



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 098**

51 Int. Cl.:
C07D 241/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788264 .5**
96 Fecha de presentación : **07.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2061774**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Derivados de arilpiperazina y usos de los mismos.**

30 Prioridad: **17.08.2006 US 838343 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Carter, David Scott;**
Schoenfeld, Ryan Craig y
Weikert, Robert James

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

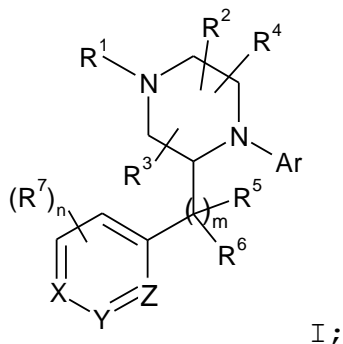
ES 2 356 098 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Derivados de arilpiperazina y usos de los mismos

La presente invención se refiere a compuestos de piperazina sustituida por arilo o heteroarilo de la fórmula I:



o a sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

m es un número de 1 a 3;

n es 0;

10 Ar es

indolilo;

indazolilo;

azaindolilo;

2,3-dihidro-indolilo;

15 benzotiofenilo;

quinolinilo;

isoquinolinilo;

naftalenilo, o

fenilo;

20 y cada Ar está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halógeno, ciano,

$-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$. en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; X Y y Z son CR^a en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^7 ;

5 R^1 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; trifluoroacetilo, acetamido, bencilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o tert-butoxicarbonilo;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

10 R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno y cada R^7 con independencia de su aparición es: alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halógeno; halo-alquilo C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ;
15 alquilsulfanilo C_{1-6} ; ciano; o $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{C}(\text{O})-\text{B}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^b$ en el que:

p y q con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

A y B con independencia entre sí son $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o un enlace; y

R^b es alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halo-alquilo C_{1-6} ;
20 haloalcoxi C_{1-6} ; o hetero-alquilo C_{1-6} .

La invención se refiere además a métodos de uso de los compuestos de piperazina sustituida por arilo o heteroarilo de la fórmula I. En concreto, los compuestos de la presente
25 invención son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con los inhibidores de reabsorción de monoaminas.

La deficiencia de monoamina se ha relacionado desde hace mucho tiempo con trastornos depresivos, ansiolíticos y diversos (véase, p.ej.: Charney y col., *J. Clin. Psychiatry* 59, 1-14, 1998; Delgado y col., *J. Clin. Psychiatry* 67, 7-11, 5 2000; Resser y col., *Depress. Anxiety* 12 (supl. 1) 2-19, 2000; y Hirschfeld y col., *J. Clin. Psychiatry* 61, 4-6, 2000. En particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la norepinefrina se han reconocido como neurotransmisores moduladores clave que desempeñan un papel importante en la regulación del humor. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (SSRI), por ejemplo la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram, han proporcionado tratamientos de trastornos depresivos (Masand y col., *Harv. Rev. Psychiatry* 7, 69-84, 1999). Los 10 inhibidores de reabsorción de noradrenalina o norepinefrina, como son la reboxetina, atomoxetina, desipramina y nortriptilina han proporcionado tratamientos eficaces contra trastornos depresivos, de déficit de atención y de hiperactividad (Scates y col., *Ann. Pharmacother.* 34, 1302-1312, 2000; Tatsumi y col., *Eur. J. Pharmacol.* 340, 249-258, 1997). 20

Se ha reconocido que la ampliación de la neurotransmisión de la serotonina y la norepinefrina es sinérgica en la farmacoterapia de trastornos depresivos y ansiolíticos, en comparación con la ampliación únicamente de la neurotransmisión de la serotonina o de norepinefrina solas (Thase y 25 col., *Br. J. Psychiatry* 178, 234-241, 2001; Tran y col., *J. Clin. Psychopharmacology* 23, 78-86, 2003). Los inhibidores

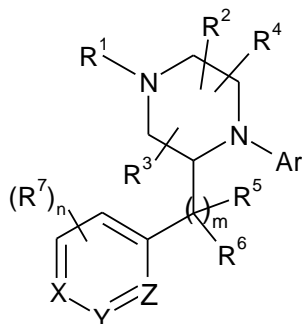
tanto de la serotonina y como de la norepinefrina, por ejemplo la duloxetina, milnacipran y venlafaxina, se hallan actualmente en desarrollo para el tratamiento de trastornos depresivos y ansiolíticos (Mallinckrodt y col., *J. Clin. Psychiatry* 5(1), 19-28, 2003; Bymaster y col., *Expert Opin. Investig.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

En fechas más recientes se ha reconocido que los inhibidores de "reabsorción triple" ("antidepresivos de amplio espectro"), que inhiben la reabsorción de la norepinefrina, de la serotonina y de la dopamina, son útiles para el

tratamiento de la depresión y de otras indicaciones del SNC (Beer y col., J. Clinical Pharmacology 44, 1360-1367, 2004; Skolnick y col., Eur. J. Pharmacol. 14, 461 (2-3), 99-104, feb. 2003.

5 Existe, por consiguiente, necesidad de compuestos que sean eficaces como inhibidores de reabsorción de serotonina, inhibidores de reabsorción de norepinefrina y/o inhibidores de reabsorción dual de serotonina y norepinefrina, así como de métodos de obtención y de utilización de tales compuestos
10 en el tratamiento de trastornos depresivos, ansiolíticos, genitourinarios y diversos. La presente invención satisface estas necesidades.

En un aspecto de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula I:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable respectiva,
en la que:

m es un número de 1 a 3;

n es un número de 0 a 2;

20 Ar es:

indolilo;

indazolilo;

azaindolilo;

2,3-dihidro-indolilo;

benzotiofenilo;

quinolinilo;

5 isoquinolinilo;

naftalenilo; o

fenilo;

y cada Ar está opcionalmente sustituido independientemente por uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆,
 10 alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano $-(\text{CH}_2)_4-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X, Y y Z son CR^a en donde:

cada R^a es independientemente hidrógeno o R⁷;

15 R¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo, beniloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o ter-butoxi-carbonilo;

R², R³ y R⁴ cada uno es independientemente hidrógeno,

R⁵ y R⁶ cada uno es independientemente hidrógeno; y

20 cada R⁷ es independientemente:

alquilo C₁₋₆;

alquiloxi C₁₋₆;

hidroxi;

amino;

25 alquilamino C₁₋₆;

N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;

halógeno;

halo-alquilo C₁₋₆;

halo-alcoxi C₁₋₆;

hetero-alquilo C₁₋₆

alquilsulfonilo C₁₋₆;

5 alquilsulfanilo C₁₋₆;

 ciano; o

- (CH₂)_p-A-C(O)-B-(CH₂)_q-R^b en el que:

p y q con independencia entre sí son el número 0 ó
1;

10 A y B con independencia entre sí son -O-, -NH- o un
 enlace; y

R^b es:

alquilo C₁₋₆;

alquiloxi C₁₋₆;

15 hidroxi;

 amino;

 alquilamino C₁₋₆;

 N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino;

 halo-alquilo C₁₋₆;

20 halo-alcoxi C₁₋₆; o

 hetero-alquilo C₁₋₆.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas, métodos de usos y métodos de obtención de los compuestos recién mencionados.

25 A menos que se diga lo contrario, los términos siguientes que se emplean en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados

siguientes. Cabe reseñar que tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen también los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente
5 lo contrario.

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

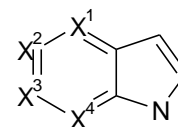
"Alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado exclusivamente por
10 átomos de carbono e hidrógeno, y que consta de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo,
15 sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. "Alquilo ramificado" significa isopropilo, isobutilo, tert-butilo.

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

"Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula -SO₂-R', en la que R' es alquilo, ya definido antes.

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

"Azaindol" significa un grupo de la fórmula



en la que uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es N (aza), y los demás son carbonos. Los "azaindoles" pueden estar opcionalmente sustituidos, del modo definido para los heteroarilos, en la posición 1, 2 y 3, y en cualquiera de las posiciones de 4 a 5 siete que no sean nitrógeno. "Azaindol" incluye por tanto: a las "pirrolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 y X^4 son N; "pirrolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^3 son N; "pirrolopirazinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 y X^4 son N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y "pirrolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^4 es N.

"Pirazolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que 15 X^2 y X^4 son N; "pirazolopirimidinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^1 es N; "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^2 es N; "pirazolopiridinas" de la fórmula anterior, en la que X^3 es N; y "pirazolopiridinas" 20 de la fórmula anterior, en la que X^4 es N.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que contiene anillos mono- o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente con independencia de 25 su aparición es hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Los ejemplos de

restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

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

"Heteroalquilo" significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han
 10 reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo,
 15 cicloalquilo, o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó
 20 acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo,
 25 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropi-

lo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente flúor, cloro, 5 bromo o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo ya definido antes, en el que uno o varios hidrógenos se han sustituido por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoralquilo (p.ej. 10 $-\text{CF}_3$) y similares.

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

15 "Hidroxialquilo" denota un subgrupo de heteroalquilo y significa en particular un resto alquilo ya definido antes que está sustituido por uno o varios, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxilo. Los 20 ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo. 25

"Opcionalmente sustituido", utilizado en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" (incluidos el indolilo,

por ejemplo el indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo; el 2,3-dihidroindolilo, por ejemplo el 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo; el indazolilo, por ejemplo el indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo; el benzofuranilo, por ejemplo el benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo; el benzotiofenilo, por ejemplo el benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, o "heterociclicilo" significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo o heterocíclico que está opcionalmente sustituido con independencia de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; en los que q es el número 0 ó 1, R^g y R^h cada uno con independencia de los demás es hidrógeno o alquilo y cada R^i con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C_{1-6} .

"Grupo saliente" significa el grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoilo, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

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

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

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

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

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido, incluyendo además que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, en el sentido recién definido y que poseen la actividad farma-

cológica deseada del compuesto original. Tales sales son:

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

15 las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a
20 la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son
25 las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido

fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

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

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

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

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

“Estados patológicos” asociados con la neurotransmisión de la serotonina y norepinefrina incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras psicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos por

déficit de atención, tales como el ADHD, la conductiva obsesiva-compulsiva, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos de ingestión de comida, tales como la obesidad, anorexia, bulimia y comilonas ("binge-eating"), el
5 estrés, la hiperglucemia, hiperlipidemia, la diabetes no dependiente de insulina, trastornos manifestados en ataques o convulsiones, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados patológicos asociados con la lesión neurológica resultante de una apoplejía, traumatismo craneal, isquemia
10 cerebral, lesión craneal, hemorragias, trastornos y estados patológicos del tracto urinario. Los "estados patológicos" asociados con la neurotransmisión de serotonina, la norepinefrina y/o la dopamina incluyen además los estados inflamatorios de un sujeto. Los compuestos de la invención son útiles
15 para tratar la artritis, incluidos, pero sin limitarse a ellos, la artritis reumatoide, la espondiloartropatías, la artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otras condiciones artríticas.

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

"Ansiedad" tal como se utiliza en esta descripción, incluye pero no se limita a estados emocionales molestos o indeseables, asociados a respuestas psicofisiológicas de anticipación de un peligro o un daño irreal, imaginario o exagerado y los fenómenos físicos concomitantes, p.ej. un aumento del número de pulsaciones cardíacas, alteración del ritmo respiratorio, sudoración, temblor, debilidad y fatiga, sensación de peligro inminente, impotencia, aprensión y tensión.

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

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

obstrucción de la salida, insuficiencia de la salida e hipersensibilidad pélvica.

“Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del detrusor” incluye, pero no se limita a: los cambios manifestados sintomáticamente como urgencia, frecuencia, alteración de capacidad de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.

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

15 “Insuficiencia de la salida” incluye, pero no se limita a: hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del uréter, incontinencia mixta, incontinencia por estrés y similares.

20 “Hipersensibilidad pélvica” incluye, pero no se limita a: dolor pelviano, cistitis intersticial (célula), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, vejiga hiperactiva y similares.

25 “Dolor” significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, embarazo o agonía, resultante de la estimulación de terminales nerviosos especializados. Existen muchos tipos de dolor, incluidos, pero sin limitarse a ellos: dolor por descarga eléctrica, dolores fantasma, dolores por disparo, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor de complejo regional, neuralgia, neuropatía y similares

(Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28^a edición, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA). El objetivo de tratamiento del dolor consiste en reducir la gravedad del dolor percibido por un sujeto sometido a tratamiento.

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

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

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

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

- (i) prevenir el estado patológico, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos del mismo en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a dicho estado patológico, pero que todavía no experimenta ni manifiesta los síntomas de tal estado.
- (ii) inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o
- (iii) aliviar el estado patológico, es decir, conseguir la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

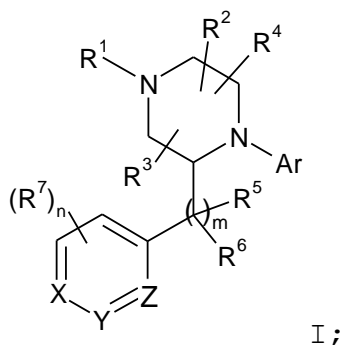
Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" referidos a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Por tanto la reacción para obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser el resultado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

En general, la nomenclatura que se utiliza en esta solicitud se basa en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas que se presentan se preparan con el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparece en un átomo de

carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras mencionadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Si en una estructura química está presente un átomo de carbono quiral, dentro de dicha estructura estarán comprendidos todos los estereoisómeros asociados con este carbono quiral.

