

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 416**

51 Int. Cl.:
C07D 209/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06819599 .9**
96 Fecha de presentación: **20.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1957454**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 3-AMINO-1-ARILPROPIL-INDOLES.**

30 Prioridad:
30.11.2005 US 741516 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.11.2011

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CONNOLLY, Terrence Joseph; FARRELL, Robert P.;
HUMPHREYS, Eric R.; LYNCH, Stephen M. y
SARMA, Keshab**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 368 416 T3

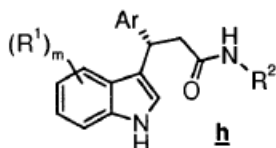
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para la síntesis de 3-amino-1-arilpropil-indoles

- 5 La presente invención, proporciona un procedimiento para preparar compuestos de heteroarilo, utilizables como inhibidores de recaptación de monoaminas, e intermediarios de éstos, comprendiendo, el citado procedimiento, las etapas de:
la hidrogenación de un compuesto de indol-propionamida de la fórmula h

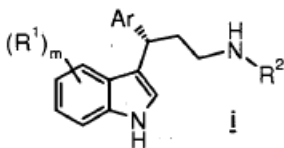
10



15

- 20 en donde,
m, es de 0 a 4;
Ar, es arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo, opcionalmente sustituido;
cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, -S(O)_rR^a; ó -C(=O)NR^bR^c, en donde, r, es un
25 número entero de 0 a 2, y cada R^a, R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo; y
R², es alquilo;
con Vitride, para formar un compuesto de aminopropilindol de la fórmula i

30



35

en donde, m, Ar, R¹ y R², son tal y como se han definido anteriormente, arriba.

- 40 La deficiencia en monoaminas, se ha venido asociando, desde hace mucho tiempo, a los trastornos depresivos, ansiolíticos y otros trastornos (véase, por ejemplo: Charney et al., J. Clin. Psychiatry (1998) 59, 1-14; Delgado et al., J. Clin. Psychiatry (2000) 67, 7-11; Resser et al., *Depress. Anxiety* (2000) 12 (Suppl1) 2-19; y también, Hirschfeld et al., J. Clin. Psychiatry (2000) 61, 4-6. De una forma particular, la serotonina (5-hidroxitriptamina) y la norepinefrina, están reconocidos como neurotransmisores moduladores clave, los cuales juegan un importante rol interpretativo en
45 la regulación del humor. Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs), tales como la fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopran y escitalopran, han proporcionado tratamientos para los trastornos depresivos (Masand et al., *Harv. Rev. Psychiatry* (1999) 7, 69-84). Los inhibidores de recaptación de noradrenalina ó norepinefrina, tales como la reboxetina, la atomoxetina, la
desipramina y la nortriptilina, han proporcionado tratamientos efectivos para el déficit de atención e hiperactividad
50 (Scates et al., *Ann. Pharmacother.* (2000) 34, 1302-1312; Tatsumi et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 340, 249-258).

- La mejora de la neurotransmisión de la serotonina y de la norepinefrina, se reconoce como siendo sinérgica, en la farmacoterapia de los trastornos o desórdenes depresivos y ansiolíticos, en comparación con la mejora de únicamente la serotonina o la norepinefrina solas (Thase et al., *Br. J. Psychiatry* (2001) 178, 234, 241; Tran et al., *J. Clin. Psychopharmacology* (2003) 23, 78-86). Los inhibidores de recaptación dual de ambas, la serotonina y la norepinefrina, tales como la duloxetina, el milnacipran y la venlafaxina, se encuentran, actualmente, en vías de desarrollo, para el tratamiento de los trastornos (desórdenes) depresivos y ansiolíticos (Mallinckrodt et al., *J. Clin. Psychiatry* (2003) 5(1) 19-28; Bymaster et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12(4) 531-543). Los inhibidores de recaptación dual de serotonina y norepinefrina, ofrecen, asimismo, tratamientos potenciales para la esquizofrenia y
60 otras psicosis o discinesias, adición a las drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, comportamiento obsesivo-compulsivo, trastornos del déficit de atención, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos del comer, tales como la obesidad, la anorexia, la bulimia y los atracones o comilonas, el estrés, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes no insulina-dependiente, los trastornos convulsivos tales como la epilepsia, y el tratamiento de trastornos o condiciones asociados con el daño neurológico resultante de la apoplejía, trauma celular,
65 isquemia cerebral, lesiones y hemorragia cerebral. Los inhibidores de recaptación dual de serotonina y norepinefrina,

ofrecen, también, tratamientos potenciales para trastornos y estados de enfermedades del tracto urinario y para el dolor y la inflamación.

5 Existe por lo tanto, correspondientemente en concordancia, una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de compuestos que sean efectivos como inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación de norepinefrina, y / o inhibidores de recaptación dual de serotonina y norepinefrina, así como, también, de procedimientos para la fabricación y para la utilización de tales tipos de compuestos, en el tratamiento de trastornos depresivos, ansiolíticos, genitourinarios y otros trastornos. Existe una necesidad correspondientemente en concordancia, en cuanto a poder disponer de procedimientos para fabricar tales tipos de compuestos.

10 A menos de que se exponga de otro modo, los términos utilizados en esta solicitud de patente, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas abajo. Deberá tomarse debida nota, en cuanto a lo consistente en el hecho de que, tal y como se utilizan en la presente especificación, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “el” (o la), incluyen, también, a los referentes plurales, a menos de que, en el contexto, se disponga, de una forma clara, de una forma distinta.

15 “Agonista”, se refiere a un compuesto que mejora la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

20 “Alquilo”, se refiere a una porción hidrocarburo, lineal o ramificada, consistente únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono.

25 “Alquilo inferior”, se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, a saber, alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec.-butilo, tert.-butilo, pentilo, n-hexilo, dodecilo, y por el estilo. “Alquilo ramificado”, significa isopropilo, isobutilo, tert.-butilo.

30 “Alquilenilo”, significa un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal, de uno a seis átomos de carbono, o un radical hidrocarburo divalente, saturado, ramificado, de tres a seis átomos de carbono, como por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y por el estilo.

“Alcoxi”, significa una porción de la fórmula R, en donde, R, es una porción alquilo, tal y como se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de porciones alcoxi, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a metoxi, etoxi, isopropoxi, tert.-butoxi y por el estilo.

35 “Alcoxialquilo”, significa una porción de la fórmula -R'-R”, en donde, R', es alcoxi, de la forma que se ha definido aquí. Los grupos de alcoxialquilo, ejemplares, incluyen, a título de ejemplo, a los 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metil-2-metoxietilo, 1-(metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

40 “Alquilcarbonilo”, significa una porción de la fórmula -R'-R”, en donde, R', es oxo y R”, es alquilo, de la forma que se ha definido aquí.

“Alquilsulfonilo”, significa una porción de la fórmula -R'-R”, en donde, R', es -SO₂- y R”, es alquilo, de la forma que se ha definido aquí.

45 “Alquilsulfonilalquilo”, significa una porción de la fórmula R^a-SO₂-R^b, en donde, R^a, es alquilo, y R^b, es alquilenilo, de la forma que se ha definido aquí. Los grupos alquilsulfonilo ejemplares, incluyen, a título de ejemplo, los 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo, y por el estilo.

50 “Alquilsulfoniloxi”, significa una porción de la fórmula R^a-SO₂-O-, en donde, R^a, es alquilo, de la forma que se ha definido aquí.

“Antagonista”, se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otros compuestos o sitio receptor.

55 “Ariilo”, significa una porción de hidrocarburo aromático, cíclica, monovalente, consistente en un anillo aromático mono-, bi-, o tricíclico. El grupo ariilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido, de la forma que se ha definido aquí. Los ejemplos de porciones ariilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y por el estilo, incluyendo a derivados de éstos, parcialmente hidrogenados.

“Ariiloxi”, significa una porción de la fórmula -OR-, en donde, R, es una porción ariilo, de la forma que se ha definido.

“Aralquilo” y “aralquilo”, los cuales pueden utilizarse de una forma intercambiable, significan un radical $-R^aR^b$, en donde, R^a , es un grupo alquileo, y R^b , es un grupo arilo, de la forma que se ha definido aquí; así, por ejemplo, fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo, -(3-clorofenil)-2-metilfenilo, y por el estilo, son ejemplos de arilaquilo.

5 “aralcoxi”, significa una porción de la fórmula $-OR$, en donde, R , es una porción de aralquilo, de la forma que se ha definido aquí.

“Cianoalquilo”, significa una porción de la fórmula $-R-R'$, en donde, R' , es alquileo, de la forma que se ha definido aquí, y R , es ciano o nitrilo.

10 “Cicloalquilo”, significa una porción carbocíclica saturada, monovalente, consistente en anillos mono- ó bicíclicos. Cicloalquilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde, cada sustituyente es, de una forma independiente, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique específicamente de otro modo. los ejemplos de porciones cicloalquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y por el estilo, incluyendo a los derivados parcialmente insaturados de éstos.

15 “Cicloalquiloxi” y “cicloalquilo”, los cuales pueden utilizarse de una forma independiente, significan un grupo de la fórmula $-OR$, en donde, R , es cicloalquilo, de la forma que se ha definido aquí. Las ejemplificaciones de cicloalquiloxi, incluyen a los ciclopropiloxi, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y por el estilo.

20 “Cicloalquilalquilo”, significa una porción de la fórmula $-R'-R''$ en donde, R'' , es alquileo, y R' , es cicloalquilo, de la forma que se ha definido aquí.

25 “Cicloalquilalquiloxi” y “cicloalquilalcoxi”, términos éstos los cuales pueden utilizarse de una forma intercambiable, significan un grupo de la fórmula $-OR$, en donde, R , es cicloalquilalquilo, de la forma que se ha definido aquí. Las ejemplificaciones de cicloalquilalcoxi, incluyen a los ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y por el estilo.

30 “Heteroalquilo”, significa un radical alquilo, de la forma que se ha definido aquí, incluyendo a un alquilo C_4-C_7 , ramificado, en donde, uno, dos o tres hidrógenos, han sido reemplazados con un sustituyente, independientemente seleccionado de entre el grupo consistente en OR^a , $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (en donde, n , es un número entero de 0 a 2), entendiéndose el hecho de que, el punto de unión del radical heteroarilo, es a través de un átomo de carbono, en donde, R^a , es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, ó cicloalquilalquilo; R^b y R^c son, de una forma independiente la una con respecto a la otra, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo ó cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d , es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo ó cicloalquilalquilo, y cuando n es 1, ó 2, R^d , es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, o dialquilamino. Los ejemplos representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo, y por el estilo.

