



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 237**

51 Int. Cl.:
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07017638 .3**
96 Fecha de presentación : **21.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1860100**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-bencilamina como ISRS.**

30 Prioridad: **23.12.2003 DK 2003 01923**
23.12.2003 US 532593 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.06.2011

73 Titular/es: **H. Lundbeck A/S**
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es: **Kehler, Jan;**
Juhl, Karsten;
Sejberg, Jimmy y
Nørgaard, Morten Bang

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 237 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).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-bencilamina como ISRS

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la recaptación de serotonina y preferentemente también inhibidores de la recaptación de norepinefrina, y al uso médico de dichos compuestos, por ejemplo en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, trastornos afectivos, trastornos de dolor, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) e incontinencia urinaria por estrés.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La mayoría de los antidepresivos actualmente disponibles se pueden clasificar en 3 clases:

- 1) inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO),
- 2) bloqueadores de la recaptación de transportadores de neurotransmisores amínicos biogénicos [serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA)], y
- 3) moduladores, en especial bloqueadores de uno o más receptores de 5-HT y/o NE.

Puesto que la depresión está asociada con una deficiencia relativa de las aminas biogénicas, el uso de bloqueadores del receptor de 5-HT y/o NE (es decir antagonistas de 5-HT y/o NE) no ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, y los tratamientos actualmente más eficaces y preferidos se basan en la potenciación de la neurotransmisión por 5-HT y/o NE bloqueando su recaptación de la hendidura sináptica (Slattery, D.A. et al., "The evolution of antidepressant mechanisms", *Fundamental and Clinical pharmacology*, 2004, 18, 1-21; Schloss, P. et al., "New insights into the mechanism of antidepressant therapy", *Pharmacology and therapeutics*, 2004, 102, 47-60).

Durante muchos años se ha estudiado la inhibición de la recaptación de monoaminas para el tratamiento de la depresión, es decir en particular de las monoaminas serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de aquí en adelante denominados ISRS) se han convertido en productos terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, debido a que en general son eficaces, se toleran bien y tienen un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos. Los fármacos reivindicados como ISRS son por ejemplo fluoxetina, sertralina y paroxetina.

Sin embargo, estudios clínicos sobre la depresión indican que la no respuesta a los ISRS conocidos es sustancial, de hasta 30%. Otro factor, a menudo no tenido en cuenta, en el tratamiento antidepresivo es la observancia del tratamiento, que tiene un efecto bastante profundo en la motivación del paciente para continuar la farmacoterapia. En primer lugar, existe en general un retraso en el efecto terapéutico de los ISRS. A veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es en general un efecto secundario común a los ISRS. Sin abordar estos problemas, no es probable que se produzca un progreso real en la farmacoterapia de los trastornos de la depresión y la ansiedad. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar compuestos capaces de mejorar el tratamiento de la depresión y otras enfermedades relacionadas con la serotonina.

Se ha desarrollado una estrategia más nueva de inhibidores de recaptación dobles, p. ej., se ha explorado el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la recaptación de norepinefrina (la norepinefrina se denomina también noradrenalina, NA) en la depresión en estudios clínicos de compuestos tales como la duloxetina (Wong, "Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699) y la venlafaxina (Khan-A et al., 30 "Venlafaxine in depressed outpatients", *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144). Los compuestos que tienen dicho efecto doble se denominan también IRSN "inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina" o IRNS "inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina".

Puesto que se ha mostrado que el tratamiento con el inhibidor selectivo de la recaptación de NA reboxetina estimula la 5-HT de las neuronas y media la liberación de 5-HT en el cerebro (Svensson, T. et al., *J. Neural. Transmission*, 2004, 111, 127) puede haber una ventaja sinérgica en el uso de IRSN en el tratamiento de la depresión o la ansiedad.

Se ha mostrado en estudios clínicos que el uso de IRSN tiene un efecto beneficioso en el dolor (p. ej., síndrome de fibromialgia, dolor generalizado, dolor de espalda, dolor de hombro, cefalea, dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias) y en especial dolor asociado con la depresión (Berk, M., *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2003, 3, 47-451; Fishbain, D.A., et al. "Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review" *Pain Medicine* 2000 1:310-316).

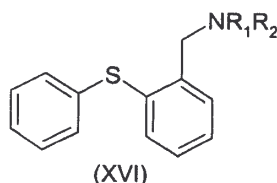
También se ha mostrado en estudios clínicos que los IRSN tienen un efecto beneficioso en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (N. M. Mukaddes; Venlafaxine in attention deficit hyperactivity disorder, *European Neuropsychopharmacology*, volumen 12, suplemento 3, octubre 2002, pág. 421).

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

10 Además, Axford L. et al. describen el desarrollo de agentes inhibidores de la reabsorción triple de 5-HT, NA y DA para el tratamiento de la depresión. (2003, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 13, 3277-3280: "Bicyclo[2.2.1]heptanes as novel triple re-uptake inhibitors for the treatment of depression"). El Wellbutrin (bupropión) que tiene actividad de reabsorción de DA in vitro e in vivo, muestra eficacia antidepressiva. Otros estudios de combinaciones han indicado que la adición de algo de afinidad en el sitio de absorción de DA puede tener algún beneficio clínico (Nelson, J. C., *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 65; Masand, P. S. et al. *Depression Anxiety* 1998, 7, 89; Bodkin, J. A et al. *J Clin. Psychiatry* 1997, 58, 137).

20 La presente invención proporciona derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-bencilamina, fórmula I, que son inhibidores de la recaptación de serotonina. En particular, la invención proporciona compuestos que tienen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de noradrenalina. Además, algunos de los compuestos también son agentes inhibidores triples de la reabsorción de 5-HT, NA y DA.

25 Los sulfuros de difenilo de fórmula (XVI) y variaciones de los mismos, se han descrito como inhibidores de la recaptación de serotonina y se ha sugerido su uso en el tratamiento de la depresión, véase, p. ej. los documentos US 5095039, US 4056632, EP 396827 A1 y WO 9312080. El documento EP 402097 describe sulfuros de difenilo sustituidos con halógeno reivindicados como inhibidores selectivos de serotonina para el tratamiento de la depresión. Igualmente, el documento WO 9717325 describe derivados de *N,N*-dimetil-2-(ariltio)bencilamina reivindicados como inhibidores selectivos del transporte de serotonina y se sugiere su uso como antidepressivos. J. Jilek et al., 1989, *Collect. Czech Chem. Commun.*, 54, 3294-3338, también describen derivados de sulfuros de difenilo, "fenil-tio-bencilaminas" como antidepressivos. Además, también se describen sulfuros de difenilo en el documento US 3803143 y se reivindica que son útiles como antidepressivos.



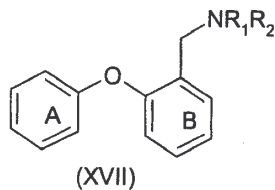
35 Varias publicaciones se refieren al uso de derivados de sulfuros de difenilo como "sustancias radiofarmacéuticas" para SERT mediante imágenes de SPECT o PET, por ejemplo, "S. Oya et al. *J. Med. Chem.* 2002, 45, 4716-4723" y "S. Oya et al. *J. Med. Chem.* 42, 3, 333-335". P. Emond et al (*J. Med. Chem.* (2002) 45, 1253-1258) y S. Oya et al. (*J. Med. Chem.* 42, 3, 333-335) comprueban y comentan adicionalmente que los "sulfuros de difenilo" son ligandos selectivos del transportador de la serotonina respecto a los transportadores de la dopamina y de la noradrenalina (DAT, NET) con mediciones de afinidades in vitro en los transportadores de la dopamina, de la serotonina y de la noradrenalina.

40 El documento WO 0066537 también describe algunos derivados de sulfuros de difenilo que se reivindica que tienen una selectividad mayor por el SERT frente al NET y DAT.

45 Los documentos US 4.018.830 y US 4.055.665 describen "feniltio-aralquil-aminas" y "2-feniltio-bencil-aminas" representadas estructuralmente como "*Ar*₁-S-*Ar*₂ en el que *Ar*₁ es un sustituyente fenilalquilamina y *Ar*₂ es un anillo homocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir de 5 a 6 átomos, tal como un anillo aromático, un anillo heteroaromático". Se reivindica que los compuestos son útiles para prevenir las "arritmias cardiacas".

50 K. Sindelar et al., "Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 449-58, de K. Sindelar et al. describen variaciones de los compuestos de fórmula (XVI) en la que uno de los anillos está sustituido con un anillo de tiofeno con análisis de la selectividad como inhibidor de la recaptación de 5-HT y como inhibidor de la recaptación de NA, respectivamente, para usar como antidepressivos.

55 Los documentos US 6.596.741 B2 y US 6.436.938 B1 y US 6.410.736 B1 describen derivados de biaril-éter (XVII) que se describe que inhiben la recaptación de monoaminas, p. ej. serotonina, dopamina y/o noradrenalina.

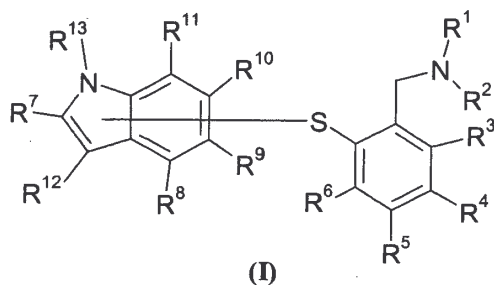


Ninguna de las referencias anteriores describe compuestos que comprenden un grupo indol tal como las indolilsulfanilbencilaminas de la presente invención.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I



10

en el que el átomo de azufre está unido al indol por algún carbono del anillo indólico y en el que R^1 - R^{13} son como se definen más adelante; como la base libre o una de sus sales.

15

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I anterior de acuerdo con lo anterior en forma de la base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar como un medicamento.

20

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con lo anterior en forma de la base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25

La invención proporciona además el uso de un compuesto de acuerdo con lo anterior en forma de la base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia. La invención además proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con lo anterior, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

30

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

35

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Halógeno" significa halógeno.

40

La expresión "alqu(en/in)ilo C_{1-6} " significa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenoilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6} .

El término "alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo. Igualmente, el término "alquilo C_{1-4} " se refiere a un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, que incluye, pero no se limita a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

45

El término "alquenoilo C_{2-6} " indica los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un doble enlace, incluyendo pero no limitado a etenilo, propenilo y butenilo. El término "alquenoilo C_{2-6} " indica los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un triple enlace, incluyendo pero no limitado a etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión "cicloalqu(en)ilo C_{3-8} " significa un grupo cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenoilo C_{3-8} . La expresión "cicloalquilo de C_{3-8} " designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono, incluyendo, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "cicloalqueno de C₃₋₈" indica un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C y un doble enlace, incluyendo pero no limitado a ciclopropeno, ciclopenteno y ciclohexeno.

5 En la expresión "[cicloalqu(en)il C₃₋₈]-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆", los términos "cicloalqu(en)ilo C₃₋₈" y "alqu(en/in)ilo C₁₋₆" son como se han definido anteriormente.

El término "alqu(en/in)iloxi C₁₋₆" se refiere a grupos de la fórmula [alqu(en/in)ilo C₁₋₆]-O-, en la que alqu(en/in)ilo C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente.

10 Las expresiones "[alqu(en/in)il C₁₋₆]-carbonilo", "[alqu(en/in)il C₁₋₆]-aminocarbonilo" y "di-(alqu(en/in)il C₁₋₆)aminocarbonilo" se refieren a grupos de fórmula [alqu(en/in)il C₁₋₆]-CO-, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-NH-CO- y (alqu(en/in)il C₁₋₆)₂-N-CO-, respectivamente, en los que los alqu(en/in)ilo C₁₋₆ son como se han definido anteriormente.

15 En las expresiones "[alqu(en/in)il C₁₋₆]-amino", "di-(alquil C₁₋₆)amino", "[alqu(en/in)il C₁₋₆]tio", "halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆", "halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo", "halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfanilo", "[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo" y "[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfanilo" etc., siendo los términos "alqu(en/in)ilo C₁₋₆" y "halógeno" como se han definido anteriormente.

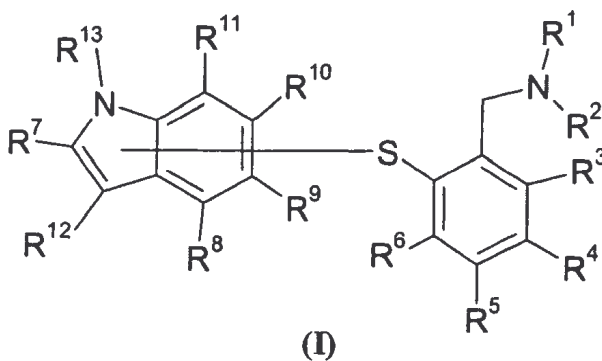
20 La expresión "R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un sistema anular heterocíclico de un total de 4, 5, 6 ó 7 miembros, tal como, p. ej. azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina. Este sistema anular puede no estar sustituido o puede comprender uno o más sustituyentes tales como, p. ej. un máximo de uno o dos sustituyentes, p. ej. seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo, y (alquil C₁₋₆)carbonilo.