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable respectiva, en la que:

10 m es un número de 1 a 3;

n es 0;

Ar es

indolilo;

indazolilo;

15 azaindolilo;

2,3-dihidro-indolilo;

benzotiofenilo opcionalmente sustituido;

quinolinilo;

isoquinolinilo;

20 naftalenilo, o

fenilo;

y cada Ar está opcionalmente sustituido independientemente

con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 X, Y y Z son CR^a en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^7 ;

10 R^1 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; trifluoroacetilo, acetamido, bencilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o tert-butoxicarbonilo;

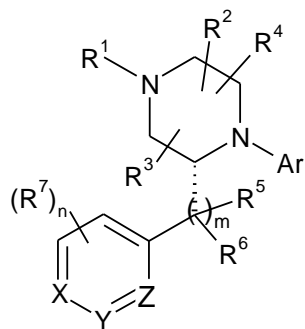
R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

15 R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno y cada R^7 con independencia de su aparición es: alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halógeno; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alquilsulfanilo C_{1-6} ; ciano; o $-(CH_2)_p-A-C(O)-B-(CH_2)_q-R^b$ en el que:

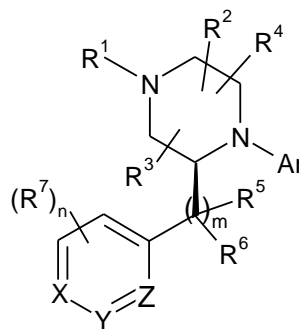
p y q con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

20 A y B con independencia entre sí son -O-, -NH- o un enlace; y R^b es alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; o hetero-alquilo C_{1-6} ,

25 En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la invención son de la fórmula Ia o de la fórmula Ib:



Ia;



Ib;

en las que m , n , X , Y , Z , Ar , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
5 Ib, X , Y y Z son CR^a .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
Ib, m es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
Ib, Ar es: indolilo; indazolilo; azaindolilo; 2,3-dihidro-
10 indolilo; benzotiofenilo; quinolinilo; isoquinolinilo; nafta-
lenilo; o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido
independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos
entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_4-NR^gR^h$
y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
15 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
Ib, Ar es: indolilo; indazolilo; azaindolilo; 2,3-dihidro-
indolilo; benzotiofenilo; quinolinilo; o isoquinolinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
20 Ib, Ar es: naftalenilo opcionalmente sustituido
independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos
entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_4-NR^gR^h$

y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 5 halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es: indolilo; indazolilo; azaindolilo; 2,3-dihidro-
 10 indolilo; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es: indolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
 20 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es: indazolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
 25 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es: izaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es: benzotiofenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es quinolinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es isoquinolinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es naftalenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre

alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h)$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
5 Ib, Ar es 2,3-dihidro-indolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h)$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h)$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
15 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
Ib, Ar es indol-4-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno
opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro
sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
20 halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h)$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
Ib, Ar es indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno opcionalmente
25 sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes
elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, -

$(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es indol-5-ilo, opcionalmente sustituido
5 independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
10 Ib, Ar es indazol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o
15 Ib, Ar es benzotiofen-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
20 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es naftalen-2-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^g\text{R}^h$
25 y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es quinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, -(CH₂)_g-NR^gR^h y -(CH₂)_q-C(=O-NR^gR^h), en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es isoquinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, -(CH₂)_g-NR^gR^h y -(CH₂)_q-C(=O-NR^gR^h), en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, -(CH₂)_g-NR^gR^h y -(CH₂)_q-C(=O-NR^gR^h), en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, Ar es fenilo opcionalmente sustituido una o dos veces con halógeno, alcoxi C₁₋₆ o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R¹ es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R¹, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno y m es 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, m es 1, y X, Y y Z son CR^a .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, m es 1, y X, Y y Z son CR^a , y cada R^a es hidrógeno.

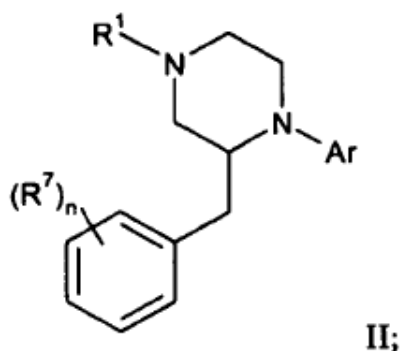
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, m es 1, y X, Y y Z son CR^a , y cada R^a es hidrógeno y n es 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, m es 1, y X, Y y Z son CR^a , y cada R^a es hidrógeno y n es 0, y Ar es indol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, Ia o Ib, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, m es 1, y X, Y y Z son CR^a , y cada R^a es hidrógeno y n es 0, y Ar es indazol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución del invento los compuestos tienen la fórmula II:

5



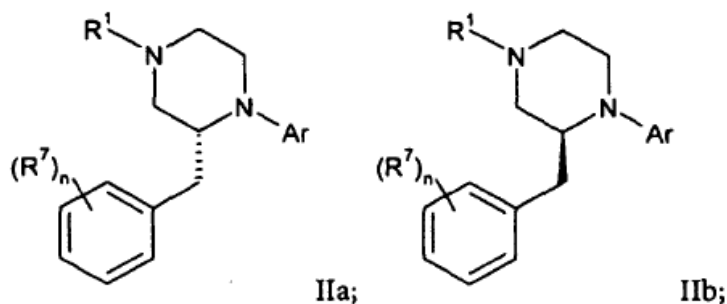
en donde:

10 n es 0; y

Ar, R¹ y R⁷ son como aquí se ha definido.

En ciertas formas de ejecución los compuestos del invento tienen la fórmula IIa o la fórmula IIb:

15



20

en donde:

n es 0; y

Ar, R¹ y R⁷ son como aquí se ha definido.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, IIa
 25 o IIb, Ar es: indolilo; indazolilo; azaindolilo; 2,3-dihidro-
 indolilo; benzotiofenilo; quinolinilo; isoquinolinilo;
 naftalenilo; o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido

independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5 En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es: indolilo; indazolilo; azaindoilo; azaindazolilo; 2,3-dihidro-indolilo; benzotiofenilo; quinolinilo; o isoquinolinilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula II, IIa
 10 o IIb, Ar es: naftalenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o fenilo
 15 opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indolilo; indazolilo; azaindolilo; o 2,3-dihidro-indolilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-$
 25 NR^gR^h , en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indazolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es quinolilo opcionalmente sustituido indepen-

dientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5 En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es isoquinolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
10 independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es naftalenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
15 independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es 2,3-dihidro-indolilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos
20 entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre
25 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

$C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indol-4-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo, 5 opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indol-5-ilo o indol-6-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada 15 uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es indol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre 20 alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o 25 IIb, Ar es indazol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-$

$C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo

C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
 5 IIb, Ar es benzotiofen-5-ilo, opcionalmente sustituido indepen-
 dientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo

10 C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
 IIb, Ar es naftalen-2-ilo, opcionalmente sustituido indepen-
 dientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre
 alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-$
 15 $C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
 IIb, Ar es quinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido indepen-
 dientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre
 20 alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-$
 $C(=O)-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
 IIb, Ar es isoquinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido
 25 indepen-
 dientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos
 entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-($

$(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, Ar es pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, opcionalmente
5 sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
10 IIb, R^1 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno.

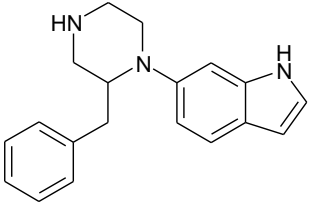
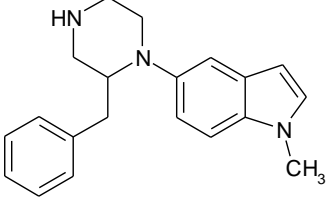
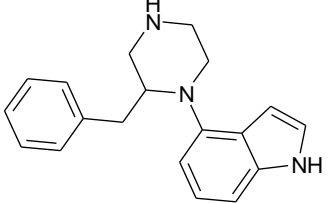
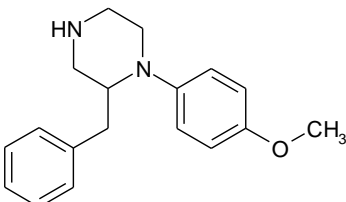
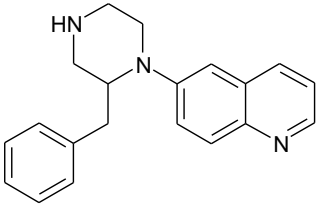
En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o
15 IIb, R^1 es hidrógeno, n es 0 y Ar es indol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1,
20 R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

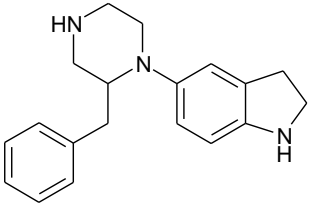
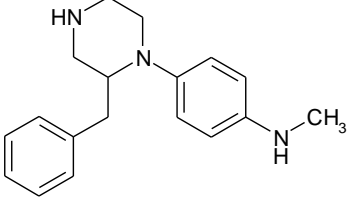
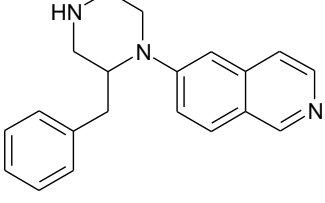
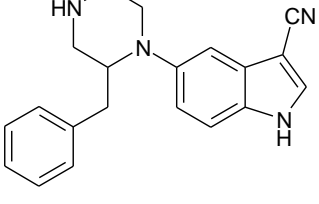
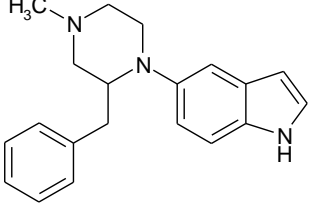
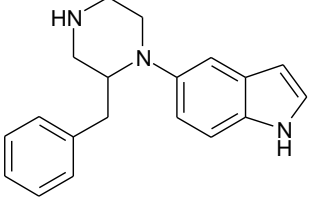
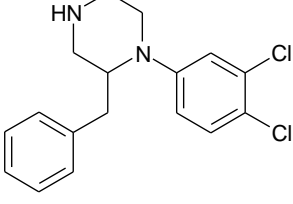
En ciertas formas de ejecución de fórmula II, IIa o IIb, R^1 es hidrógeno, n es 0 y Ar es indazol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro
25 sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, ciano, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1,

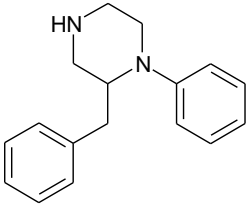
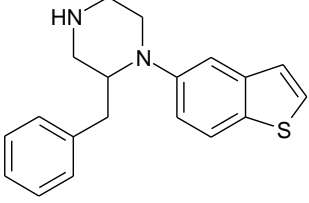
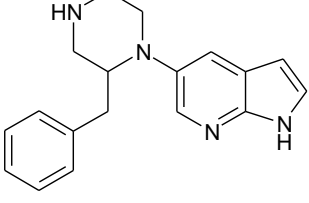
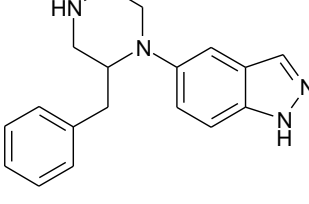
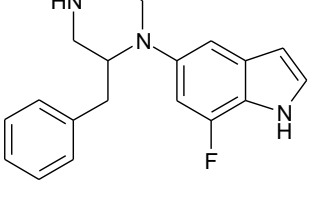
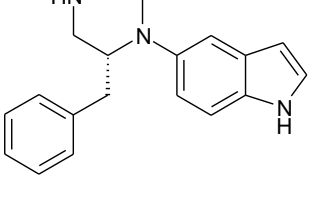
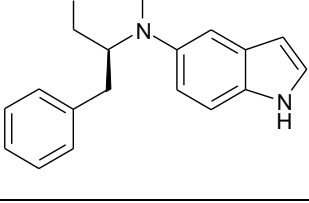
R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

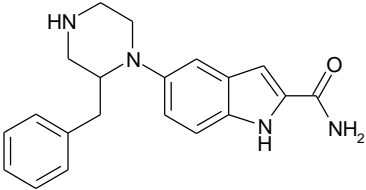
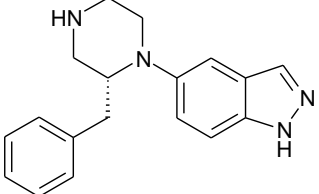
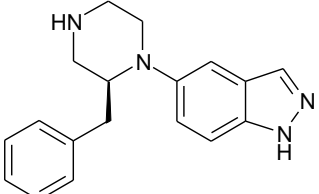
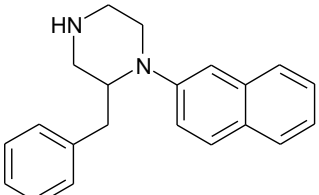
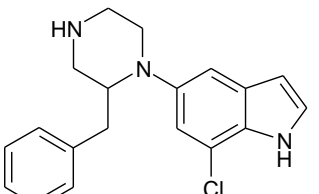
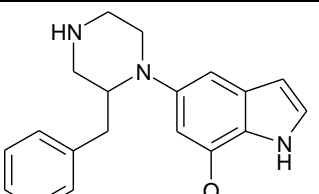
Compuestos representativos acordes de la invención se recogen en la tabla 1.