35 “Heteroarilo” significa un radical monocíclico o bicíclico, de 5 a 12 átomos, seleccionados de entre N, O ó S, siendo C, el resto de átomos en el anillo, entendiéndose el hecho de que, el punto de unión del radical heteroarilo, será en un anillo aromático. El anillo puede encontrarse opcionalmente sustituido, de la forma que se ha definido aquí. Los ejemplos de porciones heteroarilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a los imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, y por el estilo, parcialmente sustituidos, incluyendo a los derivados hidrogenados de éstos.

45 “Heteroalquilalquilo” y “heteroaralquilo”, términos éstos, los cuales pueden utilizarse de una forma intercambiable, significan un radical $-R^aR^b$, en donde, R^a , es un grupo alquileo y R^b , es un grupo heteroarilo, de la forma que se define aquí.

Los términos “halo” y “halógeno”, los cuales pueden utilizarse de una forma intercambiable, se refieren al sustituyente fluoro, cloro, bromo ó yodo.

60 “haloalquilo”, significa alquilo, de la forma que se ha definido aquí, en la cual, uno o más átomos de hidrógeno, ha sido reemplazado con halógeno, igual o diferente. Las ejemplificaciones de haloalquilos, incluyen, a los $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (como por ejemplo, $-CF_3$), y por el estilo.

“Haloalcoxi”, significa una porción de la fórmula –OR, en donde, R, es una porción haloalquilo, de la forma que se ha definido anteriormente, arriba. Los ejemplos de porciones haloalquilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, al trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y por el estilo.

5 “Hidroalquilo”, se refiere a un sujeto de heteroalquilo, y se refiere, de una forma particular, a una porción alquilo, de la forma que se ha definido aquí, la cual se encuentra sustituida con o uno o más grupos hidroxilo, de una forma preferible, con uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que, el mismo átomo de carbono, no porte más un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpro-pilo, 2-hidroxibutilo, 3-
10 hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxil-butilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

“Heterocicloamino”, significa un anillo saturado, en donde, por lo menos un átomo del anillo, es N, NH, N-alquilo y, los átomos restantes del anillo, forman un grupo alquilenos.

15 “Heterociclilo”, significa una porción saturada, monovalente, consistente en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo, puede encontrarse opcionalmente sustituido de la forma que se ha definido aquí. Los ejemplos de porciones heterociclilo, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a los piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfo-linilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y por el estilo, opcionalmente sustituidos.

25 “Opcionalmente sustituido(s)”, cuando se utiliza de una forma asociada con “arilo”, fenilo”, “heteroarilo” (incluyendo a indolilo, tal como indol-1-ilo, indol-2-ilo, e indol-3-ilo, 2,3-dihidroindolilo tal como 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, indazolilo tal como indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo, benzimidazolilo tal como benzimidazol-1-ilo y benzimidazol-2-ilo, benzofuranilo tal como benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, benzotiofenilo, tal como benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) ó “heterociclilo”, significa un arilo, fenilo, heteroarilo ó heterociclilo, el cual se encuentra opcionalmente sustituido, de una forma independiente, con uno a cuatro sustituyentes, de una forma preferible, seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, acilamino, mono-
30 alquilamino, di-alquilamino, hidroalquilo, alcoxialquilo, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfonilo, opcionalmente sustituidos con pirazolilo, opcionalmente sustituidos con piridinilo, morfolinocarbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; ó $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; en donde, q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f , R^g , y R^h , de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó alquilo, y cada una de la R^i , es, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxilo, ó alcoxi.

45 “Grupo saliente”, tiene el significado convencionalmente asociado con éste, en la química orgánica sintética, a saber, un átomo o grupo desplazable, bajo unas condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a halógeno, alcano- ó arilsulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, e isopropilo, acilo, opcionalmente sustituidos, y por el estilo.

50 “Modulador”, significa una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a agonistas, antagonistas, y por el estilo, de la forma que se han definido aquí.

“Opcional”, u “Opcionalmente”, significa que, el ente o circunstancia que se describe subsiguientemente, puede acontecer, o no, y que, la descripción, incluye a casos en donde, el ente o circunstancia acontece, y a casos en donde, éstos, no acontecen.

55 “Disolvente aprótico polar”, significa un disolvente compuesto de una molécula que tienen grupos polares en éste, pero sin protones móviles. Las ejemplificaciones de disolventes apróticos polares, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la dimetilformamida, acetónitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etilo, tetrahydropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, etilenglicol dimetiléter, cloruro de metileno, cloroformo, y por el estilo.

60 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte”, significa que, el disolvente, es inerte, bajo las condiciones de reacción que se describen conjuntamente con éste, incluyendo, por ejemplo, al benceno, tolueno, acetónitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno ó diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etilo, acetona, metilacetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxano, piridina, y por el estilo. A menos que especifique de una forma contraria, los disolventes utilizados en la reacción de la presente invención, son disolventes inertes.

“Enfermedad” o “estado de enfermedad”, significa cualquier enfermedad, condición, desorden o trastorno, o indicación.

“Disolvente orgánico inerte”, o “disolvente inerte”, significa que, el disolvente, es inerte, bajo las condiciones de reacción que se describen conjuntamente con éste, incluyendo, por ejemplo, al benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno ó diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxano, piridina, y por el estilo. A menos que especifique de una forma contraria, los disolventes utilizados en la reacción de la presente invención, son disolventes inertes.

“Sal farmacéuticamente aceptable, significa aquello que es de utilidad en la preparación de una composición farmacéutica, que es de una forma general seguro, no tóxico, y que no es deseable, ni desde el punto de vista biológico ni desde cualquier otro punto de vista, y que incluye a aquello que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico.

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto, significa sales que son farmacéuticamente aceptables, de la forma que se definen aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Tales tipos de ácidos, incluyen a:

sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, y por el estilo; o formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzóico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etanosulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftóico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maléico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, y por el estilo; ó

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor, se reemplaza, bien ya sea mediante un ión metálico, como por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables, incluyen a la dietanolamina, etanolamina, n-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y por el estilo. Las bases inorgánicas aceptables, incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas, son las sales formadas a partir del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

Debería entenderse el hecho de que, todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen a las formas de adición de disolventes (solvatos), o las formas (poliformas) cristalinas, de la forma que se definen aquí, de la misma sal de adición de ácidos.

Los términos “pro-fármaco” y “fármaco”, los cuales se pueden usar aquí, de una forma intercambiable, se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco progenitor activo, en concordancia con la fórmula I, *in vivo*, cuando el citado pro-fármaco se administra a un sujeto mamífero. Los pro-fármacos de un compuesto de la fórmula I, se preparan procediendo a modificar uno o más grupos funcionales, presentes en el compuesto I, de tal forma que, la modificación o las modificaciones se escinden *in vivo*, con objeto de liberar el compuesto progenitor. Los pro-fármacos, incluyen a compuestos de la fórmula I, en donde, un grupo hidroxilo, amino ó sulfhidrilo, en un compuesto de la fórmula I, se encuentra unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo*, para regenerar, respectivamente, el grupo hidroxilo, amino, ó sulfhidrilo, libre. Los ejemplos de pro-fármacos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ésteres (como por ejemplo, derivados de acetato, formiato, y benzoato), carbamatos (como por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, en compuestos de la fórmula I, derivados de N-acilo (como por ejemplo, N-acetilo), N-bases de Manich, bases de Schiff, y anaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales, y ésteres enólicos de cetonas y grupos funcionales de aldehídos, en compuestos de la fórmula I, y por el estilo, véase Bundegaard, H. "Design of Prodrugs", -(Diseño de pro-fármacos)-, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), y semejantes.

“Grupo protector” o “grupo de protección”, significa el grupo, el cual bloquea, de una forma selectiva, un sitio reactivo, en un compuesto multifuncional, de tal forma que puede llevarse a cabo una reacción química, de una forma selectiva, en otro sitio reactivo no protegido, en el significado convencionalmente asociado con éste, en la química sintética. Algunos procedimientos de la invención, se apoyan en los grupos protectores, para bloquear los átomos reactivos de nitrógeno y / u oxígeno, presentes en los reactivos. Así, por ejemplo, los términos “grupo amino-protector” y “grupo nitrógeno-protector”, se utilizan aquí, de una forma intercambiable, y se refieren a aquellos grupos orgánicos que pretenden proteger el átomo de nitrógeno, contra las reacciones no deseables, durante los procedimientos sintéticos. Las ejemplificaciones de grupos nitrógeno-protectores, incluyen, pero no de una forma

limitativa en cuanto a éstos, a los grupos trifluoroacetilo, acetamido, bencil (Bn), benciloxicarboilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert.-butoxicarbonilo (BOC), y por el estilo. Las personas expertas en el arte especializado de la técnica, sabrán como elegir un grupo para la fácil retirada y para la capacidad de resistir las siguientes reacciones.

5 “Solución”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, pretende dar a entender que abarca a líquidos, en donde, un reactivo o reactante, se encuentra presente en un disolvente, en forma disuelta (como un soluto), o se encuentra presenta en forma de partículas, no disueltas, o ambas cosas. Así, de este modo, se contempla una “solución”, en donde, el soluto, puede encontrarse no enteramente disuelto en ella, y puede encontrarse presente soluto sólido, en forma de dispersión o suspensión (lechada). Correspondientemente en concordancia, una “solución” de un reactivo o reactante particular, pretenderá dar a entender que abarca a suspensiones y dispersiones, así como a soluciones, de tales tipos de reactivos o reactantes. “Solución” y “suspensión”, pueden utilizarse, aquí, de una forma intercambiable.

15 “Solvatos”, significa formas de adición de disolventes, las cuales contienen, bien ya sea cantidades estequiométricas, o bien ya sea cantidades no estequiométricas de disolventes. Algunos compuestos, tienen una tendencia a atrapar un factor de relación molar fijado, de moléculas de disolvente, en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado, es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos, se forman mediante la combinación de uno o más moléculas de agua, con una o más de las sustancias, en las cuales, el agua, retiene su estado molecular, como H₂O, siendo apta, la citada combinación, para formar uno o más hidratos.

25 “Sujeto”, significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos, significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los humanos; primates no humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como las vacas, los caballos, las ovejas, las cabras, y los cerdos; animales domésticos, tales como los conejos, los perros y los gatos; animales de laboratorio, incluyendo a los roedores, tales como las ratas, los ratones, y los conejillos de india; y por el estilo. Los ejemplos de animales no mamíferos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los pájaros y por el estilo. El término “sujeto”, no denota ninguna edad o sexo particular.

30 “Estados de enfermedad”, asociados con la transmisión de serotonina y norepinefrina, incluyen a los trastornos o desórdenes depresivos y ansiolíticos, así como a las esquizofrenia y a otras psicosis, disquinesias, adición a las drogas, trastornos o desórdenes cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos o desórdenes del déficit de atención, tales como el ADHD (déficit de atención con hiperactividad), el comportamiento obsesivo-convulsivo, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos del comer, tales como la obesidad, la anorexia, la bulimia y los atracones o comilonas, el estrés, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes no insulina-dependiente, los trastornos convulsivos tales como la epilepsia, y el tratamiento de trastornos o condiciones asociados con el daño neurológico resultante de la apoplejía, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesiones y hemorragia cerebral, y estados o trastornos del tracto urinario.