Los átomos del indol están numerados de acuerdo con las normas de la Comisión IUPAC de nomenclatura de química orgánica (Rigaudy, J.; Klesney, S. P. "Nomenclature of Organic Chemistry" Pergamon Press, (1979) ISBN 0080223699).

30 El término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento en relación con una enfermedad o trastornos incluye también la prevención cuando pueda darse el caso.

Compuestos de la invención:

35 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general I



40 en la que el átomo de azufre está unido al indol por cualquier carbono del anillo del indol y en la que
 - R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ y [cicloalqu(en)il C₃₋₈]-[alqu(en/in)ilo C₁₋₆] o R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4 a 7 átomos que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo más seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

45 - R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, [cicloalqu(en)il C₃₋₈]-[alqu(en/in)ilo C₁₋₆], amino, [alqu(en/in)il C₁₋₆]amino, di-(alqu(en/in)il C₁₋₆)amino, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, [alqu(en/in)il C₁₋₆]tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo; y

50 - R¹³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
 - con la condición de que R¹⁰ sea diferente de halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ y halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;
 en forma de la base libre o una de sus sales;
 con la condición de que:

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 2 del indol, entonces R⁷ no existe;
 cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 3 del indol, entonces R¹² no existe;
 cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 4 del indol, entonces R⁸ no existe;
 cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 5 del indol, entonces R⁹ no existe;
 cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 6 del indol, entonces R¹⁰ no existe; y
 cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 7 del indol, entonces R¹¹ no existe;

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R¹-R² están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención en forma de la base libre y sus sales:

R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈ y [cicloalqu(en)il C₃₋₈]-[alqu(en/in)ilo C₁₋₆];

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

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

R¹ es hidrógeno y R² es metilo;

R¹ y R² son metilo;

R¹ y R² son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R¹-R² están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención en forma de la base libre y sus sales:

R¹-R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C₁₋₆; o R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente el anillo además del nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R¹-R² también están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos de la invención en forma de la base libre y sus sales:

R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7, es decir incluyendo 5 ó 6, miembros, que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo sistema anular no está sustituido;

R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7, incluyendo 5 ó 6, miembros, que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo sistema anular comprende uno o más sustituyentes, p. ej. un máximo de uno o dos sustituyentes, p. ej. seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆ (p. ej. metilo), halógeno (p. ej. flúor o cloro), alcoxi C₁₋₆ (p. ej. metoxi), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y (alquil C₁₋₆)-carbonilo;

R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina, cuyo anillo puede no estar sustituido o puede comprender uno o más sustituyentes, tales como, p. ej., un máximo de uno o dos sustituyentes, p. ej. seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₆ (p. ej. metil), halógeno (p. ej. flúor o cloro), alcoxi C₁₋₆ (p. ej. metoxi), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo y (alquil C₁₋₆)-carbonilo.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R³-R¹² están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, [cicloalquil C₃₋₈]-[alquilo C₁₋₆], alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)tio y trifluorometilo;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, metiltio y trifluorometilo;

R³-R¹² son hidrógeno;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro y flúor;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y cloro;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y flúor;

al menos uno de R³-R¹² es flúor o cloro;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y ciano;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, tal como metilo;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, preferentemente alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquiltio C₁₋₆, tal como metiltio;

R³-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y trifluorometilo.

Dentro de la invención, hay realizaciones en las que:

un número limitado de R³-R¹² son diferentes de hidrógeno, p. ej. al menos 3, o al menos 5 o al menos 6 de R³-R¹² son hidrógeno;

todos de R³-R¹² son hidrógeno;

sólo 1, 2, 3 ó 4 de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno.

En una realización de la invención sólo 1, 2 ó 3 de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno, preferentemente seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, metilito y trifluorometilo.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R^3-R^{12} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

uno de R^3-R^{12} es halógeno tal como cloro o bromo o yodo o flúor;

uno de R^3-R^{12} es ciano;

uno de R^3-R^{12} es alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-6} , p. ej. metilo o etilo;

uno de R^3-R^{12} es hidroxilo;

uno de R^3-R^{12} es alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , tal como alquiloxi C_{1-6} , p. ej. metoxi;

uno de R^3-R^{12} es halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como halógeno-alquilo C_{1-6} , p. ej. trifluorometilo.

Dentro de la invención, hay realizaciones en las que:

uno de R^3-R^{12} es diferente de hidrógeno;

dos de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno;

tres de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno;

cuatro de R^3-R^{12} son diferentes de hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R^3-R^6 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , [alqu(en/in)il C_{1-6}]-tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6}), amino, (alquil C_{1-6})amino, di-(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})tio, halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquil C_{1-6})sulfonilo, halógeno-(alquil C_{1-6})sulfanilo y (alquil C_{1-6})sulfonilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquiloxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metoxi y metilo;

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metoxi y metilo.

Dentro de la invención, hay realizaciones en las que un número limitado de R^3-R^6 son diferentes de hidrógeno, p. ej.:

sólo uno o dos de R^3-R^6 es diferente de hidrógeno;

tres de R^3-R^6 son hidrógeno y uno de R^3-R^6 es halógeno;

tres de R^3-R^6 son hidrógeno y uno de R^3-R^6 es metilo;

R^4 es diferente de hidrógeno;

R^5 es diferente de hidrógeno;

R^4 es diferente de hidrógeno, p. ej. cloro, flúor, metilo o metoxi, y el resto de R^3-R^6 son hidrógeno;

R^5 es diferente de hidrógeno, p. ej. cloro, flúor, metilo o metoxi, y el resto de R^3-R^6 son hidrógeno;

sólo uno de R^3-R^6 es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi;

R^3-R^6 son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R^3-R^6 están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}];

R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno;

R^4 es halógeno tal como cloro o flúor;

R^4 es alqu(en/in)ilo C_{1-6} tal como alquilo C_{1-6} p. ej. metilo;

R^5 se selecciona entre hidrógeno y halógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^5 es halógeno tal como cloro;

R⁶ es hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R⁷-R¹² están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁷-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, [cicloalqu(en)il C₃₋₈]-[alqu(en/in)ilo C₁₋₆], amino, [alqu(en/in)il C₁₋₆]amino, di-(alqu(en/in)il C₁₋₆)amino, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆, [alqu(en/in)il C₁₋₆]-tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C₁₋₆]-sulfonilo.

Dentro de la invención, hay realizaciones en las que un número limitado de R⁷-R¹² son diferentes de hidrógeno, p. ej.:

sólo uno o dos de R⁷-R¹² es diferente de hidrógeno;

sólo uno de R⁷-R¹² es diferente de hidrógeno y el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro o metoxi;

sólo dos de R⁷-R¹² son diferentes de hidrógeno y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor, cloro o metoxi.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R⁷-R¹² están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁷-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, [cicloalqu(en)il C₃₋₈]-[alqu(en/in)ilo C₁₋₆], hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ y halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R⁷-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ y halógeno-alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C₁₋₆;

R⁷ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxilo y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno;

R⁸ es halógeno tal como flúor, cloro o bromo;

R⁸ es ciano;

R⁸ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ p. ej. metilo;

R⁸ es hidroxilo;

R⁸ es alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ p. ej. metoxi;

R⁹ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxilo y alqu(en/in)iloxi C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno;

R⁹ es halógeno tal como flúor, cloro, yodo o bromo;

R⁹ es ciano;

R⁹ es alqu(en/in)ilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ p. ej. metilo;

R⁹ es hidroxilo;

R⁹ es alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ p. ej. metoxi;

R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno;

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

R¹¹ es hidrógeno;

R¹¹ es halógeno tal como flúor o cloro;

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

R¹¹ es alqu(en/in)iloxi C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₆ p. ej. metoxi;

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

R¹² es hidrógeno;

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

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R⁷ están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁷ es hidrógeno;

R⁷ es metilo.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R¹³ están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

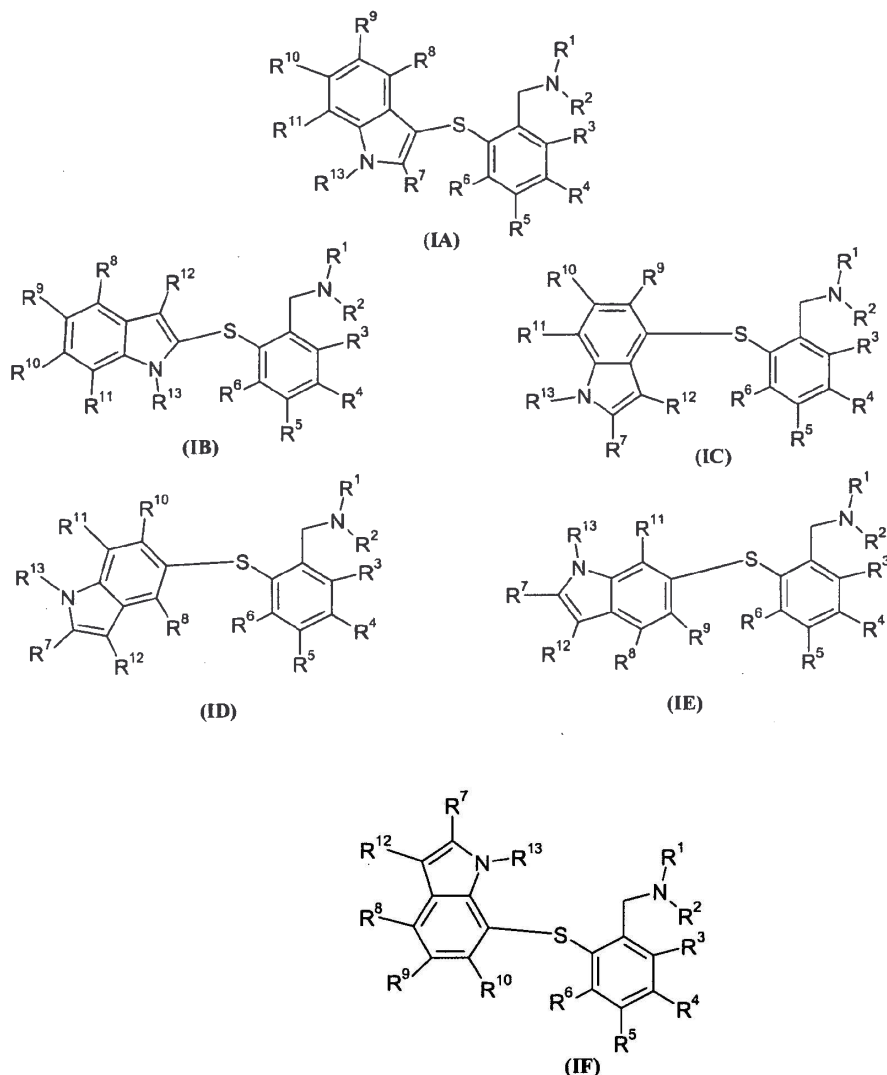
R¹³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno;

R¹³ es alquilo C₁₋₆ tal como metilo.

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

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



- 5 y en las que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria, en particular en las que
- R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , (por ejemplo, metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquil C_{1-6}) o
 - R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4 a 7 átomos que contiene uno o ningún doble enlace, opcionalmente el anillo además del nitrógeno comprende otro heteroátomo más seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 - 10 - R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno (p. ej. flúor o cloro), ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} (p. ej. alquilo C_{1-6} , tal como metilo), cicloalqu(en)ilo C_{3-8} (p. ej. cicloalquilo C_{3-8}), [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}] (p. ej. (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6})), amino, (alqu(en/in)il C_{1-6})amino (p. ej. alquilamino C_{1-6}), di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino (p. ej. di-(alquil C_{1-6})amino), [alqu(en/in)il C_{1-6}]carbonilo (p. ej. (alquil C_{1-6})carbonilo), aminocarbonilo, (alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo (p. ej. (alquil C_{1-6})aminocarbonilo), di-(alqu(en)il C_{1-6})aminocarbonilo (p. ej. di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo), hidroxil, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} (p. ej. alcoxi C_{1-6} , tal como metoxi), alqu(en/in)iltio C_{1-6} (p. ej. alquiltio C_{1-6} , tal como metiltio), halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} (p. ej., halógeno-alquilo C_{1-6} , tal como trifluorometilo), halógeno-(alqu(en/in)il C_{1-6})sulfonilo (p. ej. trifluorometilsulfonilo), halógeno-(alqu(en/in)il C_{1-6})sulfanilo (p. ej. trifluorometilsulfanilo), y (alqu(en/in)il C_{1-6})sulfonilo (p. ej. (alquil C_{1-6})sulfonilo);
 - 15 - R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} (tal como metilo);
 - 20 como la base libre o una de sus sales.

