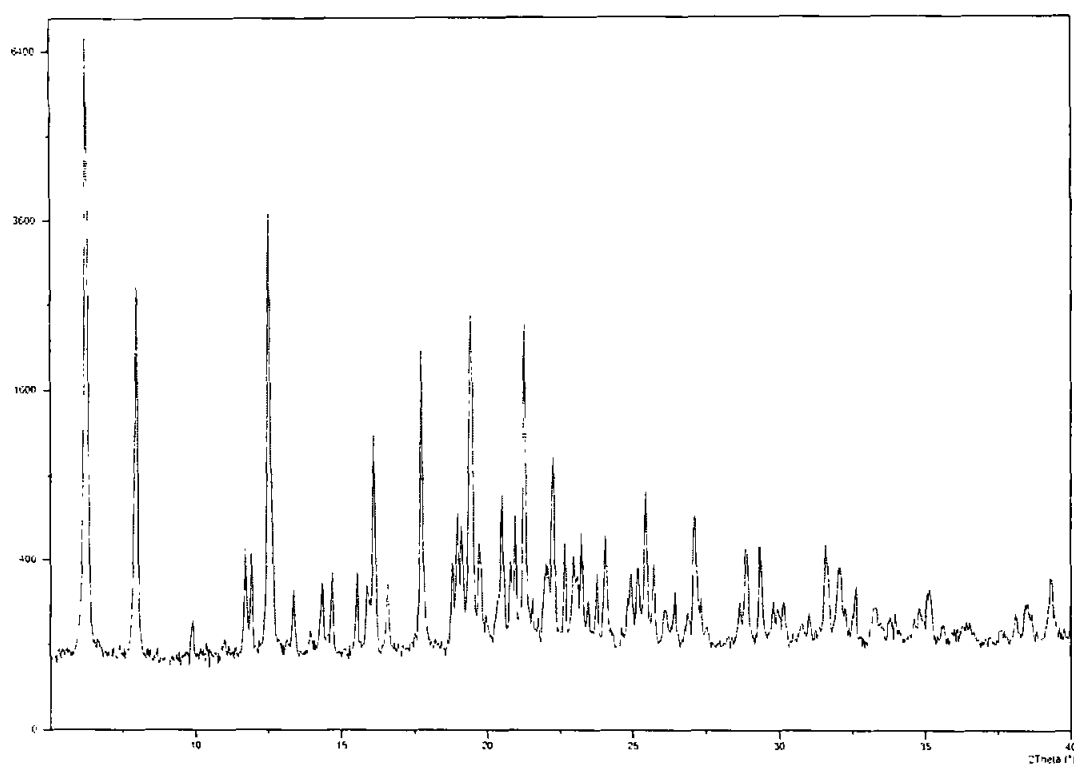


Fig. 42

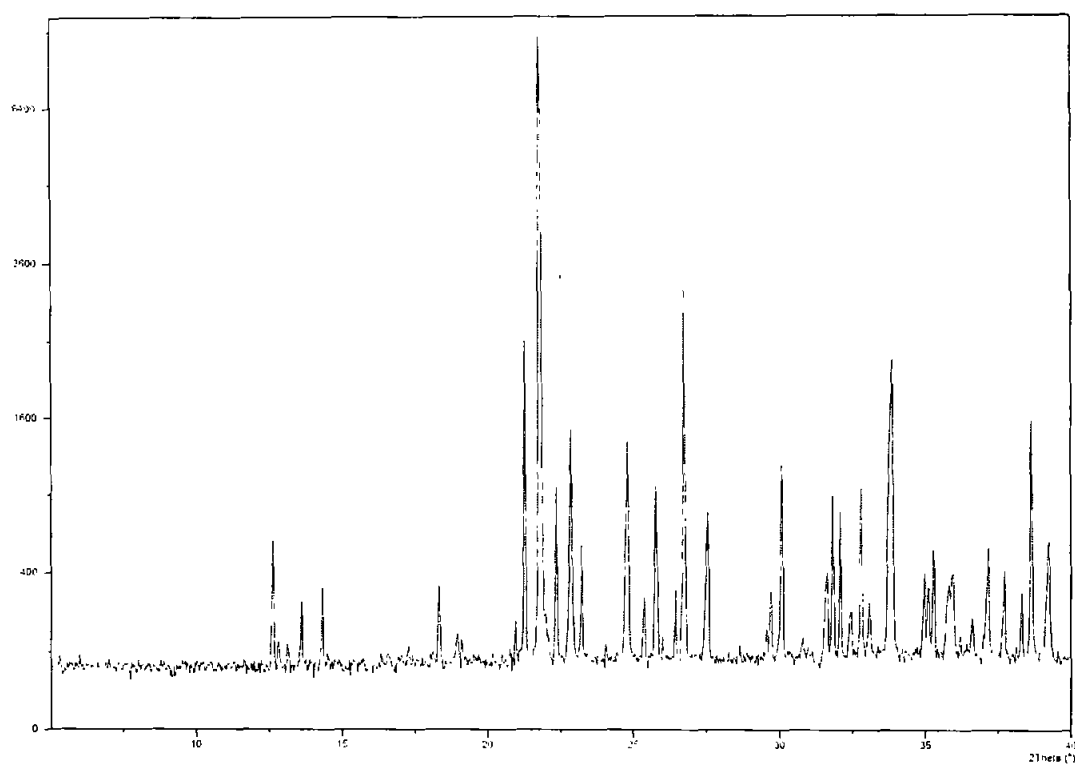
43/44



ácido 2.2-dimetilpropiónico, mezcla/solvato

Fig. 43

44/44



Ácido glutamínico, mezcla/solvato

Fig. 44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2007/000419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/30 A61K31/404 A61P13/02 A61P21/00 A61P25/16

A61P25/18

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

D. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/061455 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; KEHLER JAN [DK]; JUHL KARSTEN [DK]; SEJBERG J) 7 July 2005 (2005-07-07) cited in the application page 65; compound 23 claim 7; compound 23 -----	1-17
E	WO 2007/107165 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; STENSBOEL TINE BRYAN [DK]; MOERK ARNE [DK]) 27 September 2007 (2007-09-27) the whole document -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents .

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2007

Date of mailing of the international search report

21/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2007/000419

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-17

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17

Directed to [2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)sulfanyl]benzyl]methyl amine and pharmaceutically acceptable salts thereof and their pharmaceutical compositions and use.

2. claim: 18

Directed to Intermediates used for the synthesis of [2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)sulfanyl]benzyl]methyl amine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2007/000419

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2005061455	A	07-07-2005	AU 2004303461 A1	07-07-2005
			BR PI0417858 A	27-04-2007
			EP 1701940 A1	20-09-2006
			JP 2007515436 T	14-06-2007
			JP 2007277254 A	25-10-2007
			MX PA06007172 A	23-08-2006
WO 2007107165	A	27-09-2007	NONE	

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To.
H. LUNDBECK A/S
Corporate Patents & Trademarks
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DANEMARK

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2009 (09.02.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 575-WO-PCT	
International application No PCT/DK2007/000419	International filing date (day/month/year) 27 September 2007 (27.09.2007)