40 “Depresión”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a una depresión mayor, una depresión a largo plazo (de larga duración), distimia, estados mentales del humor depresivo, caracterizado por sensación o sentimiento de tristeza, desesperación, desaliento, añoranza, melancolía, sensación de una baja autoestima, sentimiento de auto-culpabilidad de auto-reproche, abandono del contacto interpersonal, y síntomas somáticos, tales como los disturbios del comer y del sueño.

50 “Ansiedad”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a estados asociados con las respuestas psicofisiológicas a la anticipación de un daño o perjuicio irreal, imaginario o exagerado, y concomitantes físicos, tales como un ritmo cardíaco incrementado, un ritmo alterado de la respiración, sudoración, temblor, debilidad y fatiga, sensación de peligro inminente, impotencia, aprensión y tensión.

55 “Trastornos del tracto urinario” u “orinopatía”, frase y término éstos que se utilizan de una forma intercambiable con la frase “síntomas del tracto urinario”, significa los cambios de patología, en el tracto urinario. Los ejemplos del los trastornos del tracto urinario, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la incontinencia por estrés, la incontinencia por urgencia, hipertrofia prostática benigna (BHP), prostatitis, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga, y por el estilo.

60 “Estados de enfermedad asociados con el tracto urinario”, o “estados de enfermedad del tracto urinario”, o “uropatía”, expresiones éstas que se utilizan de una forma intercambiable con “síntomas del tracto urinario”, significa los cambios patológicos en el tracto urinario, o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria, o su intervención, provocando trastornos del almacenaje o vaciado urinario. Los síntomas del tracto urinario, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del músculo detrusor), obstrucción del flujo de salida (de la orina), insuficiencia del flujo de salida, e hipersensibilidad pélvica.

65 “Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del músculo detrusor”, incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los cambios sintomáticamente manifestados, tales como la urgencia, la frecuencia, la capacidad alterada de

la vejiga, la incontinencia, el umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfinteriana, hiperreflexia del músculo detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor, y por el estilo.

5 “Obstrucción del flujo de salida”, incluye, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, la hipertrofia prostática benigna (BHP), la enfermedad de la estrictura uretral, tumores, reducidos caudales de flujo, dificultad en el inicio la micción, urgencia, dolor suprapúbico y por el estilo.

10 “Insuficiencia del flujo de salida”, incluye, pero de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia mezclada, incontinencia por estrés, y por el estilo.

10 “Hipersensibilidad pélvica”, incluye, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al dolor pélvico, cistitis (celular) intersticial, prostadodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, vejiga hiperactiva, y por el estilo.

15 “Dolor”, significa la sensación, más o menos localizada, de de incomodidad o malestar, o agotamiento, resultante de la estimulación de los terminales nerviosos especializados. Existen varios tipos de dolor, incluyendo, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los dolores relámpago dolores fantasma, dolor fugaz, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía, y por el estilo (Dorland’s Illustrated Medical Dictionary, 28ª Edición, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA). El objetivo del tratamiento del dolor,, es el de reducir el grado de gravedad del dolor percibido por parte de un sujeto en tratamiento.

20 “Dolor neuropático”, significa un dolor resultante de los disturbios funcionales y / o de los cambios patológicos, así como las lesiones no inflamatorias, en el sistema nervioso periférico. Los ejemplos de dolor neuropático, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor de entrapamiento, y por el estilo.

25 “Cantidad terapéuticamente efectiva”, significa una cantidad de un compuesto, la cual, cuando ésta se administra a un sujeto, para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento, para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva”, variará, en dependencia del compuesto, el estado de enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y la forma de administración, el enjuiciamiento del médico que lo atiende o veterinario practicante, y de otros factores.

35 El término “aquéllos que se han definido anteriormente, arriba”, y “aquéllos que se definen aquí”, cuando se refieren a una variable, incorporan, por referencia, la amplia definición de la variable, así como las definiciones preferidas, más preferidas, y mayormente preferidas, si es que las hay.

“ Tratar” una enfermedad o “tratamiento” de un estado de enfermedad, incluye:

40 (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos del estado de enfermedad, en un sujeto que se encuentre expuesto o que esté predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimente o exhiba los síntomas del estado de enfermedad.

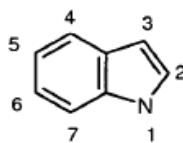
(ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

45 (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

50 Los términos “tratar”, “contactar” y “reaccionar”, cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar uno o más reactivos, bajo unas condiciones apropiadas , para producir el producto indicado y / o deseado. Se apreciará el hecho de que, la reacción que produce el producto indicado y / o deseado, puede no resultar, necesariamente, directamente de las combinaciones de dos reactivos, los cuales se añadieron inicialmente, es decir, pueden haber uno o más intermediarios, los cuales se producen en la mezcla la cual conduce, finalmente, a la formación del producto indicado y / o deseado.

55 Nomenclatura y estructuras

60 De una forma general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud, se base en sistema AUTONOM® v. 4,0, un sistema computerizado del Beilstein Institute, para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas mostradas aquí, se prepararon utilizando el sistema ISIS®, versión 2,2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno ó nitrógeno, en las estructuras indicadas aquí, indica la presencia de un átomo de hidrógeno. A efectos de conveniencia, la numeración de las posiciones del indol representativo y de los compuestos relacionados, descritos aquí, en este documento, se muestran mediante la fórmula:



(fórmula 3, pág. 13)

5 Cuando se encuentre presente un átomo de carbono, en una estructura química, se pretende que, todos los estereoisómeros asociados con el carbono quiral, se encuentren abarcados por la estructura. Todas las patentes y publicaciones definidas aquí, en este documento, se incorporan aquí, a título de referencia, en su integridad.

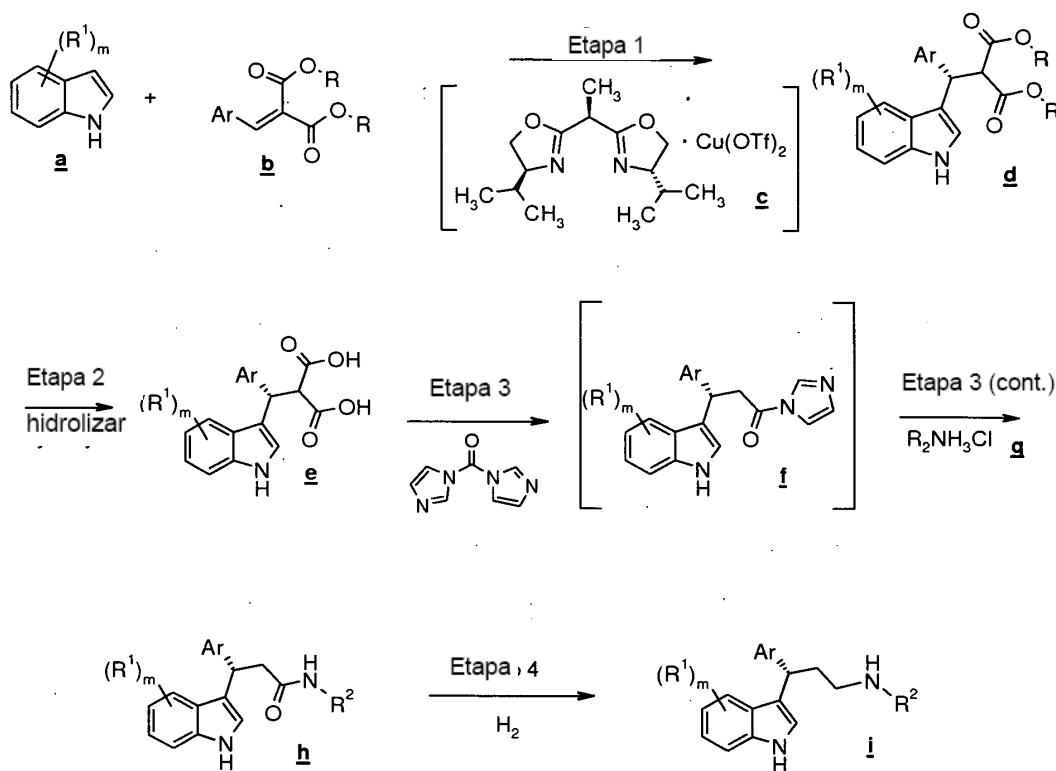
Los procedimientos de la invención, se entenderán de una forma más completa, haciendo referencia al Esquema A, el cual se facilita abajo, a continuación, en donde:

10 m, es de 0 a r;

Ar, es arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

cada R, es cualquier alquilo C₁₋₄; y

15 cada R¹ es, de una forma independiente, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxialquilo, heteroalquilo, alcoxi, benciloxi, cicloalcoxi, cicloalquialcoxi, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, -(CH₂)_q-S(O)_rRⁱ; -(CH₂)_q-NR^gR^h; -(CH₂)_q-C(=O)-NR^gR^h; -(CH₂)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h; -(CH₂)_q-SO₂-NR^gR^h; -(CH₂)_q-N(R^f)-C(=O)-Rⁱ; -(CH₂)_q-C(=O)-Rⁱ; ó -(CH₂)_q-N(R^f)-SO₂-R^g; en donde, q es 0 ó 1, r es de 0 a 2, R^f, R^g, y R^h, de una forma independiente la una con respecto a la otra, son hidrógeno ó alquilo, y cada una de la Rⁱ, es, de una forma independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxilo, ó alcoxi.



ESQUEMA A

50 En la etapa 1 del procedimiento del esquema A, un indol opcionalmente sustituido a, se hace reaccionar con malonato de arilo b, en presencia de un catalizador quiral c, generado a partir del 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etano y trifluormetanosulfonato de cobre (II), para formar un compuesto de malonato de indol, d. Esta reacción, puede llevarse a cabo bajo unas condiciones de disolvente prótico polar, tal como la presencia de un alcohol, como el sec.-butanol. El compuesto de malonato de indol, d, se muestra como un estereoisómero (S). Se entenderá fácilmente, el hecho de que, la quiralidad del catalizador de triflato de cobre, puede variar, para proporcionar el isómero (S), en caso deseado.

60 El malonato de indol d, se hidroliza, en la etapa 2, para proporcionar el compuesto consistente en el ácido indol-malónico e. La reacción de la etapa 2, puede llevarse a cabo bajo unas condiciones de disolvente prótico polar. Un

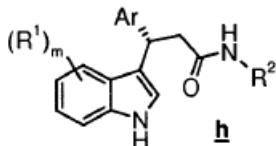
sistema de disolventes preferido, para la etapa 2, es una mezcla de tetrahidrofurano y agua, con KOH, utilizado como base.