Una realización preferida se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IA. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula IA con la condición de que R^{12} no exista en compuestos de fórmula general IA.

25 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IA.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IB. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula IB con la condición de que R⁷ no exista en compuestos de fórmula general IB.

5 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IB.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IC. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula IC con la condición de que R⁸ no exista en compuestos de fórmula general IC.

10 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IC.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula ID. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula ID con la condición de que R⁹ no exista en compuestos de fórmula general ID.

15 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula ID.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IE. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula IE con la condición de que R¹⁰ no exista en compuestos de fórmula general IE.

20 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IE.

Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que tienen la fórmula IF. Cualquiera de las realizaciones anteriores también son realizaciones de fórmula IF con la condición de que R¹¹ no exista en compuestos de fórmula general IF.

25 Otra realización se refiere a los compuestos de la invención que no son de fórmula IF.

30 Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁸-R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquil C₃₋₈)-(alquilo C₁₋₆), amino, (alquil C₁₋₆)amino, di-(alquil C₁₋₆)amino, (alquil C₁₋₆)carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-tio, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-(alquil C₁₋₆)-sulfonilo, halógeno-(alquil C₁₋₆)-sulfanilo y (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

R⁸-R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxilo, metoxi y trifluorometilo;

R⁸-R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi;

R⁸-R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi.

Dentro de la invención, están realizaciones en las que un número limitado de R⁸-R¹¹ son diferentes de hidrógeno, p. ej.: sólo uno de R⁸-R¹¹ es diferente de hidrógeno y preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi, mientras que el resto de R⁸-R¹¹ son hidrógeno;

dos de R⁸⁻¹¹ son diferentes de hidrógeno y preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, metilo y metoxi, mientras que dos de R⁸⁻¹¹ son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (preferentemente flúor o cloro), metilo y metoxi, y R⁷ y R⁹⁻¹¹ son hidrógeno;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (preferentemente flúor o cloro), metilo y metoxi, y R⁷, R⁸ y R¹⁰⁻¹¹ son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales: sólo uno de R⁸⁻¹¹ es diferente de hidrógeno y se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno (p. ej. flúor o cloro), metilo, metoxi, hidroxilo y ciano.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁸ es hidroxilo; R⁸ es metoxi; R⁸ es metilo; R⁸ es ciano; R⁸ es cloro; R⁸ es flúor; en una realización preferida, el resto de R⁸ a R¹¹ son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R⁹ es flúor; R⁹ es cloro; R⁹ es bromo; R⁹ es yodo; R⁹ es metoxi; R⁹ es metilo; R⁹ es hidroxilo; en una realización preferida, el resto de R⁸ a R¹¹ son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

R^{11} es metilo; R^{11} es etilo; R^{11} es metoxi; R^{11} es cloro; R^{11} es flúor; en una realización preferida, el resto de R^8 a R^{11} son hidrógeno.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de fórmula IA están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales: R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor y cloro.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones de R^{13} están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales:

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

Una realización se refiere a compuestos de fórmula IA, en la que R^{13} es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , p. ej. un alquilo C_{1-4} , tal como metilo y en la que R^1 - R^{11} son como se definen en esta memoria.

Para ilustrar más la invención, sin limitación, las siguientes realizaciones están dentro del alcance de la invención, en particular para los compuestos en forma de la base libre o sus sales: el compuesto tiene la fórmula IA en la que R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , preferentemente alquilo C_{1-4} , tal como metilo, R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y halógeno, p. ej. cloro o flúor, R^7 es hidrógeno o metilo, R^{8-11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, metoxi y halógeno, p. ej. cloro o flúor, y R^{13} es hidrógeno, y en la que al menos uno o dos de R^8 - R^{11} son diferentes de hidrógeno y como mucho uno o dos de R^3 - R^6 son diferentes de hidrógeno.

En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención se selecciona de la siguiente lista:

Compuesto n°	Nombre del compuesto
1	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
2	[2-(5-Ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
3	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
4	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
5	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
6	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
7	Dimetil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
8	[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
12	Dimetil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
14	[2-(4-Ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
15	Dimetil-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
16	Dimetil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
17	[2-(4-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
19	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
21	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
22	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
24	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
25	Metil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
26	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
27	Metil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
28	[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

Compuesto nº	Nombre del compuesto
29	Metil-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
30	Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
31	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
32	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
34	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
36	[2-(5-Metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
40	[2-(4,7-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
41	[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
42	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
43	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
44	[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
45	[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]metil-amina
47	[2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
48	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
49	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
50	[2-(5-Yodo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
52	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
53	Metil-[2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-amina
55	[5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
56	[5-Fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
57	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
58	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
60	[5-Fluoro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
61	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
62	3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol;
64	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
65	[5-Fluoro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
67	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
69	[5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
70	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
71	[5-Fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
75	[5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
76	[5-Fluoro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
77	[5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
78	[5-Fluoro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
79	[5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
80	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
81	[5-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
82	[5-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
83	[5-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

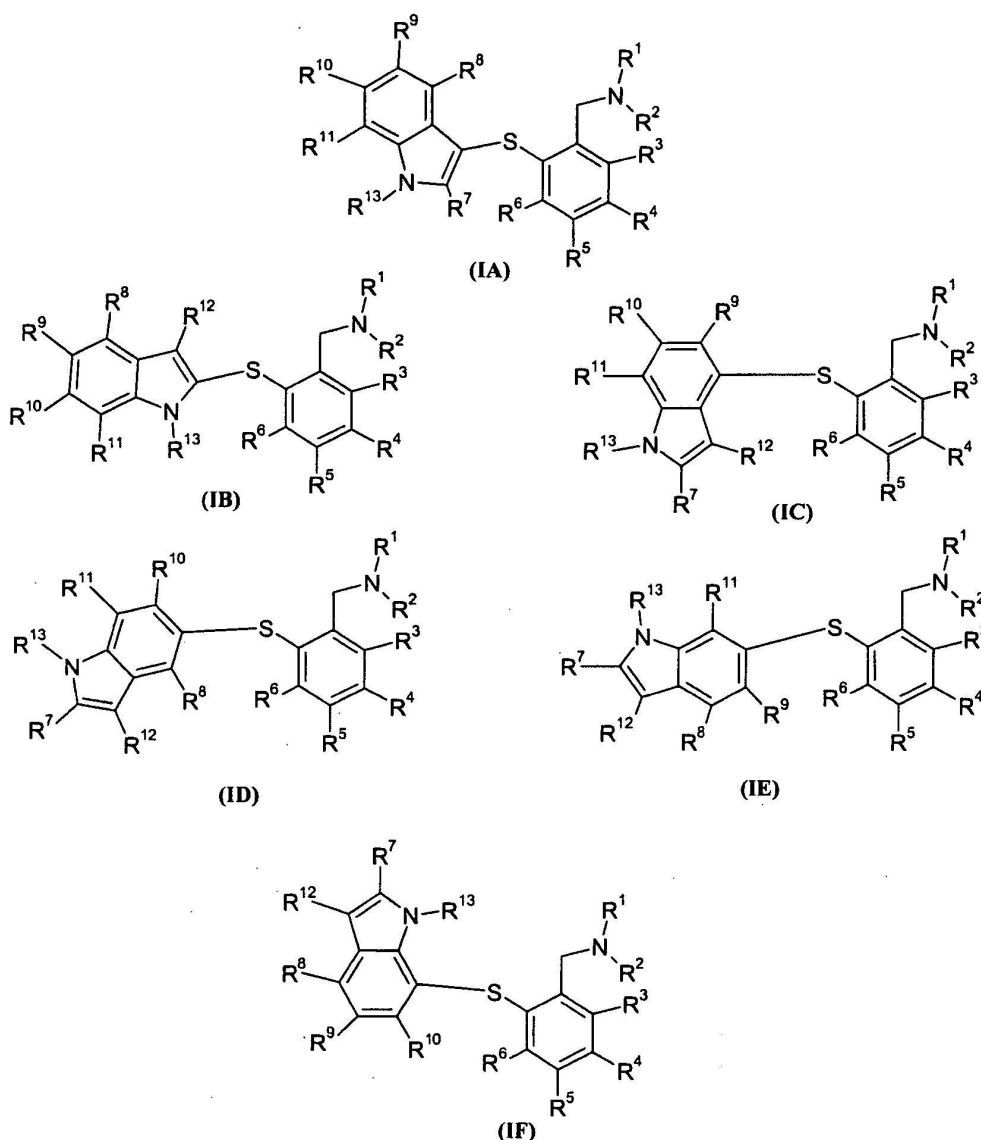
Compuesto nº	Nombre del compuesto
84	[5-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
85	[5-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
86	[5-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
88	[5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
89	[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
90	Metil-[5-metil-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
91	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
93	Metil-[5-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
94	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
99	[5-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
101	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
102	5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
103	5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
104	5-Fluoro-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
106	[4-Cloro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
107	[4-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
108	[4-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
109	[4-Cloro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
110	[4-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
112	[4-Cloro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
113	[4-Cloro-2-(7-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
114	[4-Cloro-2-(7-etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
115	[4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
116	[4-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
118	[4-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
119	[4-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
120	[4-Cloro-2-(5-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
122	[4-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
123	[4-Cloro-2-(7-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
124	[4-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
125	[4-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
126	[4-Cloro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
127	[4-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
128	2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina
129	[2-(5-Fluoro-4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
130	[2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
132	3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-4-ol
136	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
137	[2-(1H-Indol-5-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

Compuesto nº	Nombre del compuesto
138	[2-(1H-Indol-4-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
139	[2-(1H-Indol-6-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
140	[2-(1H-Indol-7-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

en forma de la base libre o una de sus sales, tal como una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Un aspecto no limitante de la invención se refiere a dichos compuestos de acuerdo con las siguientes realizaciones 1-87:

1. Un compuesto representado por las fórmulas generales IA a IF:



10

en las que

15

R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}]; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 átomos que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

- 5 R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})-amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , [alqu(en/in)il C_{1-6}]-tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo; y R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; con la condición de que R^{10} sea diferente de halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;
- 10 o una sal del mismo.
2. El compuesto de la realización 1, en el que R^1-R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}]; o una sal del mismo.
- 15 3. El compuesto de la realización 1, en el que R^1-R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.
4. El compuesto de la realización 1, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo; o una sal del mismo.
- 20 5. El compuesto de la realización 1, en el que R^1 y R^2 son metilo; o una sal del mismo.
6. El compuesto de la realización 1, en el que R^1 y R^2 son hidrógeno; o una sal del mismo.
7. El compuesto de la realización 1, en el que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; o una sal del mismo.
- 25 8. El compuesto de la realización 1, en el que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, homopiperazina o morfolina; o una sal del mismo.
- 30 9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R^3-R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquil C_{1-6})sulfonilo, halógeno-(alquil C_{1-6})sulfanilo y (alquil C_{1-6})sulfonilo; o una sal del mismo.
- 35 10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)iltio C_{1-6} , halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo; o una sal del mismo.
- 40 11. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquil C_{1-6})sulfonilo, halógeno-(alquil C_{1-6})sulfanilo y (alquil C_{1-6})sulfonilo; o una sal del mismo.
- 45 12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.
13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metoxi y metilo; o una sal del mismo.
- 55 14. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que sólo uno o dos de R^3-R^6 es diferente de hidrógeno.
15. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que sólo uno de R^3-R^6 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.
- 60 16. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que tres de R^3-R^6 son hidrógeno y uno de R^3-R^6 es halógeno; o una sal del mismo.
17. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que tres de R^3-R^6 son hidrógeno y uno de R^3-R^6 es metilo; o una sal del mismo.
- 65 18. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 15-17, en el que R^4 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

19. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 15-17, en el que R^5 es diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.
- 5 20. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que R^3 - R^6 son hidrógeno; o una sal del mismo.
21. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que R^{13} es hidrógeno; o una sal del mismo.
22. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que R^{13} es alquilo C_{1-6} ; o una sal del mismo.
- 10 23. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que R^{13} es metilo; o una sal del mismo.
24. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IA; o una sal del mismo.
- 15 25. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IB; o una sal del mismo.
26. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IC; o una sal del mismo.
- 20 27. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula ID; o una sal del mismo.
28. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IE; o una sal del mismo.
- 25 29. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IF, o una sal del mismo.
- 30 30. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)iltio C_{1-6} , halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo; o una sal del mismo.
- 35 31. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , di-(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquil C_{1-6})sulfonilo, halógeno-(alquil C_{1-6})sulfanilo y (alquil C_{1-6})sulfonilo; o una sal del mismo.
- 40 32. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.
- 45 33. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^7 es metilo; o una sal del mismo.
- 50 34. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)iltio C_{1-6} , halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo; o una sal del mismo.
- 55 35. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-(alquilo C_{1-6}), amino, (alquil C_{1-6})amino, di-(alquil C_{1-6})amino, (alquil C_{1-6})carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-tio, halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-(alquil C_{1-6})sulfonilo, halógeno-(alquil C_{1-6})sulfanilo y (alquil C_{1-6})sulfonilo; o una sal del mismo.
- 60 36. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 - R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, metilo, hidroxil, metoxil y trifluorometil; o una sal del mismo.
- 65

37. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8-R^{11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi; o una sal del mismo.
- 5 38. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 34-36, en el que sólo uno de R^8-R^{11} es diferente de hidrógeno mientras que el resto de R^8-R^{11} son hidrógeno; o una sal del mismo.
39. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 34-36, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y dos de R^{8-11} son diferentes de hidrógeno y dos de R^{8-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.
- 10 40. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 ó 30-37, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi; o una sal del mismo.
41. El compuesto de la realización 40, en el que R^{9-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.
- 15 42. El compuesto de la realización 41, en el que R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.
43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 ó 30-37, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, metilo y metoxi; o una sal del mismo.
- 20 44. El compuesto de la realización 43, en el que R^8 y R^{10-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.
45. El compuesto de la realización 44, en el que R^7 es hidrógeno; o una sal del mismo.
- 25 46. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y en el que R^{8-11} son hidrógeno; o una sal del mismo.
47. El compuesto de las realizaciones 38 ó 39, en el que el o los sustituyentes de R^{8-11} que son diferentes de hidrógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, ciano; o una sal del mismo.
- 30 48. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IA, y
- R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o un alquilo C_{1-6} ;
- 35 R^3-R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y metilo, en el que como mucho uno o dos de R^3-R^6 no son hidrógeno;
- R^7 es hidrógeno o metilo
- 40 R^{8-11} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo y metoxi, en el que como mucho uno o dos de R^8-R^{11} no son hidrógeno;
- R^{13} es hidrógeno.
- 45 o una sal del mismo.
49. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto tiene la fórmula IA,
- R^1 es hidrógeno y R^2 es metilo;
- 50 R^3-R^6 son tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 13-20;
- R^7 es hidrógeno;
- 55 R^8-R^{11} son tal y como se definen en las reivindicaciones 36-47
- R^{13} es hidrógeno;
- 60 o una sal del mismo.
50. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 es hidroxilo; o una sal del mismo.
- 65 51. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R^8 es metoxi; o una sal del mismo.

52. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁸ es metilo; o una sal del mismo.
- 5 53. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁸ es ciano; o una sal del mismo.
54. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁸ es Cl; o una sal del mismo.
- 10 55. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁸ es F; o una sal del mismo.
56. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es ciano; o una sal del mismo.
- 15 57. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es F; o una sal del mismo.
- 20 58. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es Cl; o una sal del mismo.
59. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es Br; o una sal del mismo.
- 25 60. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es I; o una sal del mismo.
61. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es metoxi; o una sal del mismo.
- 30 62. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es metilo; o una sal del mismo.
63. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R⁹ es hidroxilo; o una sal del mismo.
- 35 64. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R¹¹ es metilo; o una sal del mismo.
- 40 65. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R¹¹ es etilo; o una sal del mismo.
66. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R¹¹ es metoxi; o una sal del mismo.
- 45 67. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R¹¹ es Cl; o una sal del mismo.
68. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23 o cualquiera de las realizaciones 30-33, en el que el compuesto tiene la fórmula IA y R¹¹ es F; o una sal del mismo.
- 50 69. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 50-68, en el que el resto de R⁸ a R¹¹ son hidrógeno; o una sal del mismo.
- 55 70. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:
 [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina;
 [2-(5-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 Dimetil-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 Dimetil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 [2-(4-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 60
65

Dimetil-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 Dimetil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 Dimetil-[2-(4-hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 5 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
 [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 Metil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 10 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 Metil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 [2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 Metil-[2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 Metil-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 15 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(7-Etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(5-Metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(4,7-Dimetoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 20 [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 [5-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 25 [5-Hidroxi-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Yodo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 30 [2-(3-Metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina;
 [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina;
 35 [5-Fluoro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina;
 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1*H*-indol-4-ol;
 [5-Fluoro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 40 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 45 [5-Fluoro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 50 [5-Cloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 55 [5-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 Metil-[5-metil-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina;
 [2-(7-Etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 60 Metil-[5-metil-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina;
 [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [5-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 65 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;
 5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-il-metil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;
 5-Fluoro-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1*H*-indol;

[4-Cloro-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 5 [4-Cloro-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-etil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 10 [4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 15 [4-Cloro-2-(4-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [4-Cloro-2-(3-metil-1*H*-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 20 [4-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina;
 [2-(5-Fluoro-4-metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(4,5-Difluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1*H*-indol-4-ol;
 25 [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-5-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-4-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 [2-(1*H*-Indol-6-ilsulfanil)bencil]-metil-amina; y
 [2-(1*H*-Indol-7-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 30 o una sal del mismo.

71. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que el compuesto tiene la fórmula IB y R¹² es hidrógeno o metilo; o una sal del mismo.

72. Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-80 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar en un medicamento.

73. El uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-80 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para preparar un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

74. El uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-70 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia.

75. El uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-70 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de la depresión.

76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-70 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención comprende las bases libres de los compuestos de la invención.

La presente invención además comprende sales de los compuestos de la invención, normalmente, sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales por adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos.

Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilenoalíclico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina y similares.

También están previstas como sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables los hidratos que pueden formar los presentes compuestos.

5 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

10 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se desea que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros), como isómeros ópticos puros o parcialmente purificados, separados y cualquier mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, es decir una mezcla de estereoisómeros estén incluidos dentro del alcance de la invención.

15 Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, y liberar el compuesto aminado ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa en la cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también se pueden resolver en sus antípodas ópticos, p. ej. por cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver por la formación de derivados diastereoisómeros. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos para los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen los discutidos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos.

25 Además, cuando está presente un doble enlace o sistema anular total o parcialmente saturado en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualesquiera isómeros geométricos, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que éstos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

30 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera que los compuestos puedan formar estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

35 Como se ha descrito antes, los compuestos de la invención, derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-bencilamina, son inhibidores de la recaptación de serotonina.

40 Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (p. ej. fórmula IA) como la forma de la base libre o una de sus sales, en los que R^1 - R^{13} son tal y como se describen en esta memoria, cuyos compuestos son inhibidores de la recaptación de serotonina, es decir, que tienen, p. ej., una afinidad de unión (CI50) de 5 μ M o menor, típicamente de 1 μ M o menor, preferentemente menor de 500 nM o menor de 100 nM o menor de 50 nM, preferentemente medida por el método descrito en el ejemplo 9 - Ensayo de fijación al transportador.

45 Una realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (p. ej. fórmula IA) como la forma de la base libre o sus sales, en los que R^1 - R^{13} son tal y como se describen en esta memoria, cuyos compuestos son inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, es decir, que tienen, p. ej., una afinidad de unión (CI50) de 5 μ M o menor, típicamente de 1 μ M o menor, preferentemente menor de 500 nM, menor de 100 nM o menor de 50 nM, preferentemente medida por el método descrito en el ejemplo 9 - Ensayo de fijación al transportador.

50 Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF (p. ej. fórmula IA) como la forma de la base libre o sus sales, en los que R^1 - R^{13} son tal y como se describen en esta memoria, cuyos compuestos son inhibidores de la recaptación de la dopamina, es decir, que tienen, p. ej., una afinidad de unión (CI50) de 5 μ M o menor, típicamente de 1 μ M o menor, preferentemente menor de 500 nM, menor de 100 nM o menor de 50 nM, preferentemente medida por el método descrito en el ejemplo 9 - Ensayo de fijación al transportador.

55 En particular, la invención da a conocer compuestos que tienen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de noradrenalina. Por consiguiente, una realización preferente se refiere a compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF [p. ej. de fórmula IA] para los que R^1 - R^{13} son tal y como se describen en esta memoria) que son inhibidores dobles de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, es decir, compuestos de la invención que son tanto inhibidores de la recaptación de la noradrenalina como inhibidores de la recaptación de la serotonina, siendo cada uno de ellos tal y como se han definido anteriormente.

60 En una realización, se prefiere que los compuestos de la invención tengan el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de noradrenalina como se ha descrito antes, de modo que dichos compuestos no son también inhibidores de la recaptación de dopamina. Por lo tanto, esta realización se refiere a compuestos de la invención que tienen una afinidad de unión para el transportador de serotonina que es al menos 5, preferentemente al menos 10 o incluso más preferido al menos 20 ó 30 veces mayor que la afinidad de unión para el

transportador de dopamina, preferentemente medido por los métodos descritos en el ejemplo 9 - Ensayo de fijación al transportador

5 En un aspecto adicional, la invención da a conocer compuestos que tienen el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina. Por consiguiente, una realización preferente se refiere a compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF [p. ej. fórmula IA] para los que R^1 - R^{13} son tal y como se describen en esta memoria) que son inhibidores triples de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina, es decir compuestos de la invención que son a la vez inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, inhibidores de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la dopamina, siendo cada uno de ellos tal y como se han definido anteriormente.

Uso farmacéutico

15 En un aspecto adicional, la invención da a conocer un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para usar como un medicamento.

20 Como se ha mencionado antes, los compuestos de la invención son inhibidores del transportador de serotonina. En particular se dan a conocer compuestos de la invención que son inhibidores dobles de los transportadores de serotonina y noradrenalina. Los compuestos de la invención pueden ser así útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en los que están implicados la serotonina y/o la noradrenalina.

25 Por consiguiente, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales, para usar como un medicamento, es decir en particular, un compuesto representado por la fórmula general I, IA, IB, IC, IE o IF, p. ej. fórmula IA, en el que

30 R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}]; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 átomos que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; cuya estructura anular está sustituida o no esta sustituida como se describe en esta memoria;

35 R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})-aminocarbonilo, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , (alqu(en/in)il C_{1-6})-tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo; y

40 R^{13} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; con la condición de que R^{10} sea diferente de halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

en forma de la base libre o una de sus sales;

45 con la condición de que:

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 2 del indol, entonces R^7 no existe;

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 3 del indol, entonces R^{12} no existe;

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 4 del indol, entonces R^8 no existe;

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 5 del indol, entonces R^9 no existe;

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 6 del indol, entonces R^{10} no existe;

y

cuando el átomo de azufre está unido por el átomo n.º 7 del indol, entonces R^{11} no existe;

50 Por la expresión un compuesto de la invención se entiende una cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF, en particular la fórmula IA descrita en esta memoria.

55 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día.

60 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor de la recaptación de serotonina. El medicamento puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en esta memoria.

65 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la recaptación de

noradrenalina. El medicamento puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en esta memoria.

5 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina. El medicamento puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula I, IA, IB, IC, IE o IF descritas en esta memoria.

10 Una realización adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos del dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

15 En particular, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos. Para ilustrar mejor sin limitar la invención, el trastorno afectivo que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos de depresión y trastornos de ansiedad.

20 Una realización adicional se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos depresivos. Normalmente, el trastorno de depresión que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión puerperal, distimia y depresión asociada con trastorno dipolar, alzhéimer, psicosis o párkinson. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de la invención concierne al tratamiento de un trastorno depresivo mayor; otra realización concierne al tratamiento de depresión puerperal; otra realización concierne al tratamiento de la distimia; otra realización concierne al tratamiento de la depresión asociada con el trastorno bipolar, alzhéimer, psicosis o párkinson. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de la invención concierne al tratamiento de la depresión asociada con el trastorno bipolar; otra realización concierne al tratamiento de la depresión asociada con el alzhéimer; otra realización concierne al tratamiento de la depresión asociada con las psicosis; otra realización concierne al tratamiento de la depresión asociada con el párkinson;

30 En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión.

35 En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de ansiedad. Típicamente, los trastornos de ansiedad que se van a tratar se seleccionan entre el grupo que consiste en trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno de ansiedad social. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno de estrés postraumático. En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno de pánico. En una realización adicional, la presente invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de ataques de pánico. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de fobias específicas. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la fobia social. En una realización adicional, la invención también se refiere a un compuesto de la invención en forma de la base libre o una de sus sales para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la agorafobia.