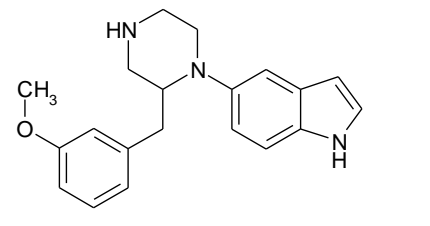
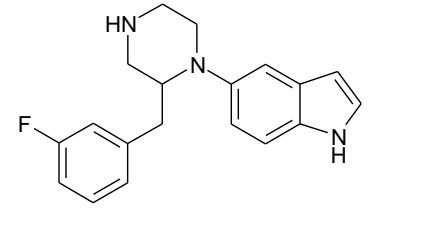
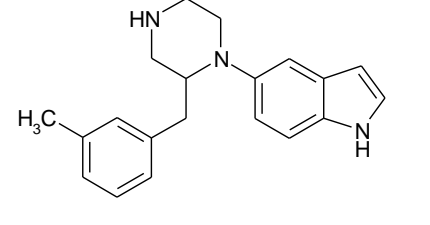
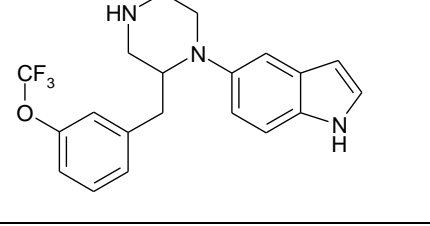
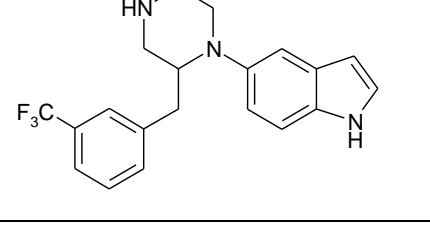
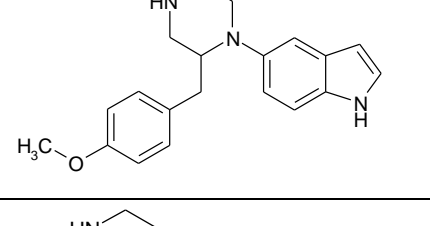
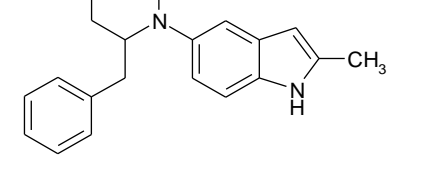
5 Tabla 1

n°	Estructura	Nombre	M+H
1		6-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol	292
2		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indol	306
3		4-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol	292
4		2-bencil-1-(4-metoxifenil)-piperazina	283
5		6-(2-bencil-piperazin-1-il)-quinolina	304

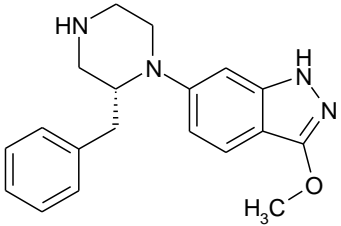
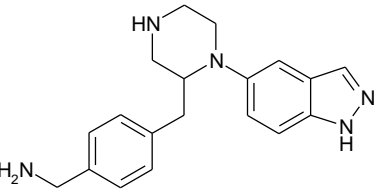
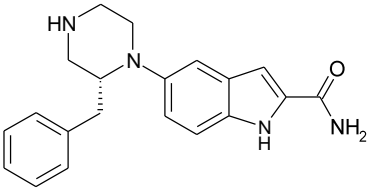
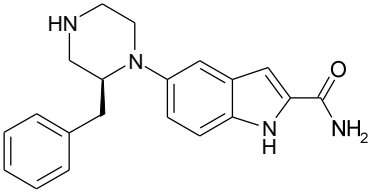
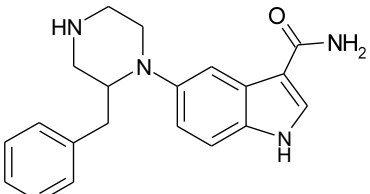
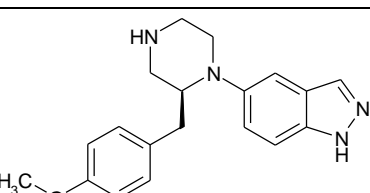
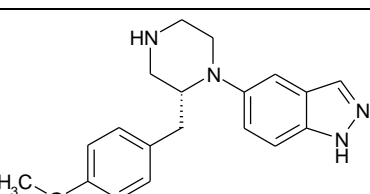
n°	Estructura	Nombre	M+H
6		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol	294
7		[4-(2-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina	282
8		6-(2-bencil-piperazin-1-il)-isoquinolina	304
9		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo	317
10		5-(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol	306
11		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol	292
12		2-bencil-1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina	321

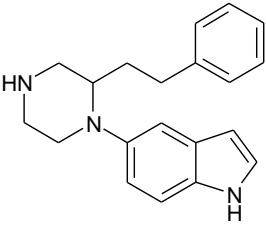
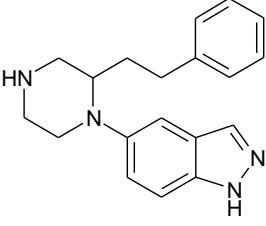
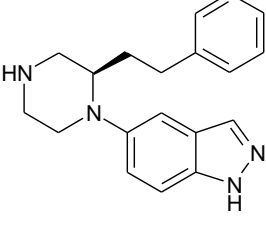
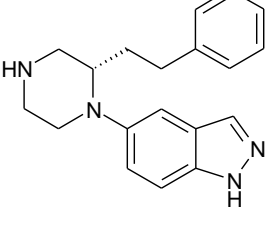
n°	Estructura	Nombre	M+H
13		2-bencil-1-fenil-piperazina	253
14		1-benzo[b]tiofen-5-il-2-bencil-piperazina	309
15		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridina	293
16		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol	293
17		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-fluor-1H-indol	310
18		(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol	292
19		(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol	292

n°	Estructura	Nombre	M+H
20		amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico	335
21		(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol	293
22		(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol	293
23		2-bencil-1-naftalen-2-il-piperazina	303
24		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-cloro-1H-indol	326
25		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-metoxi-1H-indol	322

n°	Estructura	Nombre	M+H
26		5-[2-(3-metoxi-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	322
27		5-[2-(3-fluor-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	310
28		5-[2-(3-metil-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	306
29		5-[2-(3-trifluorme-toxi-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	376
30		5-[2-(3-trifluorme-til-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	360
31		5-[2-(4-metoxi-benzil)-piperazin-1-il]-1H-indol	322
32		5-(2-benzil-piperazin-1-il)-2-metil-1H-indol	306

n°	Estructura	Nombre	M+H
33		5-[2-(3-metanosulfonyl-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol	370
34		5-[2-(2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol	322
35		5-[2-(3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol	323
36		5-[2-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol	311
37		5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol	307
38		(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-cloro-1H-indazol	327
39		5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol	323

n°	Estructura	Nombre	M+H
40		(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-metoxi-1H-indazol	323
41		4-[1-(1H-indazol-5-il)-piperazin-2-ilmetil]-bencilamina	322
42		amida del ácido (S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico	335
43		amida del ácido (R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico	335
44		amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carboxílico	335
45		(R)-5-[2-(4-metoxibencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol	323
46		(S)-5-[2-(4-metoxibencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol	323

n°	Estructura	Nombre	M+H
47		5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indol	306
48		5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol	307
49		(S)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol	307
50		(R)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol	307

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por una gran variedad de métodos, que se describen los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos que siguen.

Los materiales y reactivos de partida utilizados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales suministrados por empresas tales como Aldrich Chemical Co., o se obtienen por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo: Fieser and Fieser's

10 Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: Nueva York,

1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de
5 síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que los expertos en la materia intuirán con facilidad después de haber leído las
10 descripciones contenidas en esta solicitud.

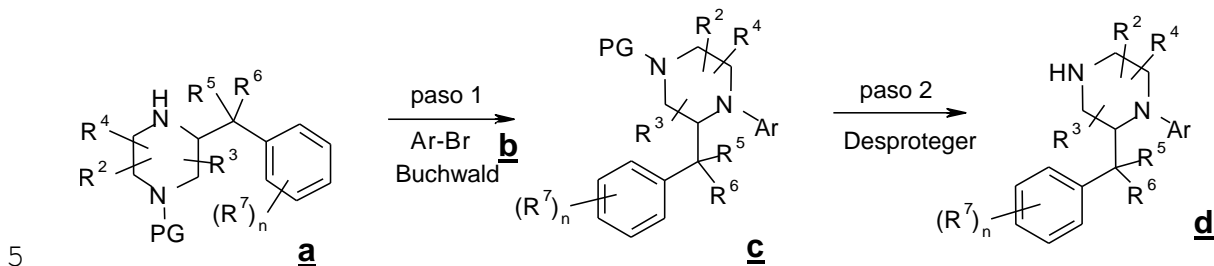
Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, la
15 destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones
20 que se describen se realizan con preferencia en una atmósfera inerte a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78 °C y 150 °C, con mayor preferencia entre 0 °C y 125 °C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej.,
25 a 20 °C.

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento sintético utilizable para obtener los compuestos de la inven-

ción; en este esquema, PG es un grupo protector y n , Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados definidos anteriormente.

Esquema A



En el esquema A se somete al compuesto de aralkil-piperazina **a** a una reacción de Buchwald con un compuesto bromuro de arilo **b** utilizando un catalizador de paladio, por ejemplo el $\text{PdCl}_2[(o\text{-tol})_3\text{P}]_2$ o el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ junto con una

10 trialquil-fosfina o triaril-fosfina, para obtener un compuesto de aril-piperazina **c**. El compuesto **b** puede contener, por ejemplo, un bromoindol, bromoindazol, bromobenzotiofeno, bromoquinolina, bromoisoquinolina, bromonaftaleno, bromofenilo o similares.

15 En el paso 2 puede desprotegerse el compuesto aril-piperazina **c** para obtener el compuesto **d**. Los compuestos **c** y **d** son compuestos de la fórmula I según la invención.

En ciertas formas de ejecución puede efectuarse un paso adicional (no representado) para alquilar la amina secundaria libre del compuesto piperazina **d** para obtener los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es alquilo.

20

Son posibles numerosas variaciones de los procedimientos del esquema A y los expertos en la materia los intuirán

con facilidad. Los detalles específicos para obtener compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos asociados con la neurotransmisión de la serotonina, la neurotransmisión de la norepinefrina y/o la neurotransmisión de la dopamina. Tales enfermedades y estados incluyen los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como la esquizofrenia y otras psicosis, discinesias, adicción a las drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de déficit de atención, por ejemplo el ADHD, conducta obsesivo-compulsiva, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de ingestión de comida, por ejemplo obesidad, anorexia, bulimia y comilonas excesivas ("binge-eating"), estrés, hiperglucemia, hiperlipidemia, diabetes no dependiente de la insulina, trastornos manifestados en ataques, por ejemplo la epilepsia y el tratamiento de estados asociados con lesiones neurológicas resultantes de la apoplejía, traumatismo cerebral, isquemia cerebral, lesión craneal y hemorragias.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos y estados patológicos del tracto urinario, por ejemplo incontinencia por estrés, incontinencia por urgencia, hipertrofia benigna de la próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad

pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Los compuestos de la invención poseen además propiedades antiinflamatorias y/o analgésicas "in vivo" y, por
5 consiguiente, se espera que puedan utilizarse en el tratamiento de estados patológicos asociados con estados de dolor, debidos a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos: el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor
10 central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluidas las fracturas y lesiones
15 ocurridas en la práctica del deporte) y dolor asociado con los trastornos intestinales funcionales, por ejemplo el síndrome del intestino irritable.

Los compuestos de la invención son también útiles para el tratamiento de la artritis, incluidas, pero sin limitarse
20 a ellas: la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, las artritis gotosa, la osteoartritis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis juvenil, la osteoartritis, la artritis gotosa y otros estados patológicos artríticos.

La presente invención incluye composiciones farmacéu-
25 ticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o

un solvato del mismo, junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y eventualmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluidas la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una

forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

5 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéu-
10 ticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingre-
dientes convencionales en proporciones convencionales, con o
sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas
unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad
eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo
de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las
15 composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de
sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisó-
lidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o
líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones,
elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de
20 supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de solu-
ciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formu-
laciones que contienen un (1) miligramo de principio activo
o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por
tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria
25 representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formu-
larse en una gran variedad de formas de dosificación para la

administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además

10 como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente divi-

15 dido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por

20 cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y

25 similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el

principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas
5 sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que
10 están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsio-
nantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia.
15 Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente
20 dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, sus-
pensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones,
25 edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, 5 jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no 10 acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. 15 Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. 20 agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de 25 emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las

lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración
5 tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las
10 lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por
15 ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios

convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilme-

tilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen

cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o 5 ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus 10 formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19^a edición, Easton, Pennsylvania. A continuación se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la 15 presente invención.

Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben to- 20 marse como limitaciones del alcance de la presente invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma. En los ejemplos se emplean las abreviaturas siguientes.

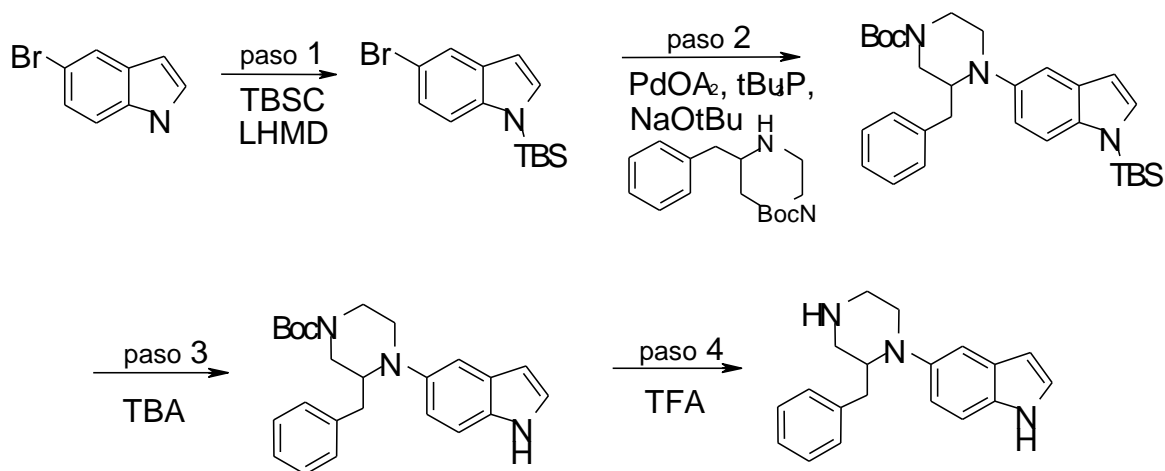
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
25 DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	acetato de etilo

	EtOH	etanol
	tBuOH	tert-butanol
	CG	cromatografía de gases
	HMPA	hexametilfosforamida
5	HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
	mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	NMP	N-metil-pirrolidona
	TEA	triethylamina
10	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	LDA	diisopropilamina de litio
	LHMDS	tris(trimetilsilil)amida de litio
	TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
15	CCF	cromatografía de capa fina

Ejemplo 1

5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se representa en el siguiente esquema C.

Esquema C

Paso 1: 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-

5 indol

A una solución agitada de 5-bromo-indol (5,12 g, 26,1 mmoles) en 130 ml de THF se le añade por goteo a -78°C la LHMDS (28,7 ml, 1,0 M en THF, 28,7 mmoles). Durante la adición se mantiene la temperatura interna por debajo de -60°C .
 10 Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la solución agitada a temperatura ambiente. Después de 6 horas se añade agua, se concentra la mezcla a presión reducida, se extrae con acetato de etilo y se lava con H_2O y salmuera. Se reúnen las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 , se filtra y
 15 se concentran a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía flash (gradiente: EtOAc del 0 al 5% en hexanos) se obtiene el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol (7,56 g, 98%) en forma de aceite incoloro; EM (M+H) = 311.

Paso 2: bencil-4-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-in-
 20 dol-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

En un tubo de tapón roscado, a una mezcla de Pd(OAc)₂ (0,054 g, 0,2 mmoles), NaOtBu (0,64 g, 6,6 mmoles) en xileno (7,0 ml) se le añade la tBu₃P (0,049 g, 0,2 mmoles). Después de 10 minutos se añaden una solución de 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol (1,30 g, 4,4 mmoles) en xileno (7,0 ml) y una solución de 3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,34 g, 4,8 mmoles) en xileno (8,0 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente. Se recoge la mezcla reaccionante en acetato de etilo, se filtra a través de un lecho de Celite y se concentra a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía flash (gradiente: EtOAc del 2% al 20% en hexano) se obtiene el 3-bencil-4-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,65 g, 74%) en forma de sólido amarillo pálido; EM (M+H) = 506.

Paso 3: 3-bencil-4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución agitada de 3-bencil-4-[1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol-5-il]-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,61 g, 3,2 mmoles) en 20 ml de THF se le añade a 0 °C el TBAF (3,5 ml, 1,0 M en THF, 3,5 mmoles). Pasados 15 minutos se interrumpe la reacción por adición de agua, se concentra la mezcla a presión reducida y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación mediante cromato-

grafía flash (EtOAc del 5% al 40% en hexanos) se obtiene el 3-bencil-4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1,17 g, 93%) en forma de espuma blanca; EM (M+H) = 392.

5 Paso 4: 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol

A una solución agitada de 3-bencil-4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,309 g, 0,8 mmoles) en 10 ml de cloruro de metileno se le añade a 0 °C el TFA (16,5 g, 80 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se
 10 agita la solución durante 16 horas, después se concentra a presión reducida, se neutraliza por adición de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose una piperazina
 15 en bruto. Por purificación mediante cromatografía flash (gradiente: una mezcla de DCM/MeOH/NH₄OH 60:10:1 del 8% al 80% en DCM) se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol (0,17 g, 75%) en forma de sólido amarillo; RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,14 (bs, 1H), 7,36 (dt, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,03 (m, 7H), 6,51-6,49 (m, 1H), 3,6 (ddd, J = 10,5, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,26-2,94 (m, 6H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,67 (dd, J = 13,1, 3,4 Hz, 1H); EM (M+H) = 292.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y
 25 reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por bromo-3,4-diclorobenceno (0,42 g, 1,8 mmoles) en el paso 2, se obtiene la 2-bencil-1-(3,4-dicloro-fenil)-piperaza-

zina (0,17 g) en forma de aceite; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,33-7,26 (m, 3H), 7,23-7,11 (m, 3H), 6,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,27-3,07 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,84 (ddd, J = 12,2, 3,7, 1,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 1,55 (bs, 1H); EM (M+H) = 322.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por bromobenceno (0,37 g, 2,4 mmoles) en el paso 2. se obtiene la 2-bencil-1-fenil-piperazina (0,26 g) en forma de aceite; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,34-7,21 (m, 4H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,0-6,96 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,20-2,83 (m, 6H), 2,61 (dd, J = 13,0, 3,2 Hz), 1,72 (bs, 1H); EM (M+H) = 353.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por 5-bromo-benzo[b]tiofeno (0,36 g, 1,7 mmoles) en el paso 2, se obtiene la 1-benzo[b]tiofen-5-il-2-bencil-piperazina (0,32 g) en forma de espuma; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27-7,01 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 4H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 3H), 3,07-2,87 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 13,0, 3,1 Hz, 1H), 1,70 (bs, 1H); EM (M+H) = 309.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-indol en el paso 1 por 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,64 g, 8,3 mmoles), se obtiene la 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,14 g) en forma de sólido

amarillo pálido; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,74 (bs, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,27-2,97 (m, 5H), 5 2,86-2,73 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H); EM (M+H) = 293.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-indol en el paso 1 por el 5-bromo-7-fluor-1H-indol (0,65 g, 3,1 mmoles), se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-10 fluor-1H-indol (0,22 g) en forma de sólido blanco; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,33 (bs, 1H), 7,27-7,04 (m, 6H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 13,5 Hz, 1,9 Hz, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,25-2,80 (m, 7H), 2,66 (dd, J = 13,1, 3,2 Hz, 1H), 2,0 (bs, 1H); EM (M+H) = 310.

15 De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-indol en el paso 1 por el 5-bromo-1H-indazol (1,03 g, 5,2 mmoles), se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol (0,18 g) en forma de espuma blanca; RMN- H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 12,81 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 20 7,31-7,20 (m, 3H), 7,28-7,04 (m, 4H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,31 (bs, 1H), 3,07-3,96 (m, solapamiento, 2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,65 (dd, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H); EM (M+H) = 293.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-25 indol en el paso 1 por el 4-bromo-1H-indol (3,0 g, 15,3 mmoles), se obtiene el 4-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol (0,16) en forma de espuma blanca; RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ =

8,23 (bs, 1H), 7,21-7,07 (m, 6H), 7,00-6,93 (2H), 6,76 (dd, J = 6,7, 1,7 Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,95 (dd, J = 13,1, 11,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,1, 11,0, 1H), 2,64 (dd, J = 13,2, 3,1 Hz, 1H); EM (M+H) = 292.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1H-indol en el paso 1 por el 6-bromo-1H-indol (0,50 g, 25,5 mmoles), se obtiene el 6-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol (0,23 g) en forma de espuma incolora; RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃)
 10 δ = 8,05 (bs, 1h), 7,60 (d, J = 9,4, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,19-7,06 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,51-6,49 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,29-3,11 (m, 3H), 3,10-2,83 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 12,9, 2,9 Hz, 1H); EM (M+H) = 292.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1H-indol en el paso 1 por el 5-bromo-1-metil-1H-indol (0,35 g, 1,7 mmoles) y aplicando una N-metilación descrita por Soll, Richard M., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 25, 191, 1990), se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indol (0,28 g), EM (M+H) = 306.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por el 4-bromo-fenil)-metil-carbamato de tert-butilo (0,46 g, 1,6 mmoles) en el paso 2, se obtiene la [4-(2-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina (0,05 g); RMN-H¹ (300, MHz, CDCl₃) δ = 7,24-7,13 (m, 3H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,7, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, solapamiento, 2H), 3,08 (dd, solapamiento, J = 12,5, 2,8 Hz, 1H), 2,91-2,73 (m,

solapamiento, 2H), 2,83 (s, solapamiento, 3H), 2,51 (dd, J = 13,8, 10,8 Hz, 1H); EM (M+H) = 282.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol
5 por el 1-bromo-4-metoxi-benceno (0,30 g, 1,6 mmoles) en el paso 2, se obtiene la 2-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-piperazina; RMN- H^1 (300, MHz, DMSO- d_6) δ = 8,34 (bs, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,33-3,06 (m,
10 5H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 15,4, 11,0 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 15,4, 3,5 Hz, 1H); EM (M+H) = 283.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por la 6-bromo-quinolina (0,33 g, 1,6 mmoles) en el paso 2,
15 se obtiene la 6-(2-bencil-piperazin-1-il)-quinolina (0,18 g); RMN- H^1 (300, MHz, $CDCl_3$) δ = 8,81 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,40, 7,40 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,11 (m, 6H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,65-2,94 (m,
20 3H), 3,33-3,20 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 13,2, 11,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 9,9, 4,4 Hz, 1H); EM (M+H) = 304.

De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por la 6-bromo-isoquinolina (0,33 g, 1,6 mmoles) en el paso
25 2, se obtiene la 6-(2-bencil-piperazin-1-il)-isoquinolina (0,30 g); RMN- H^1 (300, MHz, $CDCl_3$) δ = 9,03 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,9

Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,41-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,40-3,18 (m, 3H), 3,06-2,90 (m, 3H), 2,67 (dd, $J = 12,9, 4,0$ Hz, 1H); EM (M+H) = 304.

5 De manera similar, pero omitiendo los pasos 1 y 3 y reemplazando el 5-bromo-1-(tert-butil-dimetil-silanil)-1H-indol por el 2-bromo-naftaleno (0,34 g, 1,6 mmoles) en el paso 2, se obtiene la 2-bencil-1-naftalen-2-il-piperazina (0,14 g); RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7,79$ (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, 10 solapamiento, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, solapamiento, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44-7,24 (m, 6H), 7,21-7,12 (m, 3H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,43-3,20 (m, 3H), 3,13 (dd, $J = 13,0, 10,9$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 13,0, 3,2$ Hz, 1H); EM (M+H) = 303.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-15 indol en el paso 1 por el 5-bromo-7-cloro-1H-indol (1,13 g, 4,9 mmoles), se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-cloro-1H-indol (0,10 g); RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,25$ (bs, 1H), 7,27-7,12 (m, 5H), 7,11-7,12 (m, 3H), 6,54 (dd, $J = 3,1, 2,1$, 1H), 3,64-3,05 (m, 1H), 3,24-2,94 (m, 5H), 2,89-2,77 (m, 20 2H), 2,65 (dd, $J = 13,1, 3,1$ Hz, 1H); EM (M+H) = 326.

De manera similar, pero reemplazando el 5-bromo-1-1H-indol en el paso 1 por el 5-bromo-7-metoxi-1H-indol (0,50 g, 2,20 mmoles), se obtiene el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-metoxi-1H-indol (0,17 g); RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,28$ 25 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,48

(dd, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,27-2,98 (m, 5H), 2,88-2,67 (m, 3H); EM (M+H) = 322.

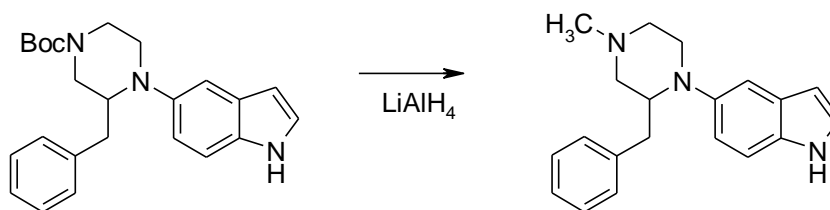
Otros compuestos adicionales, obtenidos por el procedimiento del ejemplo 1 se recogen en la tabla 1.