5 En la etapa 3, el compuesto de ácido indol-malónico, e, se trata con di-imidazol-1-il-metanona(carbonildiimidazol), para formar un compuesto de imidazolona, f. En muchas formas de presentación, es necesario el proceder a aislar el compuesto de imidazolona f, y puede añadirse directamente la alquilamina g, a la mezcla de reacción, a continuación de la di-imidazol-1-il-metanona, para proporcionar el compuesto de indol-propionamida, h. La reacción (o las reacciones) de la etapa 3, puede(n) llevarse a cabo, bajo unas condiciones de disolvente aprótico polar, tal como el diclorometano. En ciertas formas de presentación, puede encontrarse presente un catalizador de trialquilamina, tal como la diisopropiletilamina.

15 En la etapa 4, la indol-propionamida h, se somete a hidrogenación / reducción, para reducir el grupo carbonilo de propionamida h, a metileno, y así, de este modo, proporcionar el aminopil-indol i. La reacción de la etapa 4, puede llevarse a cabo bajo unas condiciones de disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. En muchas formas de presentación, puede utilizarse un reactivo de liberación de hidrógeno, tal como el Vitride (aluminato de (sodio-dihidro-bis-2-metoxietoxi)), para la hidrogenación, en la etapa 4. En todavía otras formas de presentación, la hidrogenación de la etapa 4, puede realizarse mediante la utilización de un catalizador de platino o paladio, en presencia de gas hidrógeno.

20 Correspondientemente en concordancia, en ciertas formas de presentación, el procedimiento de la presente invención, comprende:

la hidrogenación de un compuesto de indol-propionamida de la fórmula h



en donde,

25 m, es de 0 a 4;

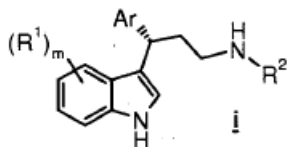
Ar, es arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, -S(O)_rR^a; ó -C(=O)NR^bR^c, en donde, r, es un número entero de 0 a 2, y cada R^a, R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo; y

R², es alquilo;

30 con Vitride, para formar un compuesto de aminopropilindol de la fórmula i

(fórmula 6, pág. 15 – ya está)



35 En ciertas formas de presentación, m, es 0, 1 ó 2, y cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, halo ó ciano.

En ciertas formas de presentación, m, es 1 y R¹, es alcoxi, halo ó ciano,

En ciertas formas de presentación, m, es 1, y R¹, es metoxi.

40 En ciertas formas de presentación, Ar, es fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de presentación, R², es metilo.

45 En ciertas formas de presentación, m, es 1, y R¹, se encuentra localizada en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

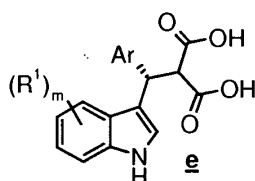
En ciertas formas de presentación, m, es 1, y R¹, es alcoxi, halo o ciano, que se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

50 En ciertas formas de presentación, m, es 1, y R¹, es metoxi, el cual se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol, y R², es metilo.

En ciertas formas de presentación, la hidrogenación de la indol-propionamida h, puede llevarse a cabo, bajo unas condiciones de disolvente aprótico, polar. De una forma preferible, la hidrogenación de la indol-propionamida h, se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

- 5 En ciertas formas de presentación, la hidrogenación de la indol-propionamida h, puede llevarse a cabo utilizando Vitride, como agente de hidrogenación / reducción.

En muchas formas de presentación, el procedimiento de la invención, puede comprender, de una forma adicional, tratar el compuesto de ácido indol-malónico de la fórmula e,



10

(fórmula 7, pág. 16)

en donde, m, R¹ y A^r, son tal y como se han definido aquí, con di-imidazol-12-il-metanona, seguido de una alquilamina R²NH₂, g, para formar la indol-propionamida de la fórmula h.

15

En ciertas formas de presentación, el tratamiento del ácido indol-malónico e con di-imidazol-1-il-metanona, seguido de una alquilamida R²NH₂, g, puede llevarse a cabo bajo condiciones de disolvente aprótico polar. En una forma preferida de presentación, el tratamiento del ácido indol-malónico e, con di-imidazol-1-il-metanona, seguido de una alquilamina R²NH₂, g, se lleva a cabo en diclorometano.

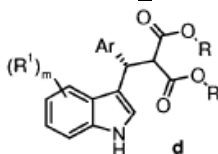
20

En ciertas formas de presentación, el tratamiento del ácido indol-malónico e con di-imidazol-1-il-metanona, seguido de una alquilamida R²NH₂, g, puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de trietilamina, tal como la diisopropiletilamina.

25

En ciertas formas de presentación, el procedimiento de la invención, comprende, de una forma adicional:

hidrolizar un compuesto de malonato de indol de la fórmula d



30

(fórmula 8, pág. 17)

en donde, cada R, s alquilo, y puede ser igual o diferente; y m, R¹, y Ar, son tal y como de han definido aquí, para formar un compuesto de ácido indol-malónico, e.

35

En ciertas formas de presentación, la hidrolización del compuesto d, consistente en el malonato de indol, puede llevarse a cabo bajo unas condiciones básicas.

- 40 En ciertas formas de presentación, la hidrolización del compuesto de malonato de indol d, puede llevarse a cabo, en presencia de KOH.

En ciertas formas de presentación, la hidrolización del compuesto de malonato de indol d, puede llevarse a cabo, bajo unas condiciones de disolvente aprótico polar.

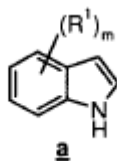
45

En ciertas formas de presentación, la hidrolización del compuesto de malonato de indol d, puede llevarse a cabo, en presencia de una sal de tetraacetato de etilendiamina.

- 50 En ciertas formas de presentación, la hidrolización del compuesto de malonato de indol d, puede llevarse a cabo, en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

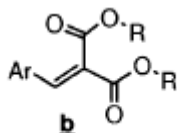
En ciertas formas de presentación, el procedimiento de la presente invención, puede comprender, de una forma adicional:

hacer reaccionar un compuesto de indol de la fórmula a



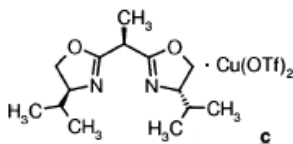
(fig. 9, pág 10)

- 5 en donde, m y R¹, son tal y como se han definido aquí, con un malonato de arilo de la fórmula b



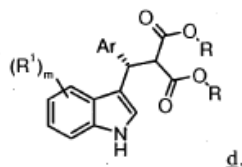
(fig. 10, pág 10)

- 10 en donde, Ar y R, son tal y como se han definido aquí, en presencia de un catalizador de triflato de cobre de la fórmula c



(fig. 11, pág 10)

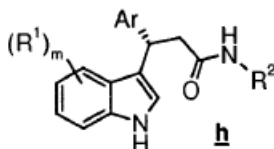
- 15 para formar el compuesto de malonato de indol de la fórmula d



(fig. 12, pág 10)

- 20 En ciertas formas de presentación, la reacción del compuesto de indol de la fórmula a, con malonato de arilo de la fórmula b, en presencia de un catalizador c, puede llevarse a cabo en un disolvente de alcohol. Un disolvente preferido, es el 2-butanol.

La invención, proporciona, también, compuestos de la fórmula h



- 25 (fórmula 13, pág. 18.)

en donde,

m, es de 0 a 4;

- 30 Ar, es arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo, opcionalmente sustituido; cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, -S(O)_rR^a; ó -C(=O)NR^bR^c, en donde, r, es un número entero de 0 a 2, y cada R^a, R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo; y R², es alquilo;

- 35 con la condición de que, cuando R² es metilo, entonces, m no es 0, con la condición de que, cuando R² es metilo, entonces, Ar, no es piridin-4-ilo.

Los compuestos de la fórmula h, son de utilidad como intermediarios, en los procedimientos de la invención.

- 40 En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 0, 1 ó 2, y R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, halo ó ciano.

En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 1, y R¹ es alcoxi, halo ó ciano,

En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 1, y R¹, es metoxi.

5 En ciertas formas de presentación de la fórmula h, Ar, es fenilo opcionalmente sustituido.

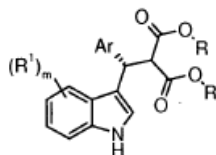
En ciertas formas de presentación, R², es metilo,

10 En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 1, y R¹, se encuentra localizada en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 1, y R¹, es alcoxi, halo o ciano, que se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

15 En ciertas formas de presentación de la fórmula h, m, es 1, y R¹, es metoxi, que se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol, y R², es metilo.

La invención, proporciona, también, compuestos de la fórmula d



20 (fórmula 14, pág. 19)

en donde,

m, es de 0 a 4;

Ar, es arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

25 Cada R, es alquilo, y puede ser igual o diferente;

cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, -S(O)_rR^a; ó -C(=O)NR^bR^c, en donde, r, es un número entero de 0 a 2, y cada R^a, R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo.

Los compuestos de la fórmula d, son de utilidad como intermediarios, en los procedimientos de la invención.

30 En ciertas formas de presentación de la fórmula d, m, es 0, 1 ó 2, y R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, halo ó ciano,

35 En ciertas formas de presentación de la fórmula d, m, es 1, y R¹ es alcoxi, halo ó ciano,

En ciertas formas de presentación de la fórmula d, m, es 1, y R¹, es metoxi.

En ciertas formas de presentación de la fórmula d, Ar, es fenilo opcionalmente sustituido.

40 En ciertas formas de presentación de la fórmula d, m, es 1, y R¹, se encuentra localizada en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

En ciertas formas de presentación de la fórmula d, m, es 1, y R¹, es alcoxi, halo o ciano, que se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

45 En ciertas formas de presentación de la fórmula d, R¹, es metoxi, que se encuentra localizado en la posición 4 del sistema de anillo del indol.

50 En ciertas formas de presentación de la fórmula d, cada R es, de una forma independiente, metilo, ó etilo. De una forma preferible, R, es etilo.

Allí en donde, cualquiera de las R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, ó R^h, de aquí, sean alquilo, o contengan una porción alquilo, dicho alquilo es, de una forma preferible, alquilo inferior, es decir, alquilo C₁-C₆, y de una forma más preferible, alquilo C₁-C₆.

55 Los procedimientos objeto de la invención, proporcionan compuestos que son susceptibles de poderse utilizar para el tratamiento de enfermedades o condiciones (trastornos) asociadas con la neurotransmisión de serotonina y / o neurotransmisión de norepinefrina. Tales tipos de enfermedades o condiciones, incluyen a los trastornos depresivos y ansiolíticos, así como a la esquizofrenia y otras psicosis, las disquinesias, la adicción a las drogas, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos del déficit de atención, tal como el ADHD, el comportamiento

60

obsesivo-depresivo, los ataques de pánico, las fobias sociales, los trastornos del comer, tales como la obesidad, la anorexia, la bulimia, y los atracones o comilonas, el estrés, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la diabetes no insulina-dependiente, los trastornos convulsivos tales como la epilepsia, y el tratamiento de trastornos o condiciones asociados con el daño neurológico resultante de la apoplejía, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesiones y hemorragia cerebral.