60 En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del dolor. Para ilustrar mejor sin limitar la invención, el trastorno de dolor que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome de fibromialgia (SFM), dolor generalizado, dolor de espalda, dolor de hombro, cefalea así como dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias. Para ilustrar mejor sin limitar la invención, una realización de la invención se refiere al tratamiento del síndrome de fibromialgia; otra realización se refiere al tratamiento del dolor generalizado; otra realización se refiere al tratamiento del dolor de espalda; otra realización se refiere al tratamiento del dolor de hombro; otra realización se refiere al tratamiento de la cefalea; otra realización se refiere al tratamiento del dolor mientras se está despierto y durante actividades diarias.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID o IE como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés.

Composición farmacéutica

Los compuestos de la invención en forma de la base libre o de sus sales, se pueden administrar solos o combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en una dosis o múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como por la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferente dependerá del estado general y la edad del individuo que se vaya a tratar, la naturaleza de la afección que se vaya a tratar y el principio activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. En el caso de que sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen la liberación controlada del principio activo tal como la liberación continua o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables, estériles, previamente a su uso. También se considera que están dentro del alcance de la presente invención las formulaciones inyectables de efecto prolongado.

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

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de la invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día.

De forma conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total normalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 500 mg.

Una dosis oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, administrados en una o más dosis, tal como 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del individuo tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante que se vaya a tratar y otros factores evidentes para el experto en la materia.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día, tal como 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg y lo más preferente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para vías parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, típicamente las dosis son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como sustancia libre o en forma de una sal tal como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal por adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre, dichas sales se preparan de

una manera convencional por tratamiento de una disolución o suspensión de una base libre de la invención con un equivalente químico de un ácido, tal como un ácido farmacéuticamente aceptable. Se han mencionado ejemplos representativos anteriormente.

5 Para administración parenteral, se pueden usar disoluciones del compuesto de la invención en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas disoluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente disolución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas clásicas conocidas por los expertos en la técnica.

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas, inertes, disolución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticos aceptables se administran después fácilmente en muy diversas formas farmacéuticas para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar en forma de unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, y las cuales pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

20 Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, puesto en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pelets o p. ej. en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

25 Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida, acuosa o no acuosa.

30 Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica.

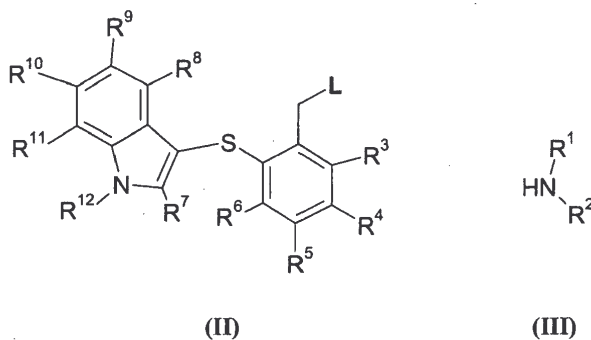
35 Por ejemplo: Se pueden preparar comprimidos mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado normalmente para tales fines, tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, con la condición de que sean compatibles con los ingredientes activos.

40 Se pueden preparar disoluciones para inyección disolviendo el principio activo y los posibles aditivos en una parte del disolvente para inyección, preferentemente agua estéril, ajustando la disolución al volumen deseado, esterilizando la disolución y rellenando con ella ampollas o viales adecuados. Se puede añadir cualquier aditivo adecuado usado convencionalmente en la técnica, tal como agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, etc.

45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de preparación de un compuesto de la invención como se describe a continuación.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención

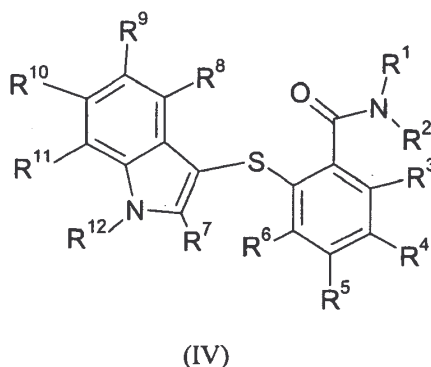
50 Los compuestos de la invención se pueden preparar como sigue:
Método 1 (para compuestos de fórmula IA). Alquilación de una amina de fórmula III con un derivado de alquilación de fórmula II:



en las que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria, y L es un grupo saliente tal como p. ej. halógeno, mesilato o tosilato;

5 después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IA en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Método 2 (para compuestos de fórmula IA). Reducción de un derivado amídico de la fórmula IV:

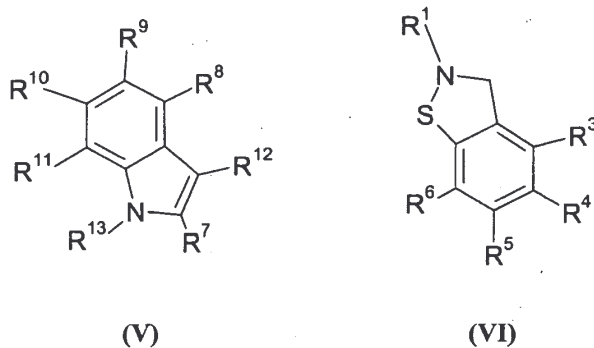


10 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;

después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IA en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15

Método 3 (para compuestos de fórmula IA, también para compuestos de fórmula IB en los que $R^{12} \neq$ hidrógeno). Se hace reaccionar un indol de fórmula V con un reactivo de fórmula VI usando un catalizador:

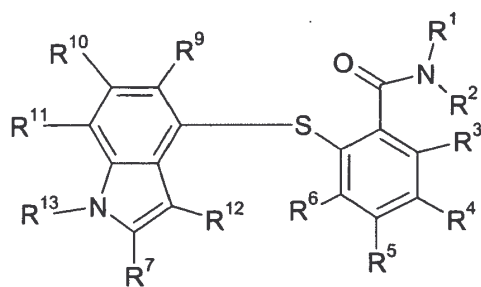


20 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;

después de lo cual el compuesto de fórmula IA o el compuesto de fórmula IB cuando $R^{12} \neq$ hidrógeno se aísla en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25

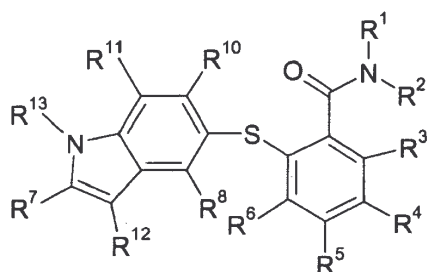
Método 4 (para compuestos de fórmula IC). Reducción de un derivado amídico de fórmula VII:



(VII)

5 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;
después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IC en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

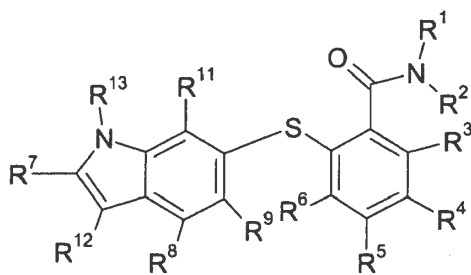
Método 5 (para compuestos de fórmula ID). Reducción de un derivado amídico de fórmula VIII:



(VIII)

10 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;
después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula ID en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

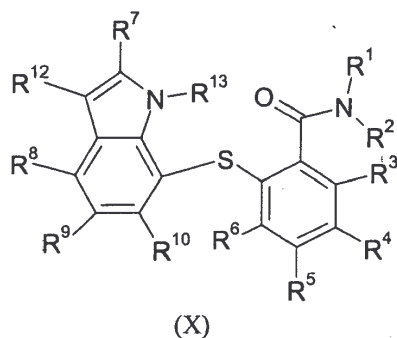
15 Método 6 (para compuestos de fórmula IE). Reducción de un derivado amídico de fórmula IX:



(IX)

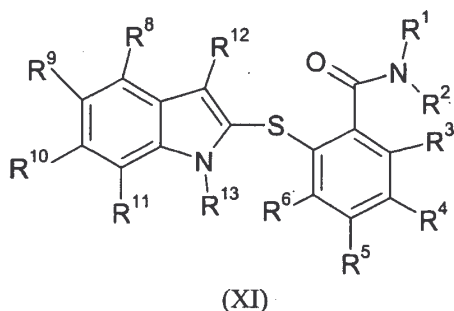
20 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;
después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IE en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

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



5 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;
después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IF en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

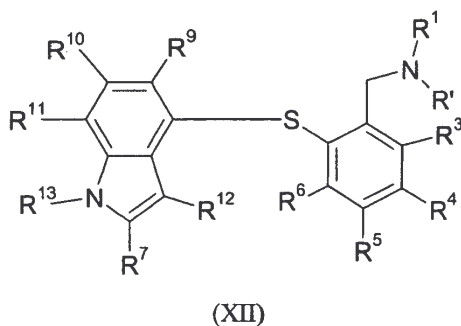
Método 8 (para compuestos de fórmula IB con R^{12} = hidrógeno). Reducción de un derivado amídico de fórmula XI:



10 en la que R^1 - R^{13} son como se definen en esta memoria;

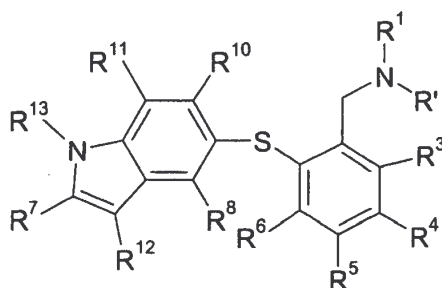
15 después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IB en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Método 9 (para compuestos de fórmula IC con R^2 = hidrógeno). Desprotección de un compuesto de fórmula XII:



20 en la que R^1 , R^3 - R^{13} son como se definen en esta memoria y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, *tert*-butil-, alil- o bencil-carbamato);
después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IC en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

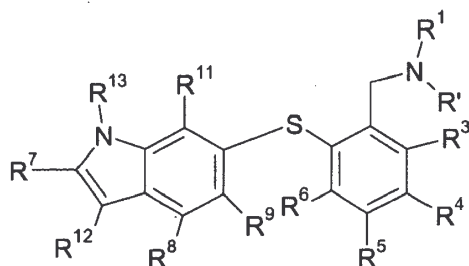
25 Método 10 (para compuestos de fórmula ID con R^2 = hidrógeno). Desprotección de un compuesto de fórmula XIII:



(XIII)

5 en la que R^1 , R^3 - R^{13} son como se definen en esta memoria y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, *tert*-butil-, alil- o bencil-carbamato); después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula ID en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Método 11 (para compuestos de fórmula IE con $R^2 =$ hidrógeno). Desprotección de un compuesto de fórmula XIV:



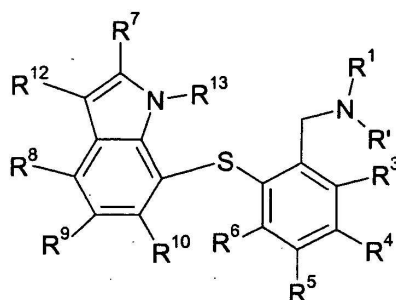
(XIV)

10

en la que R^1 , R^3 - R^{13} son como se definen en esta memoria y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, *tert*-butil-, alil- o bencil-carbamato); después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IE en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

15

Método 12 (para compuestos de fórmula IF con $R^2 =$ hidrógeno). Desprotección de un compuesto de fórmula XV:



(XV)

20

en la que R^1 , R^3 - R^{13} son como se definen en esta memoria y R' es un grupo protector tal como un carbamato (tal como metil-, etil-, *tert*-butil-, alil- o bencil-carbamato); después de lo cual se aísla el compuesto de fórmula IF en forma de la base libre o una sal tal como una de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

25

La alquilación de acuerdo con el método 1 se lleva a cabo de forma conveniente en un disolvente orgánico tal como un alcohol o cetona de punto de ebullición adecuado, preferentemente en presencia de una base orgánica o inorgánica (carbonato potásico, diisopropiltilamina o trietilamina) a temperatura de reflujo. Alternativamente, la alquilación se puede llevar a cabo a una temperatura fija, que es diferente del punto de ebullición, en uno de los disolventes

mencionados antes o en dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), preferentemente en presencia de una base. Los derivados de alquilación de fórmula II se pueden obtener a partir de los correspondientes alcoholes bencílicos, que a su vez se sintetizan a partir de los correspondientes ácidos benzoicos por métodos de reducción estándar, p. ej. usando hidruro de litio y aluminio. Los correspondientes ácidos benzoicos se pueden sintetizar por métodos análogos a los descritos p. ej. por Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocycl. Chem.*; 36, 1999, 643 - 652. Las aminas de fórmula III están disponibles en el comercio.