5 Ejemplo 2

5-(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se representa en el siguiente esquema D.

Esquema D



10

A una solución del 3-bencil-4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,39 g, 1,0 mmoles) en 30 ml de THF se le añade el LiAlH₄ (2,5 ml, 1,0 M en THF). Se calienta la solución a reflujo durante 2 horas, después se enfria a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con la adición lenta de 50 ml de una solución saturada de sal de Rochelle. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite. Por purificación mediante cromatografía flash (mezcla 94:5:1 de DCM/MeOH/NH₄OH) se obtiene el 5-(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (0,21 g, 76%); RMN-H¹ (300, MHz, CDCl₃) $\delta = 8,14$ (bs, 1H), 7,37 ($J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,26-7,05 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 1H), 3,64-3,71

15

20

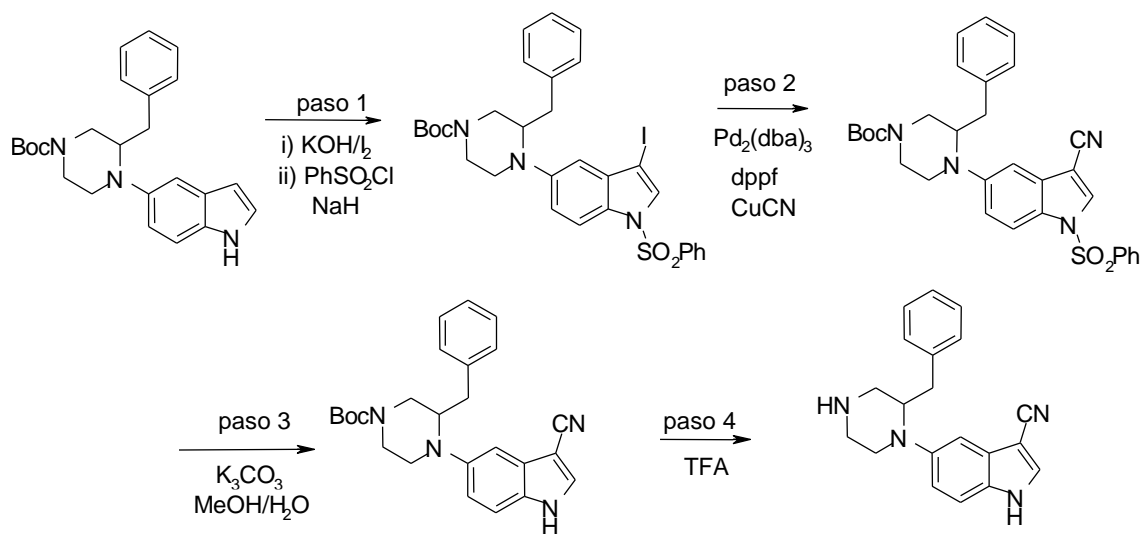
(m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, solapamiento, 2H), 2,64 (dd, $J = 13,2, 7,7$, 1H), 2,53-2,36 (m, 3H), 2,30 (s, 3H); EM (+H) = 306).

Ejemplo 3

5 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se representa en el siguiente esquema E.

Esquema E



10 Paso 1: 4-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-indol-5-il)-3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-bencil-4-(1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,17 g, 0,4 mmoles) en 2,5 ml de DMF se le añade KOH en polvo (0,060 g, 1,1 mmoles), y después I₂ (0,11 g, 0,4 mmoles) en DMF. Se agita la solución durante 45 minutos y se trata con una solución acuosa al 1 % de Na₂S₂O₃. Se extrae la mezcla con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se recoge el residuo inmediatamente en 2 ml

de DMF y se trata con NaH del 60% (0,02 g, 0,5 mmoles). Pasados 20 minutos se trata la solución con cloruro de bencenosulfonilo (0,07 ml, 0,5 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos se interrumpe la reacción con H₂O y se extrae la 5 mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía flash (EtOAc al 30% en hexanos) se obtiene el 4-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-indol-5-il)-3-bencil-piperazi-10 na-1-carboxilato de tert-butilo (0,23 g, 83%) en forma de espuma blanca; EM (M+H) = 658.

Paso 2: 4-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-indol-5-il)-3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se recoge una mezcla de 4-(1-bencenosulfonil-3-yodo-1H-15 indol-5-il)-3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,23 g, 0,4 mmoles), CuCN (0,13 g, 1,4 mmoles), Pd₂(dibencilidenoacetona)₃ (0,017 g, 0,02 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,040 g, 0,07 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano y se calienta a reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla 20 a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava la torta del filtro con EtOAc y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía flash (gradiente: EtOAc del 15 al 25% en hexanos) se obtiene el 4-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-25 indol-5-il)-3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,20 g, 97%) en forma de espuma blanca; EM (M+H) = 557.

Paso 3: 3-bencil-4-(3-ciano-1H-indol-5-il)- piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una suspensión de 4-(1-bencenosulfonil-3-ciano-1H-indol-5-il)-3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,37 g, 0,7 mmoles) en 10 ml de MeOH se le añade el K₂CO₃ (0,27 g, 2,0 mmoles) en 2 ml de H₂O. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos, se concentra la solución a presión reducida y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía flash (EtOAc al 25% en hexano) se obtiene el 3-bencil-4-(3-ciano-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0,23 g, 85%) en forma de espuma blanca; EM (M+H) = 417.

Paso 4: 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo

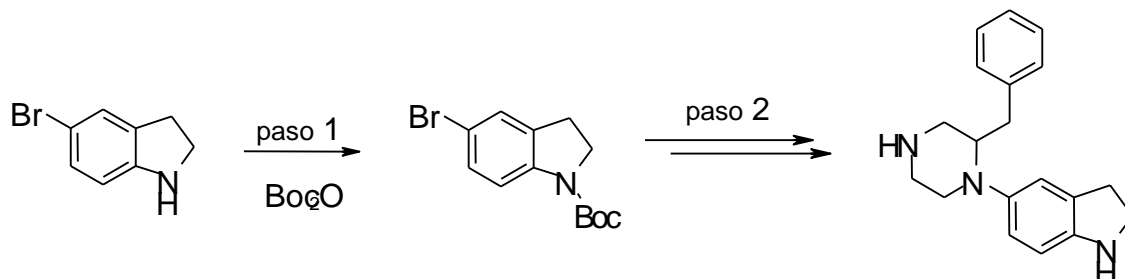
Se elimina el grupo Boc del 3-bencil-4-(3-ciano-1H-indol-5-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento del paso 4 del ejemplo 1, obteniéndose el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo (0,13 g, 76%) en forma de espuma blanca. RMN-H¹ (300, MHz, CDCl₃) δ = 8,57 (bs, 1H), 7,67 (d, J = 2,7, Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,20-7,06 (m, 4H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,30-3,14 (m, 3H), 3,09-2,84 (m, 4H), 2,59 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H); EM (M+H) = 317.

Ejemplo 4

5-(2-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol

El procedimiento de síntesis de este ejemplo se representa en el siguiente esquema F.

Esquema F



5 Paso 1: 5-bromo-2,3-dihidro-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indol (2,11 g, 10,7 mmoles) en 40 ml de THF se le añade el Boc₂O (2,56 g, 11,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía flash (EtOAc al 8% en hexano) se obtiene el 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (2,59 g, 95%) en forma de sólido blanco; EM (M+H) = 298.

15 Paso 2: 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol

Se aplica el procedimiento de los pasos 2 y 4 del ejemplo 1. Se hace reaccionar el 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo (0,48 g, 1,6 mmoles) con el 3-bencil-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo, obteniéndose 5-(2-bencil-4-tert-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-indol-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege por reacción con TFA, obteniéndose el 5-(2-bencil-piperazin-1-

il)-2,3-dihidro-1H-indol (0,16 g) en forma de espuma amarilla; RMN- H^1 (300, MHz, $CDCl_3$) δ = 7,24-7,10 (m, 3H), 7,17-1,01 (m, 2H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,20-2,69 (m, 7H), 2,84-
5 2,72 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 10,5, 13,6 Hz, 1H); EM (M+H) = 294.

Ejemplo 5

Formulaciones

Los preparados farmacéuticos para la administración por
10 diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas siguientes. El término "ingrediente activo" o "principio activo" empleado en las tablas significa uno o varios compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
lactosa	79,5 %
estearato magnésico	0,5 %

15 Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0 %
estearato magnésico	0,5 %
croscarmelosa sódica	2,0 %

lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0 %

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

5 Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
Propil-paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
saborizante	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, hasta	100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf.	para isotónico
agua para inyección	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución 5 añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0 %
polietilenglicol 1000	74,5 %
polietilenglicol 4000	24,5 %

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un 10 baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
Propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua, hasta	100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de
5 agua para completar 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formula-
10 ciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de
15 nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 6

Exploración de antagonistas de transportadores de
20 serotonina humana (hSERT) mediante un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Se aplica el ensayo de exploración de este ejemplo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hSERT por competición con el citalopram-[H³].

25 El ensayo de proximidad de centelleo (SPA) consiste en poner el radioligando en una proximidad inmediata al foco centelleante de las esferillas (perlas) para estimular la

emisión de la luz. En este ensayo, las membranas que contienen los receptores se fijan previamente sobre las esferillas SPA y se mide la fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de la luz es proporcional a la cantidad de radioligando fijado. El radioligando sin fijar no produce señal debido a hallarse a una proximidad distante con respecto al foco centelleante (falta de transferencia energética).

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hSERT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO₂. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo (7,5x10⁹ células en total). Se homogeneizan las células con un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos). Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifu-

gación se rehomogeneiza el culote y se lleva a un volumen final que se determina durante el ensayo. Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3 mg/ml (p/v) y se almacenan a -80 °C.

5 Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman
10 Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 μ l/hoyo) y se les añade el radioligando citalopram- $[H^3]$ a razón de 50 μ l/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 μ g : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas
15 PVT-WGA Amersham (n° de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la placa de ensayo se le añaden 130 μ l de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del
20 programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de
25 blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(recuento de compuesto por minuto (CPM) en la

concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100].

Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación

5 siguiente:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (C50/x)^n} + \text{min}$$

en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pK_i) del valor K_i.

10

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de serotonina humano. Por ejemplo, la 6-(2-bencilpiperazin-1-il)-isoquinolina posee una pK_i de aproximadamente 9,87 cuando se realiza el ensayo recién descrito.

15

Ejemplo 7

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

20

Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador hNET por competición con la nisoxetina-[H³]. Al igual que en el ensayo de los hSERT del ejemplo anterior, se fijan previamente las membranas que contienen receptores sobre esferillas SPA y se mide la

25

fijación del radioligando apropiado sobre el transportador. La emisión de luz es proporcional a la cantidad de radioligando fijado, mientras que el radioligando sin fijar no produce señal.

5 Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hNET recombinantes (clon: HEK-hNET #2) se mantienen con medio (DMEM de alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C
10 con un 5% de CO₂. Se sacan las células de los frascos de cultivo utilizando PBS durante 1-2 minutos. A continuación se centrifugan las células a una velocidad de 1000 rps durante 5 minutos y se suspenden de nuevo en PBS antes de utilizarse para la preparación de la membrana.

15 Las membranas celulares se preparan utilizando un tampón de preparación de membrana de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas se preparan a partir de un solo cubo (7,5x10⁹ células en total). Se homogeneizan las células en un Polytron (medio de sedimentación para una ráfaga de 4 segundos).
20 Después se centrifuga el material homogeneizado a 48.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se aparta el líquido sobrenadante y se desecha y se suspende de nuevo el culote en tampón fresco. Después de una segunda centrifugación se rehomogeneiza el culote y se lleva a un volumen final que se
25 determina durante el ensayo. Por ejemplo, las porciones de membrana se dividen en partes alícuotas de 3-6 mg/ml (p:v) y se almacenan a -80 °C.

Para la determinación del valor IC_{50}/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando niso-xetina- $[H^3]$ (Amersham, n° de cat. TRK942 o Perkin Elmer, n° de cat. NET1084, actividad específica: 70-87 Ci/mmol, 5 concentración patrón: $1,22e-5$ M, concentración final: $8,25e-9$ M) y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman Biomek 2000 aplicando un programa de dilución 10 en serie. Después se transfieren los compuestos a ensayar (20 μ l/hoyo) y se les añade el radioligando a razón de 50 μ l/hoyo. Se preparan la membrana y las esferillas en proporción de 10 μ g : 0,7 mg, añadiéndose 0,7 mg de esferillas PVT-WGA de Amersham (n° de cat. RPQ0282V) a cada hoyo. A la 15 placa de ensayo se le añaden 130 μ l de la mezcla de membrana : esferillas. Se mantienen las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante una hora y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo 20 (margen de energía: bajo, modo de eficiencia: normal, región A: 1,50-35,00, región B: 1,50-256,00, tiempo de recuento (min.): 0,40, sustracción de fondo: ninguna, corrección de vida media: no, indicador atenuación: tSIS, sustracción de blanco de mapeo placa: No, reducción de diafonía: Paro).

25 Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima - CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concen-

tración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) empleando una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (C50/x)^n} + \text{min}$$

5 en la que max = fijación total, min = fijación no específica, x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pK_i)
10 del valor K_i.

Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de norepinefrina humano. Por ejemplo, el 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-fluor-1H-indol posee una pK_i de aproximadamente 8,19 cuando se realiza el ensayo recién descrito.
15

Ejemplo 8

Exploración de compuestos activos sobre el transportador de dopamina humano utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

20 Se utiliza este ensayo para determinar la afinidad de los ligandos con el transportador de dopamina por competición con la vanoxerina-[H³].

Se mantienen las células HEK-293 (Tatsumi y col., Eur. J. Pharmacol. 30, 249-258, 1997) que expresan de forma estable los hDAT recombinantes se mantienen con medio (DMEM de
25 alto contenido de glucosa con un 10% de FBS, 300 µg/ml G418 y

2 mM L-glutamina) y se incuban a 37 °C con un 5% de CO₂. Cuatro horas antes del inicio del ensayo se depositan las células en los hoyos de las placas a razón de aproximadamente 30.000 células por hoyo (en PBS), en placas de 96 hoyos, 5 recubiertos con Cell-Tak opaco, blanco. Se elimina el exceso de tampón de las placas de las células empleando un lavador de placas del tipo ELx405.

Para la determinación del valor IC₅₀/K_i en un ensayo de proximidad de centelleo se utilizan el radioligando vanoxe-
10 rina-[H³] (GBR 12909), de actividad específica: aprox. 59 Ci/mmol, concentración patrón: 400 nM y tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Se diluyen los compuestos de la invención de 10 mM a 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, diluciones log totales / semilog) en un aparato Beckman
15 Biomek 2000 aplicando un programa de dilución en serie. Se dejan las mezclas en reposo a temperatura ambiente durante 30 min y después se cuentan en un aparato Packard TopCount LCS, con los ajustes genéricos del programa de recuento del ensayo de proximidad de centelleo (tiempo de recuento (min.): 0,40;
20 sustracción de fondo: Ninguna; corrección de vida media: No; indicador atenuación: tSIS; sustracción de blanco de mapeo placa: No; reducción de diafonía: Paro).

Se calcula para cada compuesto ensayado el % de inhibición [(CPM del compuesto en la concentración máxima -
25 CPM no específico)/CPM total * 100]. Se determina la concentración que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) empleando

una técnica de ajuste de curva no lineal iterativa con base de actividad /Xlfit aplicando la ecuación siguiente:

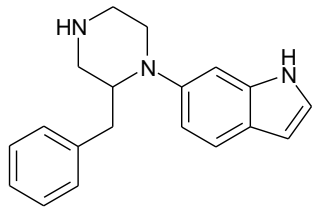
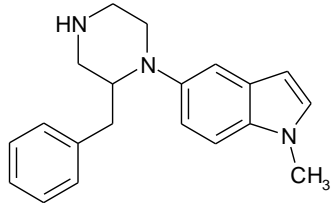
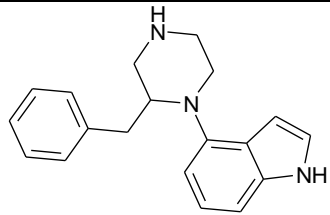
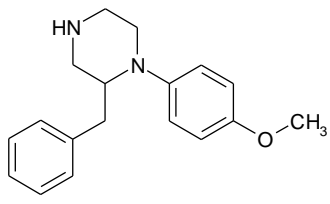
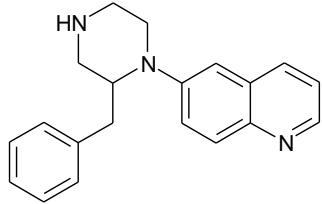
$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + \left(\frac{C50}{x} \right)^n} + \text{min}$$

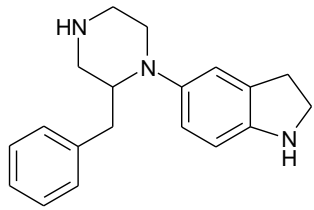
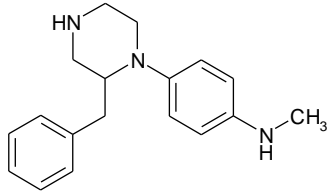
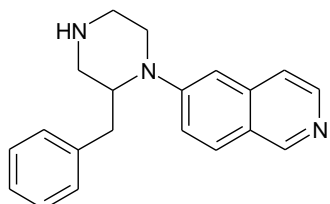
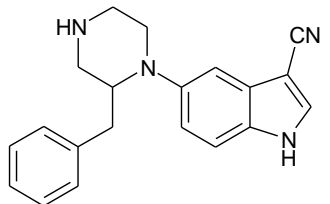
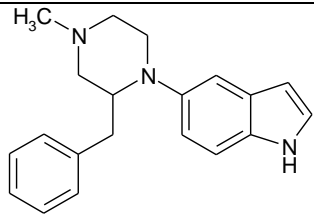
en la que max = fijación total, min = fijación no específica,
 5 x = concentración (M) del compuesto ensayado y n = pendiente de Hill. Se determina la constante de disociación de inhibición (Ki) de cada compuesto con arreglo al método de Cheng-Prusoff y después se convierte en el logaritmo negativo (pKi) del valor Ki.

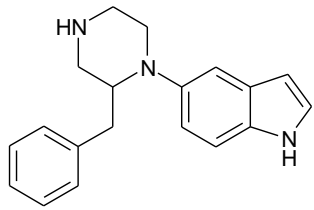
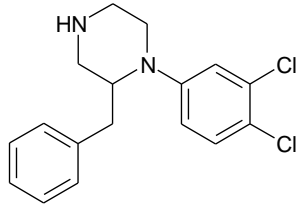
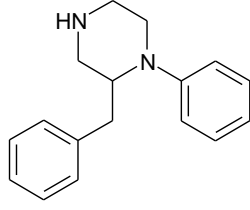
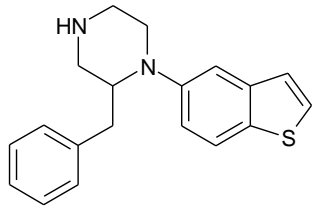
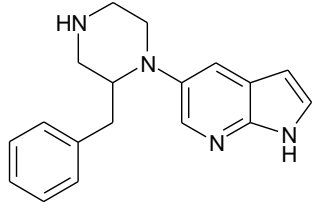
10 Utilizando el procedimiento anterior se constata que los compuestos de la invención tienen afinidad con el transportador de dopamina humano. Por ejemplo, la amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico posee una pKi de aproximadamente 8,54 cuando se realiza el ensayo
 15 recién descrito.

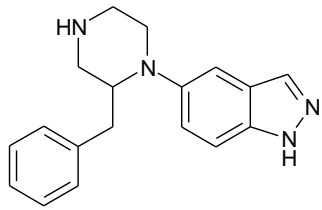
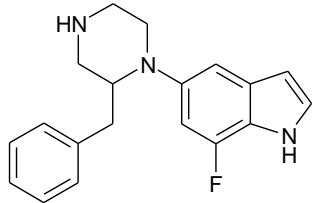
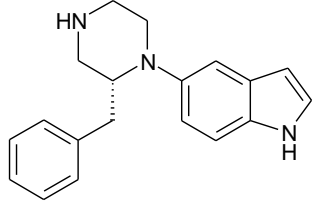
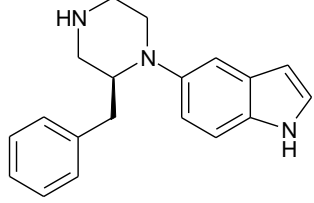
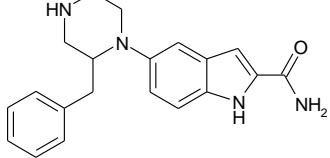
La presente invención se ha descrito con referencia a las formas específicas de ejecución de la misma, pero los expertos en la materia entenderán que se pueden introducir diversos cambios y equivalentes sin apartarse del verdadero
 20 espíritu y alcance de la invención. Además se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición material, proceso, paso o pasos de proceso concretos al espíritu y alcance objetivo de la presente invención. Todas las modificaciones de este tipo están contem-
 25 pladas dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

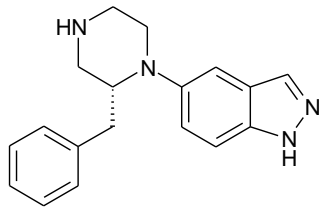
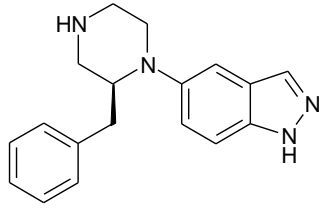
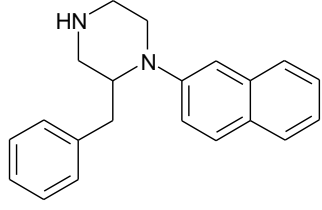
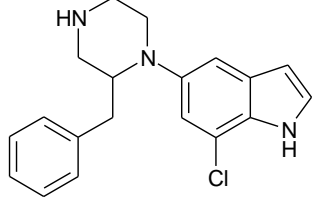
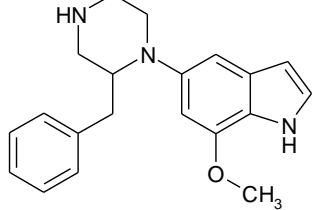
n°	Compuesto	SpKi 1)	NpKi 2)	DpKi 3)	SIC ₅₀ 4)	NIC ₅₀ 5)	DIC ⁵⁰ 6)	M+H
----	-----------	------------	------------	------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-----

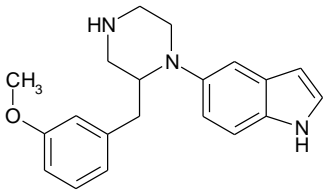
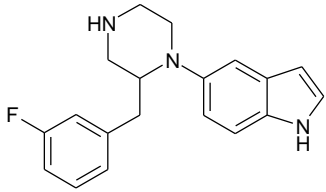
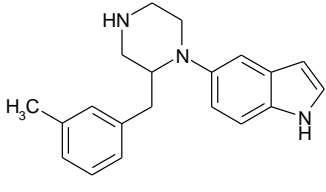
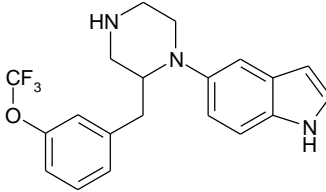
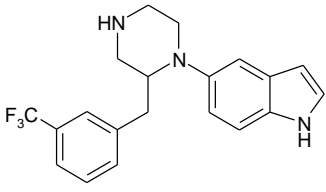
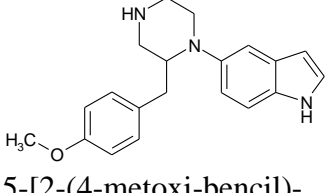
n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ⁵⁰ ⁶⁾	M+H
1	 <p>6-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	8,09	6,69	6,68	6,5	6,66	6,34	292
2	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indol</p>	8,13	7,35	6,87	6,99	7,39	6,56	306
3	 <p>4-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	7,19	7,05	6,96	6,42	7,28	6,69	292
4	 <p>2-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-piperazina</p>	8,49	6,27					283
5	 <p>6-(2-bencil-piperazin-1-il)-quinolina</p>	9,51	7,74	6,18	8,01	7,83	5,81	304

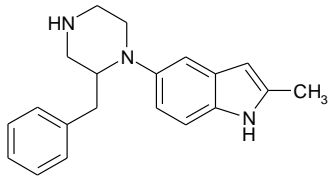
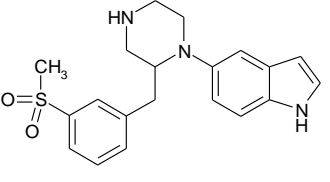
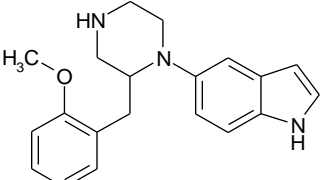
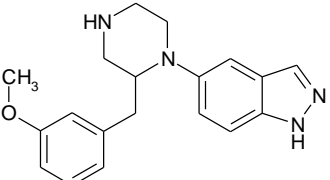
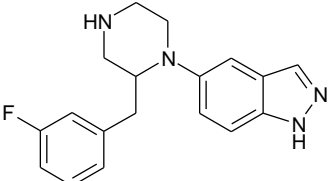
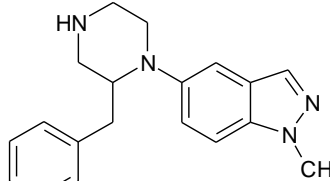
n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
6	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)- 2,3-dihidro-1H-indol</p>	7,77	7,64	8,08	5,76	6,12	6,14	294
7	 <p>[4-(2-bencil-piperazin-1-il)- fenil]-metil-amina</p>	7,08	6,29	6,43				282
8	 <p>6-(2-bencil-piperazin-1-il)- isoquinolina</p>	9,87	7,9	6,71	7,72	7,37	5,51	304
9	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)- 1H-indol-3-carbonitrilo</p>	8	6,29	6,78				317
10	 <p>5-(2-bencil-4-metil- piperazin-1-il)-1H-indol</p>	6,96	7,76	8	5,71	8,14	8,07	306