Los procedimientos de la invención, proporcionan, también, compuestos susceptibles de poderse utilizar para el tratamiento de trastornos y estados de enfermedad del tracto urinario, tales como la incontinencia por estrés, la incontinencia por urgencia, la hipertrofia prostática benigna (BHP), prostatitis, hiperreflexia del músculo detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

Los procedimientos de la invención, proporcionan también compuestos que tienen propiedades anti-inflamatorias y / o propiedades analgésicas "in vivo", y de la cuales, correspondientemente en concordancia, se espera que tengan utilidad en el tratamiento o estados de enfermedad asociados con condiciones de dolor, procedentes de una gran variedad de causas, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, al dolor inflamatorio, el dolor quirúrgico, el dolor visceral, el dolor dental, el dolor premenstrual, el dolor central, el dolor debido a las quemaduras, migraña o neuralgia migrañosa periódica, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infecciones víricas, parasitarias o bacterianas, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable.

Los compuestos adicionales de utilidad, los cuales pueden prepararse utilizando los procedimientos de la presente invención, se dan a conocer en la solicitud de patente estadounidense U.S. nº 11/142,076, registrada en fecha 1 de Diciembre del 2005, la cual se incorpora aquí, a título de referencia.

Administración y composición farmacéutica

Los compuestos preparados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas, las cuales comprendan, por lo menos, un compuesto de este tipo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, conjuntamente con por lo menos un soporte farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y / o profilácticos.

De una forma general, los compuestos preparados en concordancia con los procedimientos de la invención, se administrarán en una cantidad farmacéuticamente efectiva, mediante cualquiera de las formas aceptadas de administración, para agentes que sirven para unas utilidades semejantes. Los márgenes de dosificación son, de una forma típica, los correspondientes a una cantidad de 1 – 500 mg diarios, de una forma preferible, de 1 – 100 mg diarios y, de una forma mayormente preferible, de 1 – 30 mg diarios, en dependencia de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a ser tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación hacia la cual está dirigida la administración, y las preferencias y la experiencia del médico practicante involucrado. Una persona usualmente experta en arte especializado de la técnica del tratamiento de tales tipos de enfermedades, estará capacitado, sin ninguna experimentación excesiva, y en dependencia de los conocimientos y la revelación de la presente solicitud, para determinar la cantidad efectiva de los compuestos de la presente invención, para una enfermedad dada.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la invención, pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo a aquéllas apropiadas para la administración oral (incluyendo la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo la intramuscular, la intraarterial, la intratecal, la subcutánea y la intravenosa), o en una forma apropiada de administración, mediante inhalación o insuflación. La forma preferida de administración, es generalmente la oral, utilizando un régimen de dosificación diario conveniente, el cual pueda ajustarse en concordancia el grado de aflicción.

Un compuesto o compuestos fabricado(s) mediante los procedimientos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o soportes, o diluyentes, pueden emplazarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias, pueden encontrarse compuestas de ingredientes convencionales, en proporciones convencionales, con compuestos o principios adicionales o sin éstos, y las formas unitarias de dosificación, pueden contener cualquier cantidad efectiva apropiada del ingrediente activo, que se corresponda con la dosificación diaria la cual se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas, pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, como semisólidos, como materias en polvo, como formulaciones de liberación sostenida, o como líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas, para uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables, estériles, para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo, o de una forma más extensiva, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente cien (100) miligramos, por tableta, son formas representativas apropiadas de dosificaciones unitarias, correspondientemente en concordancia.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la invención, pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación, pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de éstos, como componente activos. Los portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, pueden ser tanto

5 sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida, incluyen a las materias en polvo, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador o soporte sólido, puede ser una o más sustancias, las cuales pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes (condimentos), solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material de encapsulación. En las materias en polvo, el portador o soporte, es generalmente un sólido finamente dividido, el cual

10 es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo, generalmente, se encuentra mezclado con el portador o soporte, que tiene la capacidad de unión necesaria, en unas proporciones apropiadas, y se compacta en la forma y tamaño deseados. Las materias en polvo y las tabletas, contienen desde aproximadamente un uno (1) hasta aproximadamente un setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los portadores o soportes apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y por el estilo. El término "preparación", pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante, como soporte, proporcionando una cápsula, en la cual, el componente activo, con portadores o sin éstos, se encuentra rodeado por un soporte, el cual se encuentra asociado con éste. De una forma similar, se incluyen comprimidos y

15 pastillas. Las tabletas, materias en polvo, cápsulas, píldoras, comprimidos, y pastillas, pueden ser, como formas sólidas, apropiados para la administración oral.

Otras formas apropiadas para la administración oral, incluyen a las preparaciones en forma líquida, incluyendo a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida, las

25 cuales se pretende que se conviertan en preparaciones en forma líquida, poco antes de su utilización. Las emulsiones, pueden prepararse en soluciones, como por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, la lecitina, el monooleato de sorbitán o la acacia. Las soluciones acuosas, pueden prepararse procediendo a dispersar el componente activo finamente dividido en agua, con un material viscoso, tal como las resinas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión que son bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida, incluyen a las

30 soluciones, suspensiones, y emulsiones, o pueden contener, adicionalmente al componente activo, colorantes, saborizantes (condimentos), estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y por el estilo.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la invención, pueden formularse para la administración parenteral (como por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección mediante bolos o infusión continua) o éstos pueden presentarse en forma de dosis individual, en ampollas, jeringas pre-cargadas, infusión de pequeño

35 volumen, o recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones, pueden tener formas tales como las consistentes en suspensiones, soluciones, o emulsiones, en portadores o soportes oleaginosos (aceitosos) o vehiculos acuosos, como por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de portadores o soportes, diluyentes, disolventes, o vehiculos, no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (como por ejemplo, el aceite de oliva), y ésteres inorgánicos inyectables (como por ejemplo, oleato de etilo, y pueden contener agentes de formulación, tales como los consistentes en agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes o de suspensión, y agentes estabilizantes y / o dispersantes. De una forma

40 alternativa, el ingrediente activo, puede ser en forma materia en polvo, obtenido mediante un aislamiento aséptico de un sólido estéril, o mediante liofilización, a partir de una solución, para su constitución, antes de su uso, con un vehículo apropiado, como por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden formularse para la

50 administración tópica a la epidermis, como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas, pueden formularse, por ejemplo, con una base acuoso u oleaginosa, con la adición de agentes espesantes y / o gelificantes. Las lociones, pueden formularse con una base acuosa u oleaginosa y, de una forma general, éstas contendrán, también, uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones apropiadas

55 para la administración tópica en la boca, incluyen a las pastillas que comprenden agentes activos, en una base condimentada, usualmente, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, al como la gelatina y la glicerina o sacarosa y acacia; y locutorios para el enjuague bucal, que comprenden el ingrediente activo en un portador o soporte líquido apropiado.

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la invención, pueden formularse para su administración como supositorios. Se procede, para ello, en primer lugar, a fundir una cera de bajo punto de fusión, tal como una

60 mezcla de glicéricos de ácidos grasos o manteca de cacao y, el componente activo, se dispersa de una forma homogénea, como por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea molida, se vierte, a continuación, en moldes de un tamaño que sea conveniente, y éstos, de dejan enfriar y solidificar.

65

Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden formularse para la administración vaginal. Para ello, se utilizan pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o proyecciones pulverizadas (sprays), adicionalmente al ingrediente activo, y portadores o soportes del tipo que sean apropiados, según se conoce en el arte especializado de la técnica.

5 Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la presente invención, pueden formularse para la administración oral. Las soluciones o suspensiones, se aplican directamente a la cavidad nasal, mediante medios que sean convenientes, como por ejemplo, mediante una cuenta-gotas, una pipeta, o una proyección pulverizada (spray). Las formulaciones, pueden proporcionarse en una forma individual o en forma de dosis múltiple. En este
10 último caso, es decir, en el caso de un cuenta-gotas o de una pipeta, esto puede realizarse por parte del paciente, administrando un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de una proyección pulverizada (spray), ello puede realizarse, por ejemplo, por mediación de una bomba dosificadora, atomizadora, del tipo consistente en proyector mediante pulverización o spray.

15 Los compuestos fabricados mediante los procedimientos de la invención, pueden formularse para la administración mediante aerosoles, de una forma particular, para el tracto respiratorio, e incluyendo la administración intranasal. El compuesto, tendrá, generalmente, un reducido tamaño de partícula, como por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Tal tipo de tamaño de partícula, puede obtenerse mediante medios conocidos en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante micronización. El ingrediente activo, se proporciona en un
20 envase presurizado, con un propelente apropiado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), como por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano ó diclorotetrafluoroetano, ó dióxido de carbono, y otro gas apropiado. De una forma conveniente, el aerosol, puede también contener un tensioactivo o surfactante tal como la lecitina. La dosis de fármaco, puede controlarse mediante una válvula dosificadora. De una forma alternativa, los ingredientes activos, pueden proporcionarse en forma de una materia en polvo, seca, como por ejemplo, una mezcla en polvo del
25 compuesto, en una base en polvo apropiada, tal como la lactosa, el almidón, los derivados de almidón, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa, y la polivinilpirrolidona (PVP). Los portadores o soportes en polvo, formarán un gel, en la cavidad nasal. La composición en polvo, puede encontrarse presente en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o de cartuchos o, por ejemplo, en envases de tiras de ampollas envasadoras (blisters), a partir de los cuales, puede administrarse la composición en polvo, por mediación de un inhalador.

30 Cuando se desee, las formulaciones, pueden prepararse con recubrimientos entéricos, adaptados para la administración sostenida o controlada del ingrediente activo. Así, por ejemplo, los compuestos de la presente invención, pueden formularse en dispositivos de suministro transdérmico o subcutáneo. Estos sistemas de suministro, son ventajosos, cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto, y cuando es
35 crucial la conformidad del paciente. Los compuestos, en los sistemas de suministro transdérmico, frecuentemente, se encuentran unidos a un soporte sólido adherente a la piel. El compuesto de interés, puede también combinarse con un mejorador de la penetración, como por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro sostenido, se insertan subcutáneamente, en una capa subdérmica, mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos, encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, como por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, como por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas son, de una forma preferible, en formas de dosificación unitaria. En tal tipo de forma, la preparación, se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La
45 forma de dosificación unitaria, puede ser una preparación envasada, cápsulas, y materias en polvo, en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria, puede ser una cápsula, una tableta, un comprimido, o una pastilla en sí mismos, o ésta puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas, en forma envasada.