La reducción de acuerdo con el método 2 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de fórmula V se pueden preparar por acoplamiento de los correspondientes ácidos benzoicos (sintetizados por métodos análogos a los descritos, p. ej., por Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocycl. Chem.*; 36, 1999, 643 - 652 y Hamel, P.; Zajac, N.; Atkinson, J. G.; Girard, Y.; *J. Org. Chem.*; 59; 21; 1994; 6372-6377) con una amina de fórmula III, por métodos estándares, p. ej., por el cloruro de ácido carboxílico o ésteres activados, o usando ácidos carboxílicos combinados con un reactivos de acoplamiento tal como p. ej. diciclohexil-carbodiimida.

La reacción del método 3 se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un *N*-alquil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol de fórmula VI con un indol de fórmula V en presencia de un activador, tal como p. ej. un ácido de Lewis o p. ej. un oxidante tal como p. ej. *N*-clorosuccinimida. Los *N*-alquil-2,3-dihidro-benzo[d]isotiazoles de fórmula VI se pueden preparar por métodos descritos en la bibliografía, p. ej. Hoffmann, R. W.; Goldmann, S.; *Chem. Ber.* 111, 1978, 2716-2725 y Kanakarajan, K.; Meier, H.; *Angew. Chem.* 96, 1984, 220. Los indoles de fórmula V están disponibles en el comercio o se pueden preparar por métodos estándares como se describe en trabajos estándares como p. ej. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Métodos de química orgánica)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart and Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York.

La reducción de acuerdo con el método 4 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula VII se pueden preparar por acoplamiento de las correspondientes 2-mercapto-benzamidas (sintetizadas por reducción de las correspondientes 2,2'-ditiobenzamidas de forma análoga a la descrita p. ej. por Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R. S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 4-halógeno- o 4-pseudohalógeno-indol por métodos análogos a los descritos en la bibliografía, p. ej. Schopfer, U.; Schlapbach, A., *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, en el que "halógeno" es bromo o yodo o "pseudohalógeno" es p. ej. triflato o nonaflato. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula VII, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 5 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula VIII se pueden preparar por acoplamiento de las correspondientes 2-mercapto-benzamidas (sintetizadas por reducción de las correspondientes 2,2'-ditiobenzamidas de forma análoga a la descrita p. ej. por Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R. S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 5-halógeno- o 5-pseudohalógeno-indol por métodos análogos a los descritos en la bibliografía, p. ej. Schopfer, U.; Schlapbach, A., *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, en el que "halógeno" es bromo o yodo o "pseudohalógeno" es p. ej. triflato o nonaflato. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula VIII, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 6 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula IX se pueden preparar por acoplamiento de las correspondientes 2-mercapto-benzamidas (sintetizadas por reducción de las correspondientes 2,2'-ditiobenzamidas de forma análoga a la descrita p. ej. por Elworthy, Todd R.; Ford, Anthony. P. D. W.; Bantle, Gary W.; Morgans, David J.; Ozer, Rachel S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 6-halógeno- o 6-pseudohalógeno-indol por métodos análogos a los descritos en la bibliografía, p. ej. Schopfer, U.; Schlapbach, A., *Tetrahedron*; 57, 2001, 3069-3073, en el que "halógeno" es bromo o yodo o "pseudohalógeno" es p. ej. triflato o nonaflato. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula IX, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 7 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula X se pueden preparar por acoplamiento de las correspondientes 2-mercapto-benzamidas (sintetizadas por reducción de las correspondientes 2,2'-ditiobenzamidas de forma análoga a la descrita p. ej. por Elworthy, T. R.; Ford, A. P. D. W.; Bantle, G. W.; Morgans, D. J.; Ozer, R. S. ; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) con un 7-halógeno- o 7-pseudohalógeno-indol por métodos análogos a los descritos en la bibliografía, p. ej. Schopfer, U.; Schlapbach, A.,

Tetrahedron; 57, 2001, 3069-3073, en el que "halógeno" es bromo o yodo o "pseudohalógeno" es p. ej. triflato o nonaflato. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula X, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con procedimientos estándares de la bibliografía, con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La reducción de acuerdo con el método 8 se lleva a cabo por procedimientos estándares de la bibliografía, es decir, usando un agente de reducción tal como borano, alano o hidruro de litio y aluminio. Las amidas de la fórmula X se pueden preparar por transposición ácida (p. ej. tratamiento en una disolución de ácido trifluoroacético) de amidas de fórmula IV de forma análoga a los métodos descritos en la bibliografía (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocyclic Chem.* 36, 1999, 643-652; Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, J. G.; *J. Org. Chem.* 57, 1992; 2694-2699).

La desprotección de acuerdo con el método 9 se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares, conocidas para las personas expertas en la técnica, y detalladas en el manual *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W; Wuts, P. G. M. Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. La amina protegida se puede preparar de una forma similar a la descrita en la bibliografía por reacción del éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituido con 4-halógeno-indol o 4-pseudohalógeno-indol adecuadamente sustituido, en los que "halógeno" es bromo o yodo y "pseudohalógeno" es p. ej. triflato o nonaflato, de acuerdo con Schopfer, H.; Schlapbach, U.; *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XII, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo. El éster del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituido se puede preparar a partir del éster del ácido (2-bromo-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituido o del éster del ácido (2-yodobencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituido en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un trialquilsilano-tiol con posterior desililación con un donador de flúor tal como fluoruro de tetrabutilamonio (Winn, M.; et al. *J. Med Chem.* 2001, 44, 4393-4403).

La desprotección de acuerdo con el método 10 se puede llevar a cabo como se describe en el método 9. La amina protegida se puede preparar a partir de ésteres del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituidos y de 5-halógeno-indol o 5-pseudohalógeno-indol adecuadamente sustituido, donde "halógeno" es bromo o yodo y "pseudohalógeno" es, por ejemplo, triflato o nonaflato, tal y como se describió en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XIII, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía, con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La desprotección de acuerdo con el método 11 se puede llevar a cabo tal y como se describe en el método 9. La amina protegida se puede preparar a partir de ésteres del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituidos y de 6-halógeno-indol o 6-pseudohalógeno-indol adecuadamente sustituido, donde "halógeno" es bromo o yodo y "pseudohalógeno" es, por ejemplo, triflato o nonaflato, tal y como se describió en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XIV, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía, con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La desprotección de acuerdo con el método 12 se puede llevar a cabo como se describe en el método 9. La amina protegida se puede preparar a partir de ésteres del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico adecuadamente sustituidos y de 7-halógeno-indol o 7-pseudohalógeno-indol adecuadamente sustituido, donde "halógeno" es bromo o yodo y "pseudohalógeno" es, por ejemplo, triflato o nonaflato, tal y como se describió en el método 9. Cuando R¹³ = hidrógeno en la fórmula XV, entonces esta posición se protege antes de la reacción de acoplamiento y se desprotege después de la reacción de acoplamiento de acuerdo con los procedimientos estándares de la bibliografía con grupos de protección estándares, p. ej. un grupo 4-metil-fenil-sulfonilo o un grupo *tert*-butoxi-carbonilo.

La invención descrita en esta memoria se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Métodos generales

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente iónica de fotoionización (APPI) y sistema de CL Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Las condiciones de la CL (columna Symmetry C18 4,6 × 30 mm con un tamaño de partículas de 3,5 μm) eran elución con gradiente lineal con los eluyentes A (agua que contiene TFA al 0,05%) y B (acetonitrilo que contiene agua al 5% y TFA al 0,035%). Gradiente (tiempo[min]/%B): (0,00/10,0); (4,00/100,0); (4,10/10,0); (5,00/10,0) con 2 ml/min. La pureza se determinó por integración de la señal de UV (254 nm) y ELS (SEDERE SEDEX 55 con baño de enfriamiento Heto CBN 8-30). Los tiempos de retención, R_t, se expresan en minutos.

Los espectros de masas se obtuvieron por un método de barrido alternante para dar la información del peso molecular. El ion molecular, MH⁺, se obtuvo con un voltaje de orificio bajo (5 V) y la fragmentación con un voltaje de orificio alto (100 V).

5 La separación por CL preparativa-EM se llevó a cabo en el mismo instrumento. Las condiciones de la CL (columna Symmetry C18 18 de 10 × 50 mm) eran elución con gradiente lineal con los eluyentes A (agua que contiene TFA al 0,05%) y B (acetonitrilo que contiene agua al 5% y TFA al 0,035%): (tiempo[*min*]/%B): (0,00/20,0); (7,00/100,0); (7,10/20,0); (8,00/20,0) con 5,7 ml/min. La recolección de fracciones se llevó a cabo con detección de EM de flujo dividido.

10 Para la cromatografía en columna se usó gel de sílice de fórmula Kieselgel 60, malla 230-400 ASTM. Para la cromatografía de intercambio iónico se usó (SCX, 1 g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack nº de cat. 220776). Antes de su uso, las columnas de SCX se acondicionaron previamente con una disolución de ácido acético al 10% en metanol (3 ml).

15 Preparación de los productos intermedios

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

20 La *N,N,N',N'*-tetrametil-2,2'-ditiodibenzamida (Elworthy, Todd R.; Ford, Anthony. P. D. W.; Bantle, Gary W.; Morgans, David J.; Ozer, Rachel S.; et al. *J. Med. Chem.* 40, 1997, 2674-2687) (12,80 g, 35,5 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (200 ml) en Ar, y se le añadió con cuidado cloruro de sulfurilo (2,9 ml, 4,84 g, 35,9 mmol) con agitación en Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y la disolución resultante se añadió lentamente (gota a gota) a una disolución de indol (8,4 g, 71,7 mmol) enfriada con hielo (0°C) en DMF seca (180 ml) en Ar. La mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de Ar durante 2,5 horas y después se inactivó por adición de agua (180 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml). A la emulsión resultante se añadió acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml). La fase acuosa se extrajo más con acetato de etilo (2 × 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a vacío hasta un aceite naranja oscuro que cristalizó al reposar. El producto se purificó y aisló por recristalización (acetonitrilo) para dar 5,53 g (26%) de producto cristalino (p.f. 195,6-197,6°C). De las aguas madre se aislaron 4,45 g (21%) más de producto (p.f. 194,3-196,4°C).

35 Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar:
 2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 40 *N,N*-Dimetil-2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida
 2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(6-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
N,N-Dimetil-2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida
 45 2-(6-Hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
N,N-Dimetil-2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida
N,N-Dimetil-2-(7-nitro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida
 50 2-(4-Hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(4-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(6-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
 2-(6-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
N,N-Dimetil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida
 55 2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida
N,N-Dimetil-2-(6-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-benzamida

Ejemplo 2. 2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida

60 Se añadió carbonildiimidazol (11 mmol) a una disolución de ácido 2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)benzoico (Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N.; *J. Heterocycl. Chem.* 36, 1999, 643 - 652) (10 mmol) en THF seco (200 ml) y se calentó a reflujo durante 60 minutos en argón. Se añadió metilamina (1 M en THF; 40 ml) lentamente a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente.

65 Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar:

- 2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida
- 2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida
- 2-(2-Metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida
- 2-(4-Metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida
- 2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N*-metil-benzamida

Ejemplo 3. Éster de *tert*-butilo del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico

El éster de *tert*-butilo del ácido (2-yodo-bencil)-metil-carbámico (5,0 g, 14,4 mmol) en tolueno seco (30 ml) se puso en dos tubos de 20 ml Emrys Optimizer EXP. Se le añadió secuencialmente a cada tubo tris(dibencilidenacetona)dipaladio (66 mg, 0,072 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)-éter (78 mg, 0,14 mmol), triisopropilsilanotiol (1,44 g, 7,56 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (900 mg, 9,36 mmol). Los tubos se cerraron y se calentaron por microondas a 160°C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla, se eluyó el producto por un tapón de sílice con acetato de etilo-heptano (1:10) para dar 5,2 g (88%) del éster de *tert*-butilo del ácido metil-(2-triisopropilsilanilsulfanil-bencil)carbámico. Este producto se disolvió en THF (70 ml) y se enfrió a 0°C. Se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (4,21 g, 13,3 mmol) disuelto en THF (40 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. La mezcla bruta se vertió sobre un tapón de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo-heptano (1:2) para dar 3,2 g (100%) del éster de *tert*-butilo del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico contaminado con pequeñas cantidades de fluoruro de triisopropilsilano.