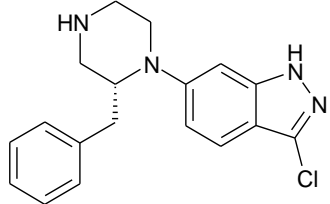
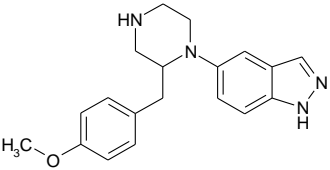
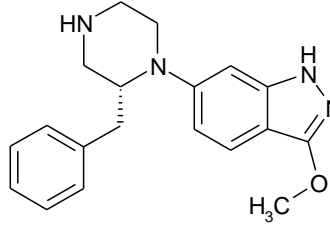
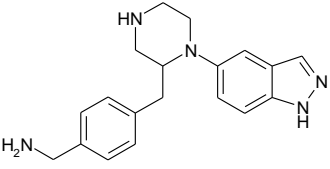
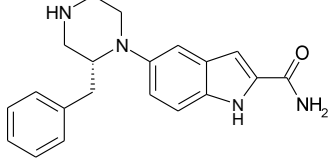
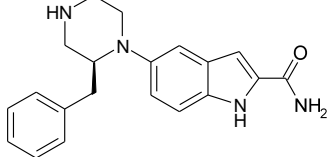
n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
11	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	7,94	8,01	8,24	6,6	8,2	8,19	292
12	 <p>2-bencil-1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina</p>	8,83	7,8	7,09	7,49	6,64	5,91	321
13	 <p>2-bencil-1-fenil-piperazina</p>	7,8	6,42	6,28	6,72	6,59	6,02	253
14	 <p>1-benzo[b]tiofen-5-il-2-bencil-piperazina</p>	8,31	7,57	7,08	6,63	6,82	6,23	309
15	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina</p>	7,21	6,63	6,31	6,27	6,99	6,28	293

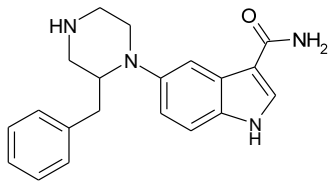
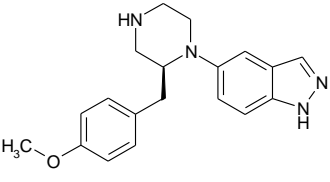
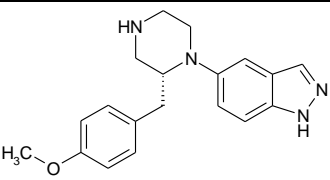
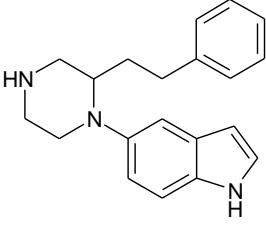
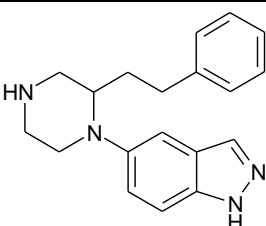
n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ⁵⁰ ⁶⁾	M+H
16	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>	8,94	7,59	7,75	7,61	7,49	7,17	293
17	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-fluor-1H-indol</p>	7,77	8,19	7,72	7,11	8,26	7,33	310
18	 <p>(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	6,81	7,97	8,68	6,31	8,26	8,38	292
19	 <p>(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	8,34	7,38	7,7	7,03	7,35	7,01	292
20	 <p>amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico</p>	8,1	7,65	8,54				335

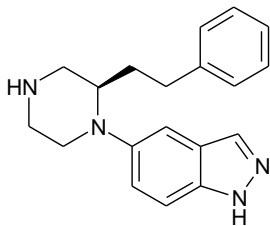
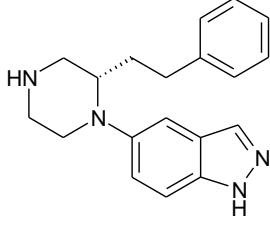
n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ⁵⁰ ⁶⁾	M+H
21	 <p>(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>	7,64	7,9	8,18	6,77	8,18	7,85	293
22	 <p>(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>	9,33	7,47	7,13	8,53	7,36	6,76	293
23	 <p>2-bencil-1-naftalen-2-il-piperazina</p>	8,82	8,17	7,19	7,13	6,99	6,03	303
24	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-cloro-1H-indol</p>	8,46	7,95	7	7,19	7,69	6,24	326
25	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-metoxi-1H-indol</p>	7,34	7,34	6,01				322

n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
26	 <p>5-[2-(3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	7,97	7,66	8,06				322
27	 <p>5-[2-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	8,37	7,53	7,98				310
28	 <p>5-[2-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	7,99	7,71	7,94				306
29	 <p>5-[2-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	8,18	7,15	7,58				376
30	 <p>5-[2-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	7,96	7,16	7,34				360
31	 <p>5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>	7,32	8,03	8,2				322

n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
32	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)- 2-metil-1H-indol</p>	8,46	6,47	6,84				306
33	 <p>5-[2-(3-metanosulfonil-bencil)- piperazin-1-il]-1H-indol</p>	6,64	7,51	7,68				370
34	 <p>5-[2-(2-metoxi-bencil)-pi- perazin-1-il]-1H-indol</p>	7,37	7,94	8,22				322
35	 <p>5-[2-(3-metoxi-bencil)-pi- perazin-1-il]-1H-indazol</p>	8,7	7,62	7,7				323
36	 <p>5-[2-(3-fluor-bencil)-pipe- razin-1-il]-1H-indazol</p>	8,86	7,29	7,39				311
37	 <p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)- 1-metil-1H-indazol</p>	9,38	7,02	6,29				307

n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
38	 <p>(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-cloro-1H-indazol</p>	9,73	7,35	6,27				327
39	 <p>5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol</p>	7,9	7,51	7,82				323
40	 <p>(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-metoxi-1H-indazol</p>	9,11	6,88	6,66				323
41	 <p>4-[1-(1H-indazol-5-il)-piperazin-2-ilmetil]-bencilamina</p>	7,79	7,88	7,54				322
42	 <p>amida del ácido (S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico</p>	7,03	7,54	8,48				335
43	 <p>amida del ácido (R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico</p>	8,38	7,49	7,68				335

n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
	bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico							
44	 <p>amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carboxílico</p>	7	5,28	6,76				335
45	 <p>(R)-5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol</p>	7,69	6,96	6,28				323
46	 <p>(S)-5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol</p>	7,81	7,53	7,95				323
47	 <p>5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>	7,93	7,06	7,73				306
48	 <p>5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>	8,42	7,08	7,52				307

n°	Compuesto	SpKi ¹⁾	NpKi ²⁾	DpKi ³⁾	SIC ₅₀ ⁴⁾	NIC ₅₀ ⁵⁾	DIC ₅₀ ⁶⁾	M+H
49	 (S)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol	7,7	7,2	7,9				307
50	 (R)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol	8,49	6,26	6,85				307

¹⁾ SpKi / ⁴⁾ SIC₅₀ véase el ejemplo 6 (Exploración de antagonistas de transportadores de serotonina humana (hSERT) mediante un ensayo de proximidad de centelleo (SPA))

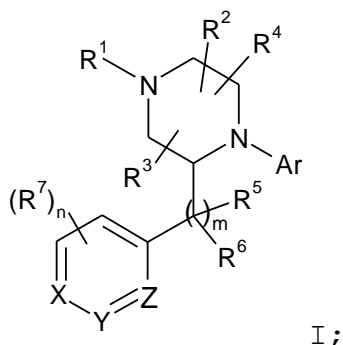
5 ²⁾ NpKi / ⁵⁾ NIC₅₀ véase el ejemplo 7 (Exploración de compuestos activos sobre el transportador de norepinefrina humano (hNET) utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA))

³⁾ DpKi / ⁶⁾ DIC₅₀ véase el ejemplo 8 (Exploración de compuestos activos sobre el transportador de dopamina humano utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)).

-.-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 m es un número de 1 a 3;

n es 0;

Ar es

indolilo;

indazolilo;

10 azaindolilo;

2,3-dihidro-indolilo;

benzotiofenilo;

quinolinilo;

isoquinolinilo;

15 naftalenilo, o

fenilo;

y cada Ar está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ halógeno, ciano,

20 -(CH₂)_q-NR^gR^h y -(CH₂)_q-C(=O)-NR^gR^h. en donde q es 0 o 1, R^g y

R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X, Y y Z son CR^a en donde

cada R^a es independientemente hidrógeno o R^7 ;

R^1 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; trifluoroacetilo, acetamido, bencilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo o tert-butoxicarbonilo;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno y

cada R^7 con independencia de su aparición es: alquilo

C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halógeno; halo-alquilo C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alquilsulfanilo C_{1-6} ; ciano; o $-(CH_2)_p-A-C(O)-B-(CH_2)_q-R^b$ en el que:

p y q con independencia entre sí son el número 0 ó 1;

A y B con independencia entre sí son -O-, -NH- o un enlace; y R^b es alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; hidroxilo; amino; alquilamino C_{1-6} ; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halo-alquilo C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; o hetero-alquilo C_{1-6} .

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es naftalenilo; o fenilo y cada Ar está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h)$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es indolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,

6, halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

4.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es indazolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

5.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es azaindolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

6.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es benzotiofenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es quinolinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

8.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es isoquinolinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

9.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde Ar es naftalenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es 2,3-dihidro-indolilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_4-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

11.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 2, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_4-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

12.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 3, en donde Ar es indol-4-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro

sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

5 13.- El compuesto de las reivindicaciones 1, 3, 12 y 13. en donde Ar es indol-5-ilo o indol-6-ilo, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q
10 es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

14.- El compuesto de las reivindicaciones 1, 3, 12 y 13, en donde Ar es indol-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos
15 entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 4, en donde Ar es indazol-5-ilo, opcionalmente sustituido
20 independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$ y $-(CH_2)_q-C(=O-NR^gR^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

16.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 4, en
25 donde Ar es benzotiofen-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, ciano, $-(CH_2)_q-NR^gR^h$

y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

17.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 4, en donde Ar es naftalen-2-ilo, opcionalmente sustituido
5 independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

18.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 7, en
10 donde Ar es quinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

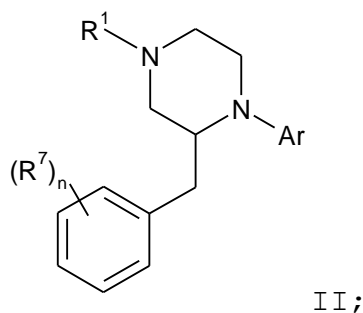
19.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 8, en
15 donde Ar es isoquinolin-6-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno
20 independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

20.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 5, en donde Ar es pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes
elegidos entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, ciano,
25 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$ y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O}-\text{NR}^g\text{R}^h$, en donde q es 0 o 1, R^g y R^h cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

21.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde m es 1.

22.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno.

5 23.- El compuesto de las reivindicaciones 1 y 21, en donde dicho compuesto tiene la fórmula II:



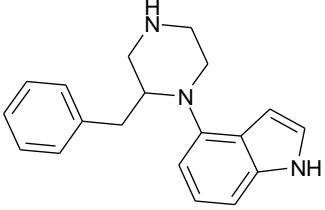
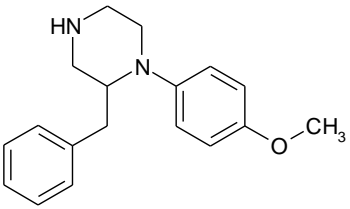
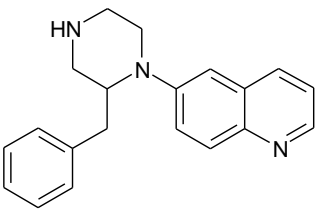
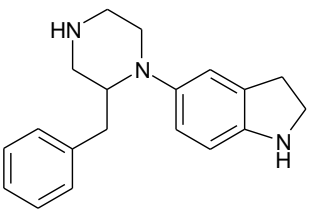
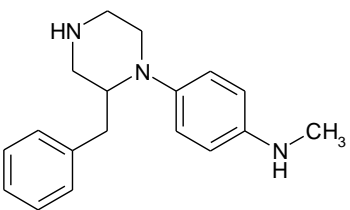
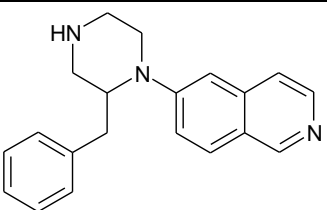
en la que:

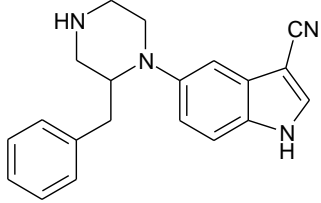
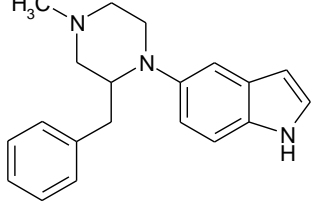
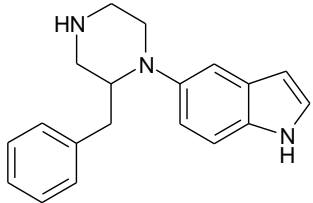
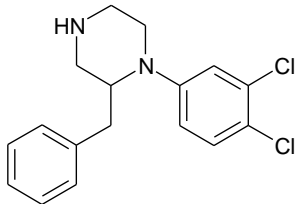
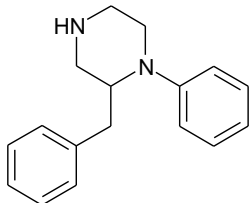
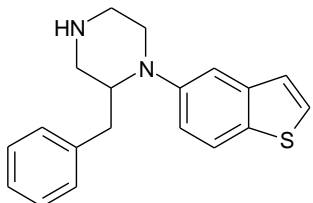
10 n es 0; y