Otros portadores o soportes farmacéuticos apropiados, y sus formulaciones, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, - La ciencia y la práctica de la farmacia -, 1995, editado por E. W. Martin, Mack
50 Publishing Company, 19ª Edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención, se describen abajo, a continuación.

Ejemplos

55 Las preparaciones y ejemplos que siguen a continuación, se facilitan para capacitar, a aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, a entender y a practicar, de una forma más clara, la presente invención. Éstos no deben considerarse como siendo limitativos de la invención, sino únicamente como siendo ilustrativos y representativos de ésta. Las abreviaciones que siguen a continuación, pueden utilizarse en los ejemplos.

60 ABREVIACIONES

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

- gc cromatografía de gas
 HMPA hexametilfosforamida
 hplc cromatografía líquida de alto rendimiento
 mCPBA ácido m-cloroperbenzóico
 5 MeCN acetonitrilo
 NMP N-metil pirrolidinona
 TEA trietilamina
 THF tetrahidrofurano
 LDA diisopropilamina de litio
 10 TLC cromatografía de capa fina

Preparación 1

Preparación del complejo catalizador bis-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazolo)-metano Cu(OTf)₂

15 Se procedió a añadir triflato de cobre (II) (614,9 g) y 2-butanol (35 l), a un reactor de 100 l de capacidad. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, a una temperatura de 35 grados C. Se procedió, a continuación, a enfriar la mezcla, a una temperatura de 24 grados C, y se agitó durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Se añadió una solución del ligando i-PrBOX (generado a partir de 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etano y trifluorometanosulfonato de cobre (II), 686,4 g, según se describe en Chem. Comm. 2004, página 20 432) en 2-butanol (2 l), seguido de 3 l de 2-butanol, el cual se utilizó, para lavar el matraz que contenía la solución del ligando. El complejo catalizador, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a una temperatura de 24 grados C, antes de utilizarse en el ejemplo que sigue abajo, a continuación.

25

Ejemplo 1

El procedimiento sintético de este ejemplo, se explica, en términos generales, en el Esquema B.

30

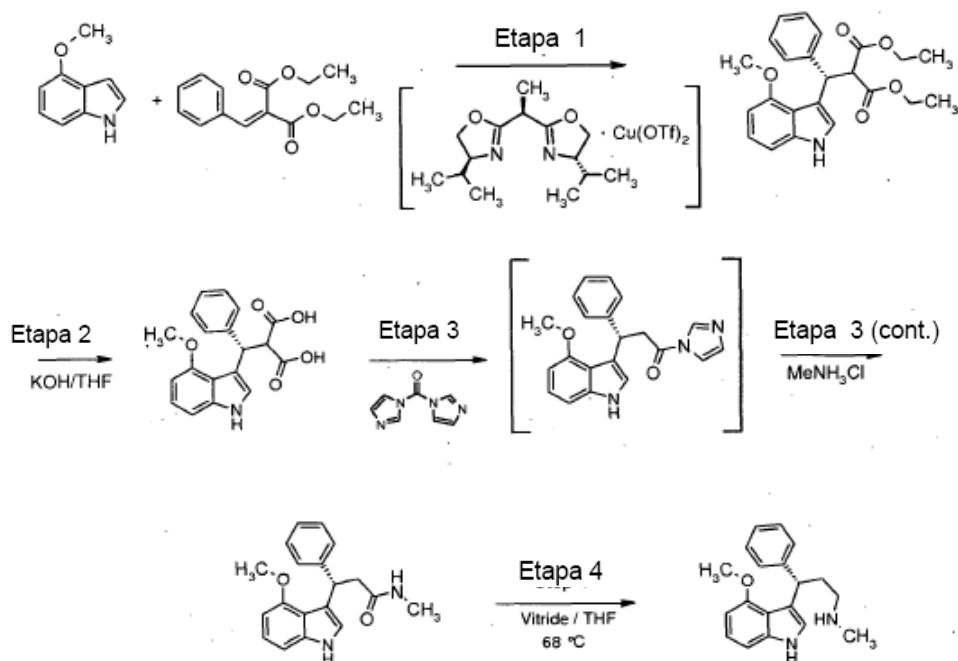
35

40

45

50

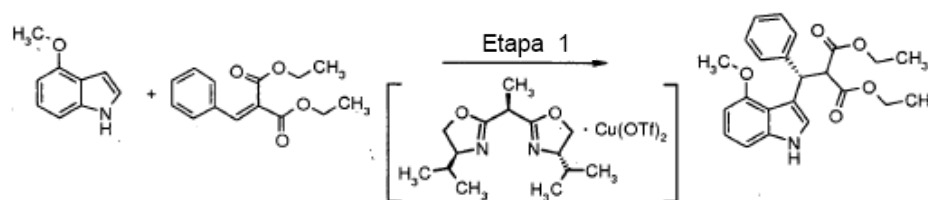
55



Etapa 1Éster dietílico del ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malónico

5

10



15 Se procedió a cargar un reactor de 200 l de capacidad, bajo atmósfera de N₂, con 4 metoxiindol (5 kg) y 2-butanol (20 l). El complejo catalizador preformado consistente en el 1,1'-bis[2-(4-(S)-isopropil-1,3-oxazolinil)]etanoCu(OTf)₂, procedente de la preparación 1 anteriormente descrita, arriba, se añadió al reactor, y la línea de transferencia del catalizador, se lavó con 2-butanol (5 l), el cual se añadió, también, al reactor. El reactor, se enfrió a una temperatura de -15 grados C, y se añadió malonato de dietilbencilideno (9,28 kg), en un transcurso de tiempo de 30 minutos, y la

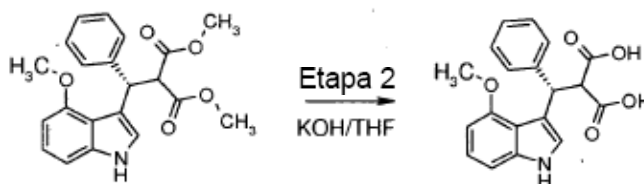
20 línea de transferencia, se lavó con 2-butanol, el cual se añadió al reactor. La reacción, se agitó durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de -10 grados C. Se tomó un alícuoto de 10 ml, y éste se sometió a HPLC, la cual mostró que se encontraba presente menos de un 1,5% del 4-metoxiindol de partida, indicando, con ello, que la reacción se había completado. Los contenidos del reactor, se calentaron a una temperatura de 0 grados C, y se procedió a añadir agua (60 l). La mezcla de reacción, se agitó durante un transcurso de tiempo de una hora, y se

25 dejó que ésta se calentara, a una temperatura de 5 grados C, durante cuyo transcurso de tiempo, se formó el éster dietílico del ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malónico cristalino, mediante precipitación. Se procedió, a continuación, a recoger los cristales mediante filtrado, en un filtro del tipo Rosenmund, y éstos se lavaron con una mezcla 1 : 1 de etanol y agua. Se procedió, a continuación, a secar los cristales de aspecto blanquecino, a una temperatura de 70 grados centígrados, proporcionando 12,085 kg del éster dietílico del ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malónico (90% de rendimiento productivo. ¹Hnmr (CDCl₃ a una temperatura de 57 grados C) delta: 0,950 (t, 3H, J = 7,11 Hz), 0,987 (t, 3H, J = 7,11 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,96 (m, 4H), 4,29 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 5,50 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 6,39 (d, 1H, J = 7,72 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,10 Hz), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,01 (bs, 1H). Mp = 134-136°C.

Etapa 2Ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malónico

40

45

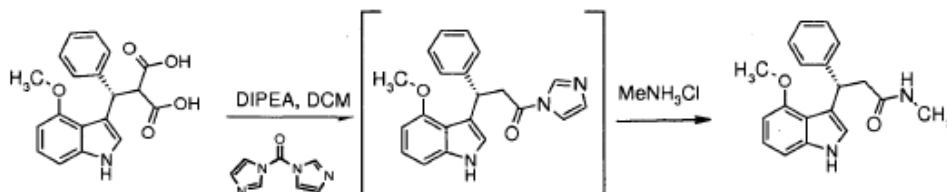


Se procedió a cargar un reactor de 200 l de capacidad, bajo atmósfera de N₂, con éster dietílico del ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil]-malónico (12 kg) y THF (53 kg). Se procedió a preparar, de una forma separada, una solución de EDTA tetrasódico decahidratado (8 kg), en 20 l de agua del grifo, mediante agitación, para disolver el sólido. Una mitad de la solución de EDTA tetrasódico decahidratado, se añadió al reactor y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. Se dejó que las capas se separaran, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, y se procedió a drenar la fase acuosa. La solución de EDTA tetrasódico decahidratado remanente, se añadió al reactor y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, antes de dejar que las fases se separaran, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. La fase acuosa se drenó, y se procedió a añadir, al reactor, una solución acuosa, saturada, de NaCl (14,4 kg). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de cinco minutos, después de lo cual, se dejó que las fases se separaran, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos. Las fases acuosas, se drenaron del reactor, y se procedió a añadir agua del grifo (55 l), al reactor, y se agitó. La mezcla, se calentó a una temperatura de 60 – 65 grados C (temperatura de la doble manta), durante el transcurso de toda la noche. Se extrajo un alícuoto de 10 ml de la mezcla de reacción y, la HPLC, mostró que, la cantidad de material de partida y monoéster, eran <2%. Se procedió, a continuación, a enfriar la mezcla de reacción, a una temperatura de 22 grados C, y se añadió tolueno (52 kg), se agitaron los contenidos, durante un transcurso de tiempo de cinco minutos y, a continuación, se dejó que las capas se separaran. La capa acuosa del producto, se separó, se combinó con isopropanol (37,9 kg) y, a continuación, se acidificó con HCl (41,4 kg). Se aplicó refrigeración y agitación, durante el proceso de adición, con objeto de mantener la temperatura interna del reactor, a un nivel por debajo de los 30 grados C. El producto, precipitó lentamente, saliendo de la solución. Una vez que se hubo formado una espesa suspensión, se procedió a añadir agua del grifo (72 l), la temperatura de la doble manta

del reactor se ajustó a un nivel de 5 grados C y, la suspensión, se dejó envejecer, durante un transcurso de tiempo de una hora. La mezcla, se filtró en un filtro del tipo Rosenmund y, el sólido recolectado, se lavó, dos veces, con agua del grifo, fría (50 l). El producto, se secó en un horno, bajo la acción del vacío, a una temperatura de 70 grados C, con purga N₂, para proporcionar el ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil-malónico, con un sólido cristalino de aspecto blanquecino (8,772 kg, 86% de rendimiento productivo). ¹Hnmr (CDCl₃): 3,80 (s, 3H), 4,28 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 5,43 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 6,35 (dd, 1H, J = 1,08 Hz, J = 7,41), 6,86-6,96 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,37 (m, 2H). Mp = 155-157°C.