Ejemplo 4. Compuestos de la invención de fórmula I

*Síntesis de 1. [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina*

Se disolvió la 2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)-*N,N*-dimetil-benzamida (1 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml). A la mezcla se le añadieron 3 ml de borano 1 M en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se evaporó a vacío. La mezcla se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a vacío. El producto se cristalizó en forma de una sal de oxalato por disolución en acetona y adición de un equivalente de ácido oxálico.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar y los datos analíticos se muestran en la tabla 1

- 2. [2-(5-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 3. [2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 4. [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]dimetilamina
- 5. [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 6. [2-(5-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 7. Dimetil-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 8. [2-(7-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 9. [2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 12. Dimetil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 14. [2-(4-Ciano-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 15. Dimetil-[2-(1-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 16. Dimetil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 17. Dimetil-[2-(4-hidroxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 19. [2-(7-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
- 21. [2-(4-Metoxi-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina

Ejemplo 5. Compuestos de fórmula I

*Síntesis de 22. [2-(1*H*-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina*

El 2-metil-2,3-dihidro-benzoisotiazol (VI) (Hoffmann, R. W.; Goldman, S., *Chem. Ber.* 111, 1978, 2716-2725) (75 mg, 0,50 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió al indol (V) (140 mg, 0,60 mmol) en Ar. Se le añadió ácido tricloroacético (90 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 2 ml de NaOH (ac.) 1 N. La extracción con acetato de etilo (2 x 10 ml) y la purificación por cromatografía rápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo y después acetato de etilo/metanol/trietilamina) dieron 88 mg de [2-(1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina (67% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar y los datos analíticos se muestran en la tabla 1:

- 24. [2-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
- 25. Metil-[2-(4-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
- 26. [2-(4-Cloro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
- 27. Metil-[2-(2-metil-1*H*-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina

28. [2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 29. Metil-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 30. Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 5 31. [2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 32. [2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 34. [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 36. [2-(5-Metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 40. [2-(4,7-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 10 41. [2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 42. [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 43. [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 44. [2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 45. [5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 15 47. [5-Hidroxi-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 48. [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 49. [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 50. [2-(5-Yodo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 52. [2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 20 53. [2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 55. [5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 56. [5-Fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 57. [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
 58. [2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
 25 60. [5-Fluoro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 61. [2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
 62. 3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol
 64. [5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 65. [5-Fluoro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 30 67. [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
 69. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
 70. [2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
 71. [5-Fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 75. [5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 35 76. [5-Fluoro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 77. [5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 78. [5-Fluoro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 79. [5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 80. [5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 40 81. [5-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 82. [5-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 83. [5-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 84. [5-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 85. [5-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 45 86. [5-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 88. [5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 89. [2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 90. Metil-[5-metil-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 91. [2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 93. Metil-[5-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
 50 94. [2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 97. [2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 98. 3-(4-Metil-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-6-ol
 99. [5-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 55 101. [2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
 106. [4-Cloro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 107. [4-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 108. [4-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 109. [4-Cloro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 60 110. [4-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 112. [4-Cloro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 113. [4-Cloro-2-(7-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 114. [4-Cloro-2-(7-etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 115. [4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 116. [4-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 65 118. [4-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 119. [4-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

120. [4-Cloro-2-(5-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 122. [4-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 123. [4-Cloro-2-(7-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 124. [4-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 125. [4-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 126. [4-Cloro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 127. [4-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 129. [2-(5-Fluoro-4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
 130. [2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
 132. 3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-4-ol
 135. 6-Fluoro-3-(2-metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-5-ol
 136. [2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina

Ejemplo 6. Compuestos de fórmula I

Síntesis de 102. 5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol

Se añadieron 6 ml de H₂SO₄ concentrado a ácido 2,2'-ditiobenzoico (20 g, 65,3 mmol) en 150 ml de metanol. La mezcla de reacción se mantuvo con reflujo durante 3 días, se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó el metanol a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 17,8 g de 2,2'-ditiobenzato de dimetilo (53,2 mmol, 82%). Se añadieron 1,20 ml de cloruro de sulfurilo (15 mmol) a 5,00 g de 2,2'-ditiobenzato de dimetilo (15 mmol) en 40 ml de 1,2-dicloroetano seco en Ar a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y fue añadida a 4,10 g de fluoro-1H-indol (30,3 mmol) en 50 ml de THF seco en Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se paró añadiendo NaHCO₃ acuoso saturado. Se le añadió acetato de etilo, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. Se aislaron 8,30 g de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoato de metilo (27,5 mmol, 92%) después de la cromatografía rápida en gel de sílice. Se añadieron gota a gota 4,15 g de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-benzoato de metilo (13,8 mmol) en 50 ml de THF seco a 0,58 g de LiAlH₄ (15,4 mmol) en 20 ml de éter dietílico seco a 0°C. Se le añadieron 150 ml de THF seco y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 1 ml de agua y 1 ml de NaOH a 2 N. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se le añadieron 2,5 ml de agua y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla se filtró, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 3,00 g de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (11,0 mmol, 80%). Se añadieron 0,275 g de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,44 mmol) a 0,375 g de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-metanol (1,37 mmol) en 5 ml de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego fue añadida a 2,75 mmol de piperidina en 10 ml de THF seco y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El 5-fluoro-3-(2-piperidin-1-il-methyl-fenilsulfanil)-1H-indol se aisló mediante una cromatografía rápida.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar y los datos analíticos se muestran en la tabla 1:

103. 5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
 104. 5-Fluoro-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol

Ejemplo 7. Compuestos de fórmula I

Síntesis de 128. 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il-sulfanil)-bencilamina

Se añadieron 4,50 g de NaBH₄ (119 mmol) en porciones a 7,50 g de bromuro de alilo (62,0 mmol) y 8,35 g de 2,2'-ditiobenzamida (27,4 mmol, preparada a partir del ácido 2,2'-ditiobenzico a través del cloruro del ácido 2,2'-ditiobenzico) en 80 ml de metanol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadieron 50 ml de HCl 1 N y la agitación se continuó 1 hora. Se separó el metanol a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 10,0 g de 2-alilsulfanil-benzamida (51,7 mmol, 94%). Se añadieron 2,1 g de LiAlH₄ (55 mmol) a 6,0 g de 2-alilsulfanil-benzamida (31 mmol) en 50 ml de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 4 ml de agua y 3 ml de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se le añadieron 9 ml de agua y la agitación se continuó durante otra hora. La mezcla se filtró, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 5,05 g de 2-alilsulfanil-bencilamina (28,2 mmol, 91%). Se añadieron 2,05 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,37 mmol) a 1,40 g de 2-alilsulfanil-bencilamina (7,81 mmol) y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetil-4-amino-piridina en 20 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se le añadieron 10 ml de ácido cítrico al 20% y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar el éster de *tert*-butilo del ácido (2-alilsulfanil-bencil)-carbámico con rendimiento cuantitativo. Se añadieron 0,70 g de NaIO₄ (3,3 mmol) en 20 ml de agua a 0,75 g del éster de *tert*-butilo del ácido (2-alilsulfanil-bencil)-carbámico (2,7 mmol) en 20 ml de metanol y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el metanol se retiró a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se

5 lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en 5 ml de THF y se
 10 añadió a 0,50 g de fluoro-1*H*-indol (3,7 mmol) y 0,65 g de ácido tricloroacético (4,0 mmol) en 5 ml de THF y se agitó
 durante 16 horas a 50°C. Se le añadieron la disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y el acetato de etilo, se separaron
 las dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó
 por cromatografía rápida y se aislaron 0,157 g del éster de *tert*-butilo del ácido [2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-
 carbámico (0,42 mmol, 16%) después de retrocristalización en acetato de etilo/heptano. Se añadieron 8 ml de éter
 dietílico saturado con HCl a 0,157 g del éster de *tert*-butilo del ácido [2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-carbámico
 (0,42 mmol) en 8 ml de metanol y se agitó durante 16 horas. La reacción se neutralizó con NaOH 2 N y se extrajo con
 acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 0,112 g de
 2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina (98%).

Ejemplo 8. Compuestos de fórmula I

Síntesis de [2-(1*H*-indol-5-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

15 El éster de *tert*-butilo del ácido (2-mercapto-bencil)-metil-carbámico (1,85 g, 7,30 mmol) en tolueno seco (15 ml) se puso
 en un tubo de 20 ml Emrys Optimizer EXP. Se le añaden tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (334 mg, 0,37 mmol), bis(2-
 20 difenilfosfinofenil)-éter (197 mg, 0,37 mmol), *tert*-butil-5-bromo-indol-1-carboxilato (2,38 g, 8,03 mmol) y *tert*-butóxido de
 potasio (860 mg, 7,67 mmol). Se cierra el recipiente de reacción y se calienta por microondas a 160°C durante 15
 minutos. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en un tapón de sílice y se eluye el producto con acetato de etilo-
 heptano (1:4). Se aislan 0,67 g (20%) del éster de *tert*-butilo del ácido 5-{2-[(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-
 fenilsulfanil}-indol-1-carboxílico y se utiliza en la siguiente etapa sin más purificación. El éster de *tert*-butilo del ácido 5-
 25 {2-[(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenilsulfanil}-indol-1-carboxílico (0,67g, 1,43 mmol) en metanol (15 ml) y el éter
 dietílico saturado con ácido clorhídrico (15 ml) se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentran a vacío.
 Se añade agua/hielo al residuo y se le añade NaOH acuoso al 28% hasta pH 9. La fracción acuosa se extrajo con
 acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío. El
 producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:trietilamina (100:4) seguido de
 acetato de etilo:etanol:trietilamina (100:5:5). Durante la evaporación de los volátiles, se aislaron 40 mg (10%) de [2-(1*H*-
 30 indol-5-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar:

- [2-(1*H*-Indol-4-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
- [2-(1*H*-Indol-6-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
- [2-(1*H*-Indol-7-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina

35 Tabla 1. Masa molecular medida, tiempo de retención en HPLC medido (R_t, min) y pureza por UV y ELSD (%)

compuesto	R _t (min)	pureza por UV (%)	pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
1	1,79	97,9	100	283,2
2	1,75	80,6	96,5	307,9
3	1,83	98,0	97,1	300,8
4	1,91	95,4	98,2	317,1
5	1,83	98,8	99,3	301,1
6	2,04	99,4	99,1	317,1
7	2,00	97,9	97,4	297,2
8	1,91	96,8	98,3	313,1
9	1,79	98,9	100	313,2
12	1,87	95,2	99,1	297
14	1,56	95,2	100,0	308
15	1,88	98,3	100,0	297,1
16	1,81	99,2	100,0	297,1
17	1,49	75,0	91,5	299
19	1,96	90,5	95,6	316,8
21	1,75	87,3	96,9	313
22	1,79	98,5	97,5	269

ES 2 362 237 T3

compuesto	R _t (min)	pureza por UV (%)	pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
24	1,94	99,2	95,8	286,8
25	1,93	97,2	97,0	283,3
26	1,90	98,2	96,3	303
27	1,87	97,4	96,8	283,1
28	2,01	97,0	99,1	301,1
29	1,85	98,0	99,9	283
30	1,89	98,1	99,8	283
31	1,72	97,9	99,7	286,9
32	2,02	97,9	100	297,1
34	1,92	97,7	100	303,1
36	1,81	98,8	99,8	313,2
40	1,73	84,1	97,9	329,1
41	1,68	87,5	98,5	299,1
42	1,66	87,6	99,4	299
43	1,98	93,7	98,7	348,8
44	1,78	93,7	99,3	299,1
45	2,45	84,3	85,4	303,3
47	1,30	93,4	100	285,1
48	1,83	92,4	100	348,8
49	1,92	90,6	99,9	303
50	2,00	88,6	99,6	395,1
52	1,82	97,0	99,7	283,3
53	2,04	95,9	99,7	283,4
55	2,10	74,19	96,08	299,1
56	1,76	78,09	100,00	304,9
57	1,88	80,25	99,77	320,8
58	1,97	80,83	98,86	320,9
60	1,83	86,68	99,15	317,1
61	1,90	87,33	99,75	367,0
62	1,64	88,10	99,61	317,0
64	1,83	91,91	100,00	304,8
65	1,74	92,27	100,00	317,1
67	1,97	93,68	100,00	320,9
69	1,85	94,35	100,00	329,1
70	2,00	94,52	99,86	367,0
71	1,73	95,29	99,88	317,1
75	1,82	97,23	100,00	301,1
76	1,91	97,71	100,00	301,1
77	1,89	97,73	99,96	301,1
78	1,93	97,79	99,95	301,1