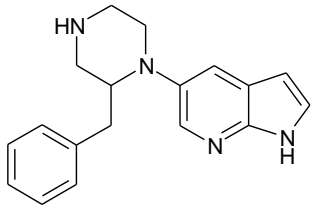
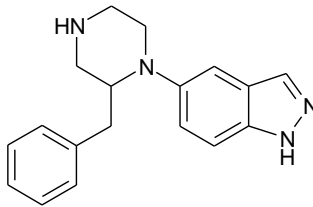
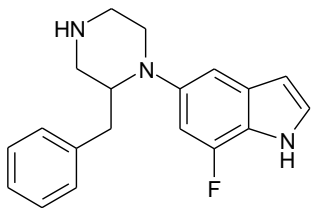
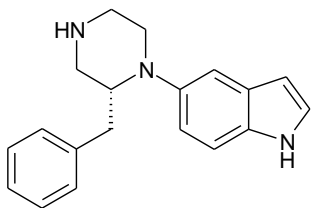
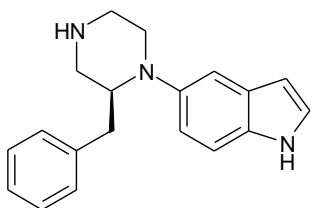
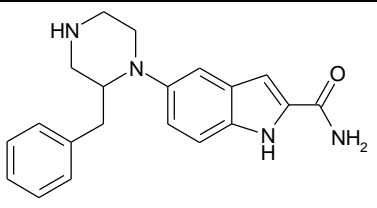
Ar, R¹ y R⁷ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

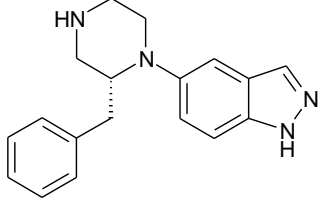
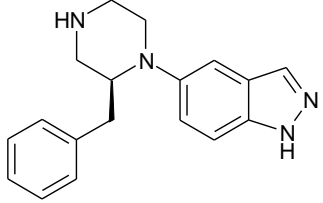
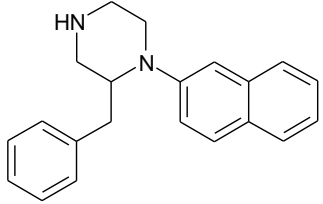
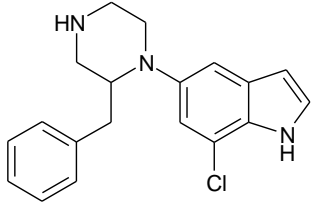
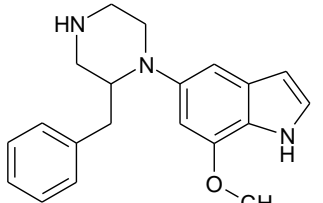
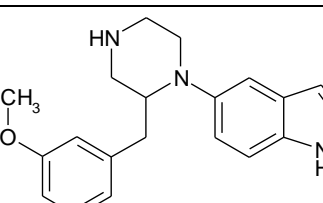
24.- El compuesto de las reivindicaciones 1-23, en donde dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

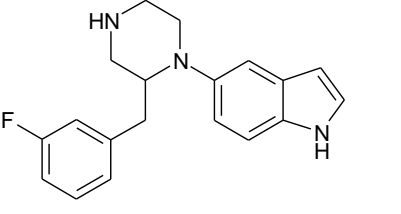
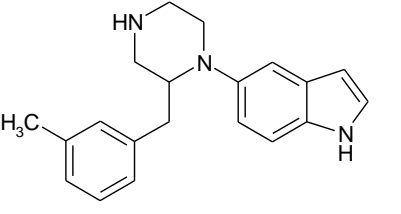
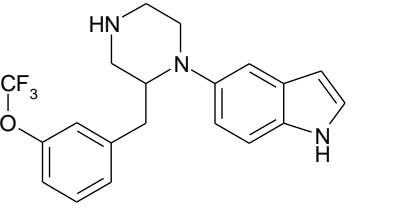
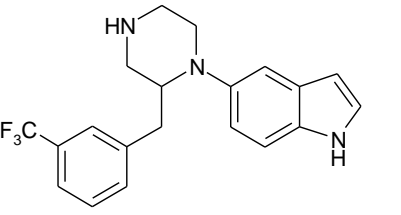
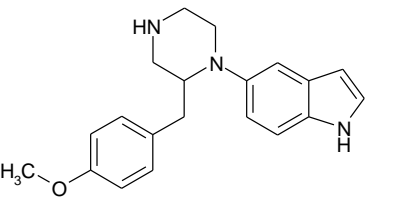
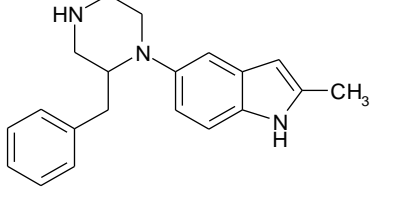
	6-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indol

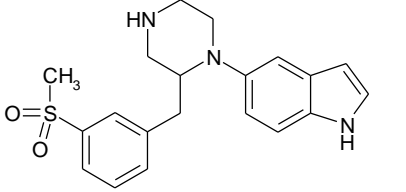
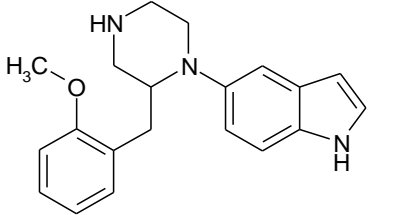
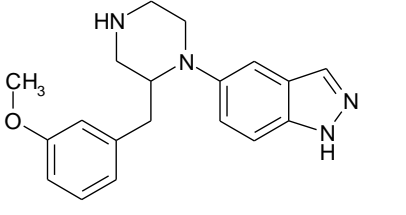
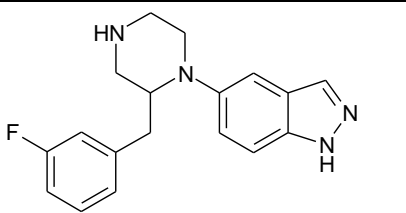
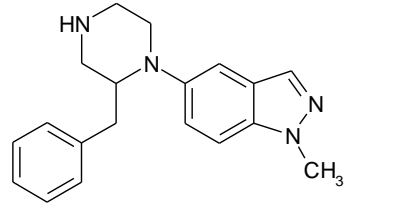
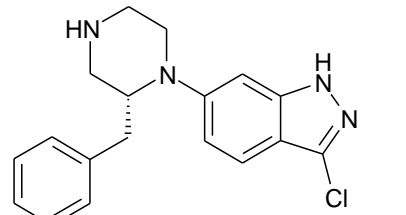
	4-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol
	2-bencil-1-(4-metoxi-fenil)-piperazina
	6-(2-bencil-piperazin-1-il)-quinolina
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol
	[4-(2-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amina
	6-(2-bencil-piperazin-1-il)-isoquinolina

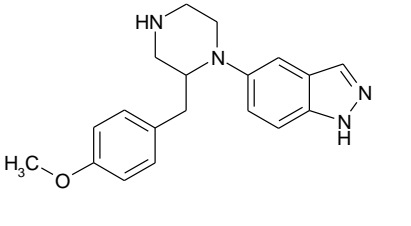
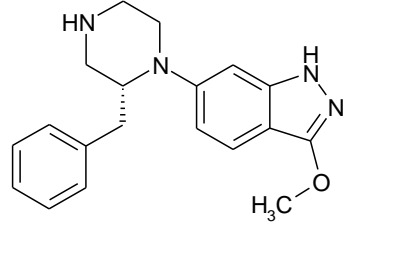
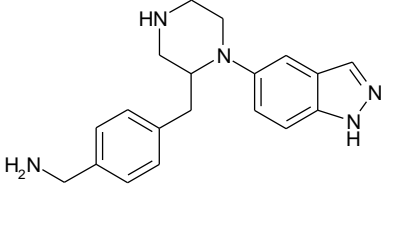
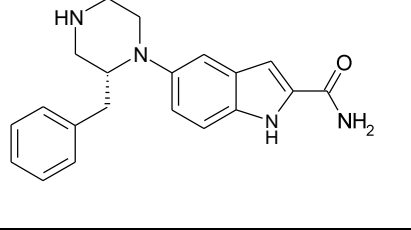
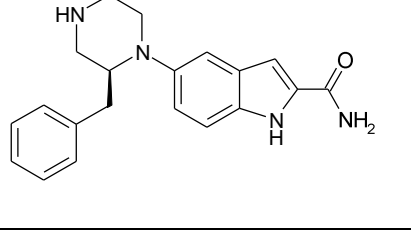
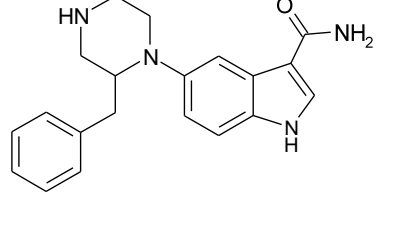
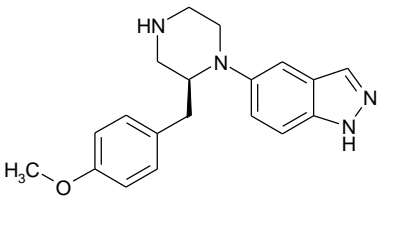
	<p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carbonitrilo</p>
	<p>5-(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>
	<p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>
	<p>2-bencil-1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina</p>
	<p>2-bencil-1-fenil-piperazina</p>
	<p>1-benzo[b]tiofen-5-il-2-bencil-piperazina</p>

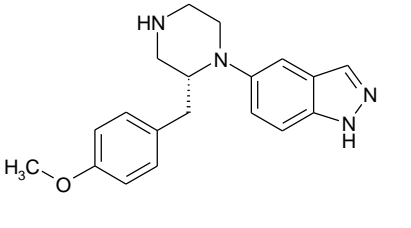
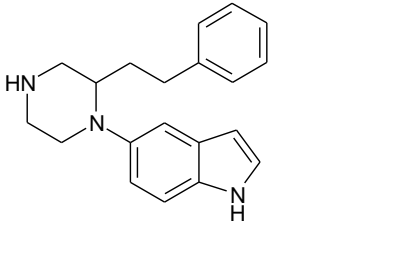
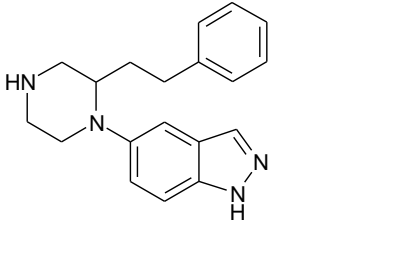
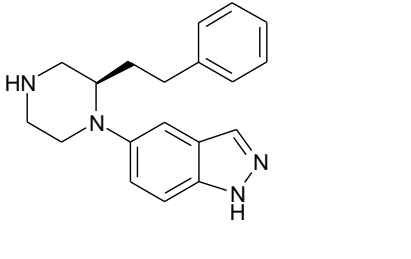
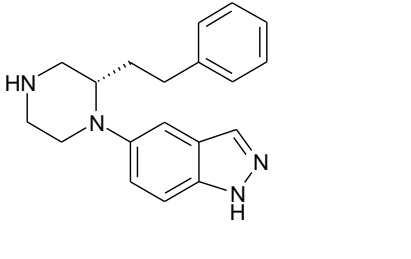
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-fluor-1H-indol
	(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol
	(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol
	amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

	<p>(S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>
	<p>(R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>
	<p>2-bencil-1-naftalen-2-il-piperazina</p>
	<p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-cloro-1H-indol</p>
	<p>5-(2-bencil-piperazin-1-il)-7-metoxi-1H-indol</p>
	<p>5-[2-(3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol</p>

	5-[2-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(3-trifluormetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(3-trifluormetil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-2-metil-1H-indol

	5-[2-(3-metanosulfonil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indol
	5-[2-(3-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol
	5-[2-(3-fluor-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol
	5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol
	(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-cloro-1H-indazol

	5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol
	(S)-6-(2-bencil-piperazin-1-il)-3-metoxi-1H-indazol
	4-[1-(1H-indazol-5-il)-piperazin-2-ilmetil]-bencilamina
	amida del ácido (S)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico
	amida del ácido (R)-5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-carboxílico
	amida del ácido 5-(2-bencil-piperazin-1-il)-1H-indol-3-carboxílico
	(R)-5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol

	<p>(S)-5-[2-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-indazol</p>
	<p>5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indol</p>
	<p>5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>
	<p>(S)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>
	<p>(R)-5-(2-fenetil-piperazin-1-il)-1H-indazol</p>

25.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Un compuesto de la reivindicación 1 para tratar 5 depresión, ansiedad o una combinación de ambas, mediada por

la neurotransmisión de la serotonina, norepinefrina o dopamina o una combinación de las mismas.

27. El uso de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la preparación de un medicamento para tratar depresión, ansiedad o una combinación de ambas, mediada por la neurotransmisión de la serotonina, norepinefrina o dopamina o una combinación de las mismas.