Etapa 3

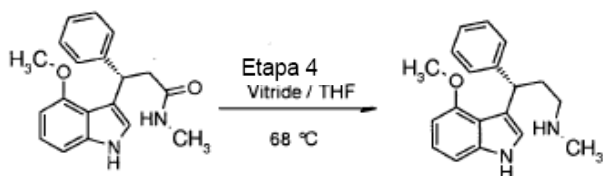
(S)-3-(4-Metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-3-il)fenil-propionamida



Se procedió a cargar un reactor de 200 l de capacidad, bajo atmósfera de N₂, con ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil-malónico (8,0 kg), y cloruro de metileno (53 kg). Se añadió diisopropiletilamina (3,35 kg), lentamente, de tal forma que, la temperatura interna del reactor, no excediera de un nivel de 30 grados C, y la línea de adición, se lavó, hacia delante, en dirección al reactor, con cloruro de metileno (1 kg). La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, a continuación, se procedió a añadir carbonildiimidazol (4,01 kg). Durante el proceso de adición, se desprendió CO₂, y la tasa de adición, se controló, con objeto de limitar la espumación, durante el proceso de desgasificación de CO₂. La mezcla, se agitó, a una temperatura de 22 grados C, durante un transcurso de tiempo de una hora. Se procedió a someter a HPLC, un alícuoto de 10 ml de los contenidos del reactor, lo cual mostró el hecho de que, más de un porcentaje del 95% del material de partida consistente en el ácido 2-[(S)-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-fenil-metil-malónico, se había convertido en (S)-1-imidazol-1-il-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona (no aislada). Se procedió a añadir clorhidrato de metilamina (2,04 kg) y, los contenidos del reactor, se agitaron, a una temperatura de 22 grados C, durante el transcurso de toda la noche. Se extrajo una alícuoto de 10 ml de los contenidos del reactor, del cual, la HPLC, indicaba la terminación completa (<1% de (S)-1-imidazol-1-il-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona) de la reacción. Se procedió a añadir agua del grifo (64 l), seguido de alcohol isopropílico (8,2 kg). El reactor, se ajustó para la destilación atmosférica y, la doble manta del reactor, se calentó a una temperatura de 85 grados C, y se procedió a eliminar el cloruro de metileno, mediante destilación, hasta que la temperatura del reactor hubiera alcanzado un nivel de 70 grados C. El reactor, se enfrió lentamente, hasta una un nivel de temperatura de 22 grados C y, la suspensión resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de una hora. El producto, se filtró sobre un filtro del tipo Nutsche y, el sólido recolectado, se lavó con una mezcla de agua-isopropilalcohol (1:1), y se secó, a una temperatura de 70 grados C, para proporcionar la (S)-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-3-il)fenil-propionamida, como un sólido cristalino de tonalidad blanquecina, (7,094 kg, 98% de rendimiento productivo). ¹H nmr (DMSO-d₆): 2,48 (d, 3H, J = 4,56 Hz), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,05 (t, 1H, J = 7,95 Hz), 6,34 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,75 (bq, 1H, J = 4,56 Hz), 10,8 (bs, 1H). Mp = 178-181°C

Etapa 4

[(S)-3-(4-Metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina



Se procedió a cargar un reactor de 200 l de capacidad, bajo atmósfera de N₂, con (S)-3-(metoxi-1H-indol-3-il)-N-metil-3-il)fenil-propionamida (7,09 kg) y THF (63 kg) y, la mezcla, se agitó, se agitó, mientras enfriaba, a una temperatura de 5 grados C. Se añadió Vitride (aluminato de (sodio-dihidro-bis-2-metoxietoxi), 17,85 kg), en un transcurso de tiempo de 1,5 horas, durante cuyo transcurso de tiempo, se desprendió H₂. El proceso de adición, se controló, con objeto de evitar una espumación excesiva, y para permitir el que, la temperatura interna del reactor, permaneciera a un nivel por debajo de los 15 grados C. Después de haberse completado la adición de Vitride, la temperatura del reactor, subió a un nivel de 50 grados C. Después de un transcurso de tiempo de 1 hora, a 50 grados C, el reactor, se calentó a reflujo (68 grados C), durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Se extrajo un alícuoto de 10 ml, de los contenidos del reactor, y éste se sometió a HPLC, la cual mostró que permanecía <3% del

material de partida, consistente en la propionamida. Se dejó que se enfriara la reacción, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de N₂.

5 Se procedió a cargar un segundo reactor, con sal de Rochelle (58,3 kg) y agua del grifo (58,3 l). La mezcla, se agitó a una temperatura de 30 – 40 grados C, hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto, para realizar la solución. Se procedió, a continuación, a enfriar la mezcla, a una temperatura de 15 grados C. Se añadieron lentamente los contenidos del primer reactor, a la solución de sal de Rochelle, haciendo fluir una atmósfera de N₂, durante cuyo transcurso de tiempo, se desprendió hidrógeno. Se dejó que, la mezcla de reacción extinguida, se separara, y se retiró la capa acuosa. La capa acuosa, se extrajo de nuevo, con acetato de etilo (64 kg), y se drenó la fase acuosa.
 10 Las capas de acetato de etilo y de THF, se combinaron, y se lavaron, dos veces, con agua del grifo (28,4 kg). Las fases, se separaron y, el disolvente, se destiló, a partir de la fase orgánica, a la presión atmosférica, hasta que la temperatura del reactor, alcanzara un nivel de 78 grados C. Se procedió a añadir acetato de etilo (53 l), para obtener una mezcla de acetato de etilo y del producto, en un factor de relación correspondiente a 7,5 a 1 (del acetato de etilo con respecto al producto). Se continuó con el proceso de destilación, hasta que la temperatura, alcanzara otra vez un nivel de 78 grados C. Se procedió, a continuación, a enfriar el reactor, a una temperatura de 10 grados C, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, y se añadió heptano. El reactor, se mantuvo a la temperatura de 10 grados C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, el precipitado resultante, se recolectó mediante filtrado, en un filtro del tipo Rosenmund. El sólido recolectado, se lavó con acetato de etilo / heptano (6,4 kg / 9,7 kg), y se secó a una temperatura de 70 grados C, bajo la acción de vacío doméstico, y una corriente de nitrógeno, proporcionando 4,8030 kg de 4 [(S)-3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, como un sólido cristalino de tonalidad blanquecina (72,3% de rendimiento productivo). ¹Hnmr (DMSO-d₆): 1,97-2,08 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,31-2,44 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,58 (t, 1H, J = 8,07), 6,35 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 4H), 10,9 (bs, 1H). Mp = 134-137°C. α_D^{25C} = 62° (c = 10 mg/ml).

25 **Ejemplo 2**
Rastreo de antagonistas del transportador de Serotonina Humana (hSERT), utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

30 El ensayo de rastreo de este ejemplo, se utilizó para determinar la afinidad de ligandos al transportador hSERT, mediante la competencia con [³H]-Citalopram.

35 El ensayo de proximidad de centelleo (SPA), actúa aportando radioligandos con una íntima proximidad al centelleo de cuentas (perlas), para estimular la emisión de luz. En este ensayo, las membranas que comprenden el receptor, se pre-acoplaron a las cuentas del SPA, y se procedió a medir la unión o enlace del radioligando apropiado al transportador. Un radioligando no enlazado, no producía señal, como resultado de una proximidad distante al centelleo (ausencia de transferencia de energía).

40 Se procedió a mantener células HEK 293 (Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258), las cuales expresaban, de una forma estable, hSERT recombinante, con medio (glucosa superior DMEM con 10% FBS, 300 µg/ml G418 y 2 mM L-Glutamina), y se incubaron a una temperatura de 37°C, con un 5% de CO₂. Las células, se liberaron a partir de frascos de cultivo, utilizando PBS, durante un transcurso de tiempo de 1 – 2 minutos. Subsiguientemente, se procedió a centrifugar las células, a 1000 g, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se resuspendieron en PBS, previamente a ser utilizadas en la preparación de las membranas.

45 Las membranas celulares, se prepararon utilizando un tampón de preparación de membranas, de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas celulares, se prepararon a partir de un cubo individual (un total de 7,5 x 10⁹ células). Las células, se homogeneizaron utilizando un Polytron (medio de fijación, durante una ráfaga de un transcurso de tiempo de 4 segundos). Se procedió, a continuación, a centrifugar el homogenado, a 48.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, subsiguientemente, se retiró el sobrenadante, y éste se tiró, y el gránulo, se volvió a suspender con tampón fresco. Después de una segunda centrifugación, se rehomogeneizó el gránulo, y éste se llevó a un volumen final determinado durante el ensayo. De una forma típica, las porciones membranas, se alicuotaron en 3 mg/ml (peso:volumen), y éstas se almacenaron a una temperatura de -80°C.

55 Para la determinación del IC₅₀/K_i en el ensayo de proximidad de centelleo, se utilizaron tampones 50 mM Tris-HCl y 300 mM NaCl, (pH 7,4). Los compuestos de la invención, se diluyeron desde 10 mM hasta 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, disoluciones log enteras / log mitades), vía sistema Beckman Biomek, utilizando un protocolo de dilución en series. A continuación, los compuestos de ensayo, se transfirieron, (20 µl/pozo) y el radioligando [³H]-Citalopram, se añadió, a razón de 50 µl/pozo. La membrana y las cuentas (perlas), se prepararon, a un factor de relación correspondiente a un valor de 10 µg : 0,7 mg, con 0,7 mg de cuentas del tipo PVT-WGA Amersham beads (Cat# RPQ0282V) añadidos en el pozo. A la placa de ensayo, se le añadieron 130 µl de mezcla membrana : cuentas. Las mezclas, se dejaron reposar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, se sometieron a recuento, en una equipo del tipo Packard TopCount LCS, una configuración de protocolo de recuento de ensayo de proximidad de centelleo (Rango de energía: bajo; modo de eficiencia: normal; Región A: 1,50-35,00; Región B: 1,50-256,00; tiempo de recuento (min.): 0,40; sustrato de fondo: ninguno; Corrección de vida media: no; indicador de extinción: tSIS; substracción ciega (en blanco) Platemap: no; reducción de conversación cruzada: cerrada).

Se procedió a calcular el % de inhibición, para cada compuesto sometido a test de ensayo [(Cuentas de compuesto por minuto (CPM), a la concentración máxima – CPM no específicas / Total CPM*]. Se determinó la concentración que producía el 50% de inhibición (IC₅₀), utilizando una técnica de ajuste de curva interactiva, no lineal, con Base de Actividad / ajuste XI, utilizando la siguiente ecuación:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (\text{IC}_{50}/x)^n} + \text{min}$$

en donde, max = enlace total; min = enlace no específico; x = concentración (M) del compuesto sometido a test de ensayo, y n = pendiente de Hill. La constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto, se determinó, en concordancia con el método de Cheng-Prusoff y, a continuación, se convirtió en un logaritmo negativo (pK_i) de la K_i.