1 The following indications appeared on record concerning.		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
Name and Address ANDERSON, Neal Porcelaenshaven 12C, 3.tv DK-2000 Frederiksberg Denmark	State of Nationality GB	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning.		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
Name and Address ANDERSON, Neil Porcelaenshaven 12C, 3.tv DK-2000 Frederiksberg Denmark	State of Nationality GB	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary

4. A copy of this notification has been sent to:	
☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Descloux Sylvaine
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt11.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 11

203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,150
FECHA : MARZO 25 DE 2009

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031218- -00000-0000

Fecha 2009-03-26 16:56:22 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 206

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			23154	25/03/2009	32,046,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

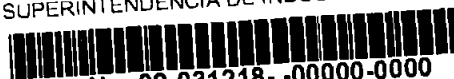
COLO:03003-84-088-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,891
FECHA : MARZO 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031218-00000-0000

Fecha. 2009-03-26 16:56 22
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep 2020 NUECREACIONI
Eve 378 FASENACIONALI
Folios 206

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197790/1	09/03/2009	49,854,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL :	\$ 81,000.00

SUN: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



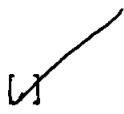
No. 09-031218- -00000-0000

Fecha 2009-03-26 16:56:22 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 206

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 26-03-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 208

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 31218
	Solicitud internacional	PCT/DK2007/000419
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8089
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

05 MAYO 2009

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

adpall