ES 2 362 237 T3

compuesto	R _t (min)	pureza por UV (%)	pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
79	1,96	98,85	99,95	301,0
80	1,88	99,01	99,86	319,0
81	1,94	86,65	99,91	320,9
82	1,85	72,56	100,00	332,8
83	2,03	94,94	99,91	317,1
84	2,05	92,54	99,90	317,1
85	1,85	86,79	99,70	332,9
86	1,95	82,70	99,69	333,0
88	1,99	88,12	100,00	335,0
89	1,95	99,44	100,00	315,1
90	1,97	98,16	100,00	297,2
91	2,12	95,13	99,74	311,3
93	1,78	92,78	98,90	297,0
94	1,79	92,77	100,00	313,1
97	1,84	87,54	100,00	301,0
99	1,51	86,97	100,00	318,9
101	2,04	81,67	94,01	317,0
102	2,00	82,20	80,30	341,1
103	1,86	90,90	82,40	342,9
104	1,95	90,40	78,70	327,1
106	1,96	87,25	98,90	317,0
107	2,03	90,96	99,55	316,8
108	2,04	91,97	99,87	316,8
109	2,02	83,80	98,60	317,1
110	1,96	90,04	99,61	320,9
112	1,89	88,36	99,15	320,9
113	1,98	90,52	99,39	320,9
114	2,18	87,86	99,70	331,0
115	1,97	87,81	99,17	347,0
116	1,88	89,22	99,38	333,0
118	1,96	82,34	98,84	332,7
119	1,87	90,44	99,82	333,0
120	2,08	89,98	99,57	337,2
122	2,00	84,01	98,48	337,2
123	2,11	80,98	99,08	337,1
124	1,91	91,92	99,81	303,1
125	2,08	84,95	98,14	316,7
126	2,25	70,89	87,20	317,1
127	2,01	83,89	98,73	335,1
128	1,74	88,20	98,40	273,0

compuesto	R _t (min)	pureza por UV (%)	pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
129	1,77	93,93	99,83	317,1
130	1,78	95,85	99,64	305,0
132	1,42	80,84	97,76	285,1
136	1,86	93,25	97,20	317,0

Ejemplo 9. Ensayo de fijación al transportador

Mediciones de absorción [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de rata.

5

Se homogeneizan cerebros completos de ratas Wistar macho (125-225 g), excluyendo el cerebelo, en sacarosa 0,32 M complementada con nialamid 1 mM con un homogeneizador de vidrio/teflón. El homogenato se centrifugó a 600 x g durante 10 min a 4 °C. El sedimento se desecha y se centrifuga el líquido sobrenadante a 20.000 x g durante 55 min. El sedimento final se homogeneiza (20 s) en este tampón de reacción (0,5 mg de tejido original/pocillo). Se añadieron los compuestos a ensayar (o tampón) y [³H]-5-HT 10 nM a placas de 96 pocillos y se agitaron un poco. Composición del tampón de reacción: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. Se oxigenó el tampón con 95% de O₂/5% de CO₂ durante 10 min a 37 °C y se ajusta el pH a 7,4. La incubación se inicia por adición de tejido a un volumen de reacción final de 0,2 ml. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37 °C, se filtraron las muestras directamente sobre filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (se empapó durante 1 hora en polietilenimina al 0,1%) a vacío y se lavó inmediatamente con 3 x 0,2 ml de tampón de reacción. La absorción no específica se determina usando citalopram (concentración final 10 μM). Se incluye citalopram como referencia en todos los experimentos como curva de dosis-respuesta.

20

Mediciones de reabsorción de [³H]noradrenalina en sinaptosomas corticales de rata

Se homogeneiza corteza cerebral recién obtenida de ratas Wistar macho (125-225 g) en sacarosa 0,4 M con un homogeneizador de vidrio/teflón. El homogenato se centrifugó a 600 x g durante 10 min a 4 °C. El sedimento se desecha y el líquido sobrenadante se centrifuga a 20.000 x g, durante 55 min. El sedimento final se homogeneiza (20 s) en este tampón de reacción (6 mg de tejido original/ml = 4 mg/pocillo). Se añaden los compuestos a ensayar (o tampón) y [³H]-noradrenalina 10 nM a placas de 96 pocillos profundos y se agitan un poco. Composición del tampón de reacción: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. Se oxigenó el tampón con 95% de O₂/5% de CO₂ durante 10 min a 37 °C y se ajusta el pH a 7,4. La incubación se inicia añadiendo tejido a un volumen de reacción final de 1 ml. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37 °C, se filtraron las muestras directamente sobre filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (se empaparon durante 1 hora en polietilenimina al 0,1%) a vacío y se lavó inmediatamente con 3 x 1 ml de tampón de reacción. La absorción no específica se determina usando talsupram (concentración final 10 μM). Se incluye duloxetina como referencia en todos los experimentos como curva de dosis-respuesta.

35

Los resultados de los experimentos mostraron que los compuestos de la invención analizados inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina con CI₅₀ inferior a 200 nM.

Mediciones de reabsorción de [³H]dopamina en sinaptosomas de rata

Preparación del tejido: Se sacrifican ratas Wistar macho (125-250 g) por decapitación y se disecciona rápidamente el cuerpo estriado y se pone en 40 volúmenes (p/v) de sacarosa 0,40 M enfriada con hielo. El tejido se homogeneiza suavemente (homogeneizador de vidrio-teflón) y la fracción P2 se obtiene por centrifugación (1000 g, 10 minutos y 40000 g, 20 minutos, 4°C) y se suspende en 560 volúmenes de tampón de fosfato de Krebs-Ringer modificado, pH 7,4.

45

Se mezclan 0,25 mg de tejido/pocillo (140 μl) (tejido original) con la suspensión a analizar. Después de 5 minutos de preincubación se añade ³H-dopamina 12,5 nM y la mezcla se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente.

50

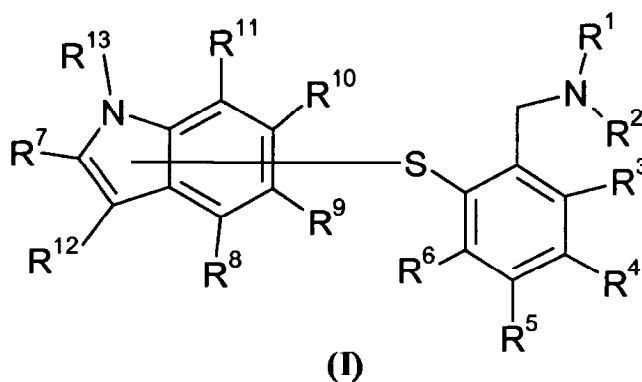
La incubación se termina filtrando las muestras a vacío a través de filtros GF/C Whatman con un lavado de 1 ml de tampón. Los filtros se secan y se añade el líquido de centelleo adecuado (Optiphase Supermix). Después de almacenar durante 2 horas en la oscuridad, se determina el contenido de radiactividad por recuento de centelleo en líquido. La reabsorción se obtiene restando la unión no específica y el transporte pasivo medidos en presencia de bztropina 100 μM. Para determinar la inhibición de la reabsorción se usan diez concentraciones de fármacos que cubren 6 decenas.

55

³H-DA = Hidrocloruro de 3,4-(ciclo-2,5,6-³H)dopamina de New England Nuclear, actividad específica 30-50 Ci/mmol. Hyttel, *Biochem. Pharmacol.* 1978, 27, 1063-1068; Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & bil. Psychiat.* 1982, 6, 277-295; Hyttel & Larsen, *Acta Pharmacol. Tox.* 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I:



5

en el que el átomo de azufre está unido al indol por cualquier carbono del anillo del indol y en el que

- R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} y [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}] o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
- R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , [cicloalqu(en)il C_{3-8}]-[alqu(en/in)ilo C_{1-6}], amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]amino, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})amino, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-carbonilo, aminocarbonilo, [alqu(en/in)il C_{1-6}]-aminocarbonilo, di-(alqu(en/in)il C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , [alqu(en/in)il C_{1-6}]-tio, halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo, halógeno-[alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfanilo y [alqu(en/in)il C_{1-6}]-sulfonilo;
- R^{13} se selecciona entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
- con la condición de que R^{10} sea diferente de halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} ;

20

en forma de la base libre o una de sus sales;

con la condición de que:

25

- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 2 del indol, entonces R^7 no existe;
- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 3 del indol, entonces R^{12} no existe;
- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 4 del indol, entonces R^8 no existe;
- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 5 del indol, entonces R^9 no existe;
- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 6 del indol, entonces R^{10} no existe; y
- cuando el átomo de azufre está unido por el átomo nº 7 del indol, entonces R^{11} no existe;

30

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene uno o ningún doble enlace, y opcionalmente el anillo además del nitrógeno comprende otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

35

3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R^3 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} .

40

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y alqu(en/in)ilo C_{1-6} .

45

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^7 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, alqu(en/in)iloxi C_{1-6} y halógeno-alqu(en/in)ilo C_{1-6} .

50

6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, siendo seleccionado dicho compuesto entre la siguiente lista de compuestos:

Compuesto nº	Nombre del compuesto
1	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
2	[2-(5-Ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
3	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
4	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
5	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
6	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
7	Dimetil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
8	[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
9	[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
12	Dimetil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
14	[2-(4-Ciano-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
15	Dimetil-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
16	Dimetil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
17	[2-(4-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
19	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
21	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-dimetil-amina
22	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
24	[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
25	Metil-[2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-amina
26	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
27	Metil-[2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
28	[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
29	Metil-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
30	Metil-[2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-amina
31	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
32	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
34	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
36	[2-(5-Metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
40	[2-(4,7-Dimetoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
41	[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
42	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
43	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
44	[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
45	[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
47	[2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
48	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
49	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
50	[2-(5-Yodo-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
52	[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina

Compuesto nº	Nombre del compuesto
53	Metil-[2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)-bencil]-amina
55	[5-Fluoro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
56	[5-Fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
57	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
58	[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
60	[5-Fluoro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
61	[2-(4-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
62	3-(4-Fluoro-2-metilaminometil-fenilsulfanil)-2-metil-1H-indol-4-ol;
64	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
65	[5-Fluoro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
67	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
69	[5-Fluoro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina;
70	[2-(5-Bromo-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-bencil]-metil-amina
71	[5-Fluoro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
75	[5-Fluoro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
76	[5-Fluoro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
77	[5-Fluoro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
78	[5-Fluoro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
79	[5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
80	[5-Fluoro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
81	[5-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
82	[5-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
83	[5-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
84	[5-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
85	[5-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
86	[5-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
88	[5-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
89	[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
90	Metil-[5-metil-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
91	[2-(7-Etil-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
93	Metil-[5-metil-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
94	[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
97	[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
99	[5-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
101	[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
102	5-Fluoro-3-(2-piperidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
103	5-Fluoro-3-(2-morfolin-4-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
104	5-Fluoro-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenilsulfanil)-1H-indol
106	[4-Cloro-2-(2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
107	[4-Cloro-2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

Compuesto nº	Nombre del compuesto
108	[4-Cloro-2-(7-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
109	[4-Cloro-2-(4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
110	[4-Cloro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencil]-metil-amina
112	[4-Cloro-2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
113	[4-Cloro-2-(7-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
114	[4-Cloro-2-(7-etil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
115	[4-Cloro-2-(5-metoxi-4-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
116	[4-Cloro-2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
118	[4-Cloro-2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
119	[4-Cloro-2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
120	[4-Cloro-2-(5-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
122	[4-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
123	[4-Cloro-2-(7-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
124	[4-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
125	[4-Cloro-2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
126	[4-Cloro-2-(3-metil-1H-indol-2-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
127	[4-Cloro-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
128	2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-bencilamina
129	[2-(5-Fluoro-4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
130	[2-(4,5-Difluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
132	3-(2-Metilaminometil-fenilsulfanil)-1H-indol-4-ol
136	[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-metil-bencil]-metil-amina
137	[2-(1H-Indol-5-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
138	[2-(1H-Indol-4-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
139	[2-(1H-Indol-6-ilsulfanil)bencil]-metil-amina
140	[2-(1H-Indol-7-ilsulfanil)bencil]-metil-amina

como la base libre o una de sus sales.

- 5 **7.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 8.** Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor combinado de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina.
- 10 **9.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno afectivo.
- 10.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho trastorno afectivo es un trastorno de depresión.
- 15 **11.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho trastorno depresivo es un trastorno depresivo mayor, depresión puerperal, distimia o depresión asociada a trastorno bipolar, alzhéimer, psicosis o párkinson.
- 12.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho trastorno afectivo es un trastorno de ansiedad.
- 20 **13.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho trastorno de ansiedad es trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social o agorafobia.

- 5
14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno de dolor.
 15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho trastorno de dolor es síndrome de fibromialgia, dolor generalizado, dolor de espalda, dolor de hombro, cefalea, así como dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias.
 16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad o incontinencia urinaria por estrés.