Utilizando el procedimiento arriba descrito, se encontró que, los compuestos preparados mediante los procedimientos de la invención, tenían afinidad para el transportador de serotonina humano. Así, por ejemplo, la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, exhibía una IC₅₀ de aproximadamente 8,90, utilizando el ensayo descrito anteriormente, arriba.

Ejemplo 3

Rastreo para compuestos activos en el transportador de Serotonina Humana (hSERT), utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA)

Este ensayo, se utilizó para determinar la afinidad de ligandos al transportador hNET, mediante la competencia con [³H]-Nisoxetina. Tal como en el ensayo del hSERT del ejemplo anterior, arriba descrito, se procedió a preacoplar membranas que contenían el receptor, a las cuentas (perlas) de SPA y, se midió el enlace del radioligando apropiado al transportador. La emisión de luz, era proporcional a la cantidad de radioligando enlazado, no produciendo señal el radioligando no enlazado.

Se procedió a mantener células HEK 293 (Tatsumi et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258), las cuales expresaban, de una forma estable, hNET recombinante (Clon: HEK-hNET#2), con medio (glucosa superior DMEM con 10% FBS, 300µg/ml G418 y 2 mM L-Glutamina), y se incubaron a una temperatura de 37°C, con un 5% de CO₂. Las células, se liberaron a partir de frascos de cultivo, utilizando PBS, durante un transcurso de tiempo de 1 – 2 minutos. Subsiguientemente, se procedió a centrifugar las células, a 1000 g, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y se resuspendieron en PBS, previamente a ser utilizadas en la preparación de las membranas.

Las membranas celulares, se prepararon utilizando un tampón de preparación de membranas, de 50 mM TRIS (pH 7,4). Las membranas celulares, se prepararon a partir de un cubo individual (un total de 7,5 x 10⁹ células). Las células, se homogeneizaron utilizando un Polytron (medio de fijación, durante una ráfaga de un transcurso de tiempo de 4 segundos). Se procedió, a continuación, a centrifugar el homogenado, a 48.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos y, subsiguientemente, se retiró el sobrenadante, y éste se tiró, y el gránulo, se volvió a suspender con tampón fresco. Después de una segunda centrifugación, se rehomogeneizó el gránulo, y éste se llevó a un volumen final determinado durante el ensayo. De una forma típica, las porciones membranas, se alicuotaron en 3 - 6 mg/ml (peso:volumen), y éstas se almacenaron a una temperatura de -80°C.

Para la determinación del IC₅₀/K_i en el ensayo de proximidad de centelleo, se utilizaron el radioligando de [³H]Nisoxetina (Amersham Cat. # TRK942 ó Perkin Elmer Cat. # NET1084, actividad específica: 70-87 Ci/mmol, concentración stock: 1,22e-5 M, concentración final: 8,25e-9 M), y tampones 50 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl, (pH 7,4). Los compuestos de la invención, se diluyeron desde 10 mM hasta 0,1 nM FAC (curvas de 10 puntos, disoluciones log enteras / log mitades), vía sistema Beckman Biomek, utilizando un protocolo de dilución en series. A continuación, los compuestos de ensayo, se transfirieron, (20 µl/pozo) y el radioligando, se añadió, a razón de 50 µl/pozo. La membrana y las cuentas (perlas), se prepararon, a un factor de relación correspondiente a un valor de 10 µg : 0,7 mg, con 0,7 mg de cuentas del tipo PVT-WGA Amersham beads (Cat# RPQ0282V) añadidos en el pozo. A la placa de ensayo, se le añadieron 130 µl de mezcla membrana : cuentas. Las mezclas, se dejaron reposar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de una hora y, a continuación, se sometieron a recuento, en un equipo del tipo Packard TopCount LCS, una configuración de protocolo de recuento de ensayo de proximidad de centelleo (Rango de energía: bajo; modo de eficiencia: normal; Región A: 1,50-35,00; Región B: 1,50-256,00; tiempo de recuento (min.): 0,40; substrato de fondo: ninguno; Corrección de vida media: no; indicador de extinción: tSIS; substracción ciega (en blanco) Platemap: no; reducción de conversación cruzada: cerrada).

Se procedió a calcular el % de inhibición, para cada compuesto sometido a test de ensayo [(Cuentas de compuesto por minuto (CPM), a la concentración máxima – CPM no específicas / Total CPM*]. Se determinó la concentración que producía el 50% de inhibición (IC₅₀), utilizando una técnica de ajuste de curva interactiva, no lineal, con Base de Actividad / ajuste XI, utilizando la siguiente ecuación:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (\text{IC}_{50}/x)^n} + \text{min}$$

en donde, \max = enlace total; \min = enlace no específico; x = concentración (M) del compuesto sometido a test de ensayo, y n = pendiente de Hill. La constante de disociación de inhibición (K_i) de cada compuesto, se determinó, en concordancia con el método de Cheng-Prusoff y, a continuación, se convirtió en un logaritmo negativo (pK_i) de la K_i .

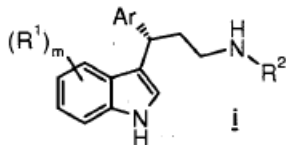
5 Utilizando el procedimiento arriba descrito, se encontró que, los compuestos preparados mediante los procedimientos de la invención, tenían afinidad para el transportador de norepinefrina humano. Así, por ejemplo, la [3-(4-metoxi-1H-indol-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, exhibía una IC_{50} de aproximadamente 8,90, utilizando el ensayo descrito anteriormente, arriba.

10 Mientras que, la presente invención, se ha descrito con referencia a las formas específicas de presentación de ésta, debería entenderse el hecho, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, de que de pueden realizarse varios cambios y los equivalentes pueden sustituirse, sin apartarse del ámbito y alcance de la presente invención. Adicionalmente, además, pueden realizarse muchas modificaciones, para adaptarse a una situación, material, composición o materia, proceso, etapa etapas del proceso particulares, al espíritu objetivo y alcance de la presente invención. Todas estas clases de modificaciones, se pretende que estén dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula i:

5



10

15

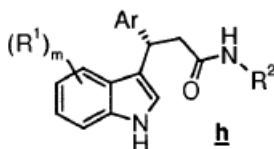
en donde,

m, es de 0 a 4;

Ar, es arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

20 cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, -S(O)_rR^a; ó -C(=O)NR^bR^c, en donde, r, es un número entero de 0 a 2, y cada R^a, R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo; y R², es alquilo;

comprendiendo, el procedimiento, la hidrogenación de un compuesto de indol-propionamida de la fórmula h



25

con Vitride, para formar un compuesto de aminopropilindol de la fórmula i,

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, m, es 0, 1 ó 2, y cada R¹ es, de una forma independiente, alcoxi, halo ó ciano.

30

3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, m, es 1, y R¹, es alcoxi, halo ó ciano.

4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, m, es 1, y R¹, es metoxi.

35

5.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, Ar, es fenilo opcionalmente sustituido.

6.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, R², es metilo.

40

7.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, R¹, está localizada en la posición 4 del sistema de anillo de indol.

8.- El procedimiento de la reivindicación 5, en donde, m, es 1, y R¹, es alcoxi, halo ó ciano, localizado en la posición 4 del sistema de anillo de indol.

45

9.- El procedimiento de la reivindicación 5, en donde, m, es 1, y R¹, es metoxi, localizado en la posición 4 del sistema de anillo de indol, y R², es metilo.

10.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde, la hidrogenación de la indol-propionamida, h, se lleva a cabo bajo unas condiciones de disolvente aprótico polar.

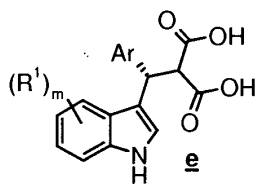
50

11.- El procedimiento de la reivindicación 10, en donde, la hidrogenación de la indol-propionamida, h, se lleva a cabo en tetrahidrofurano.

12.- El procedimiento de la reivindicación 10, en donde, la hidrogenación de la indol-propionamida, h, se lleva a cabo, utilizando Vitride, como agente de hidrogenación.

55

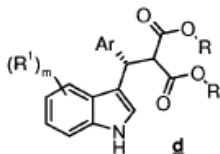
13.- El procedimiento de la reivindicación 1, el cual comprende adicionalmente: tratar un compuesto de ácido indol-malónico de la fórmula e



(fórmula 7, pág. 16)

5 con di-imidazol-1-il-metanona, seguido de una alquilamina R^2NH_2 g, para formar la indol-propionamida de la fórmula h, en donde, R^1 , R^2 , y Ar, son tal y como se ha definido en la reivindicación 1.

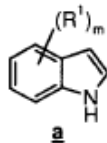
14.- El procedimiento de la reivindicación 13, el cual comprende, adicionalmente: la hidrólisis de un compuesto de malonato de indol, de la fórmula d,



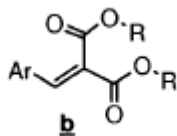
(fórmula 8, pág. 17)

10 en donde,
cada R, es alquilo, y puede ser igual o diferente; y
m, R^1 y Ar, son tal y como se han definido en la reivindicación 1,
para formar el compuesto de ácido indol-malónico e.

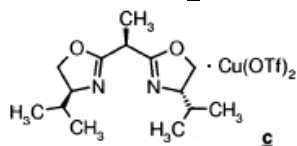
15 15.- El procedimiento de la reivindicación 14, el cual comprende, adicionalmente, hacer reaccionar un compuesto de indol de la fórmula a



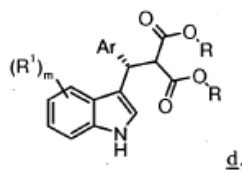
20 en donde, m y R^1 , son tal y como se han definido en la reivindicación 1,
con un malonato de arilo de la fórmula b



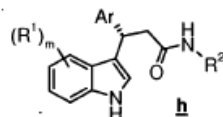
en donde, Ar, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1 y, R, es tal y como se ha definido en la reivindicación 14,
en presencia un catalizador de triflato de cobre de la fórmula c



25 para formar un compuesto de malonato de indol de la fórmula d



16.- Intermediarios de la fórmula h:



en donde:

m, es de 0 a 4;

Ar, es arilo opcionalmente sustituido ó heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^1 es, de una forma independiente, alcoxi, ciano, alquilo, halo, $-S(O)_rR^a$; ó $-C(=O)NR^bR^c$, en donde, r, es un número entero de 0 a 2, y cada una de las R^a , R^b y R^c es, de una forma independiente, hidrógeno o alquilo; y R^2 , es alquilo;

con la condición de que, cuando R^2 , es metilo, entonces, m, no es 0, ó con la condición de que, cuando R^2 , es metilo, entonces, Ar, no es pirindin-4-ilo.

10 17.- El uso de un intermediario de la fórmula h, según se reivindica en la reivindicación 16, en los procedimientos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.