

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 630**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01) **C07D 209/08** (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08718308 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2139472**

54 Título: **Derivados de tetrahidroindol como inhibidores de la NADPH oxidasa**

30 Prioridad:

28.03.2007 US 908414 P
04.06.2007 EP 07109561

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2016

73 Titular/es:

GENKYOTEX SA (100.0%)
Chemin des Aulx 16
1228 Plan-les-Ouates, CH

72 Inventor/es:

PAGE, PATRICK;
ORCHARD, MIKE;
FIORASO-CARTIER, LAETITIA y
MOTTIRONI, BIANCA

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 567 630 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidroindol como inhibidores de la NADPH oxidasa

5 Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a los derivados de tetrahidroindol de la Fórmula (I), la composición farmacéutica de los mismos y a su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan el metabolismo, las enfermedades de la piel y/o el hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios y los cánceres. Específicamente, la presente invención se refiere a los derivados de tetrahidroindol útiles para la preparación de una formulación farmacéutica para la modulación, de manera especial para la inhibición de la actividad o de la función de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

15 Antecedentes de la invención

Las oxidasas de NADPH (NOX) son proteínas que transfieren electrones a través de las membranas biológicas. En general, el electrón aceptor es el oxígeno y el producto de la reacción de transferencia de electrones es un superóxido. La función biológica de las enzimas de NOX es por lo tanto la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) desde el oxígeno. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son moléculas pequeñas derivadas del oxígeno, incluyendo los radicales de oxígeno (anión súper óxido [O_2^-], de hidroxil [HO^\bullet], de peroxil [ROO^\bullet], de alcoxil [RO^\bullet] y de hidroperoxil [HOO^\bullet]) y ciertos no radicales que son bien unos agentes oxidantes y/ o bien, son fácilmente convertidos en radicales. Los agentes oxidantes que contienen nitrógeno, tales como el óxido nítrico, son también llamados especies reactivas de nitrógeno (RNS). La generación de las ROS es de manera general una cascada de reacciones que comienza con la producción de un superóxido. El superóxido dismuta a peróxido de hidrógeno de manera rápida, bien de forma espontánea, especialmente a pH bajo o bien catalizado por el superóxido dismutasa. Otros elementos en la cascada de la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) incluyen la reacción de superóxido con el óxido nítrico para formar peroxinitrito, la formación catalizada por peroxidasa de ácido hipocloroso desde peróxido de hidrógeno y la reacción de Fenton catalizada por hierro que conduce a la generación de un radical hidroxil.

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) interactúan ávidamente con un gran número de moléculas incluyendo otras pequeñas moléculas inorgánicas, así como también con el ADN, las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos. Esta reacción inicial puede generar un segundo radical, multiplicando de esta manera el daño potencial. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) están involucradas no sólo en el daño celular y en la muerte de patógenos, sino también en un número grande de procesos regulatorios reversibles en prácticamente todas las células y los tejidos. Sin embargo, a pesar de la importancia de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en la regulación de los procesos fisiológicos fundamentales, la producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) puede también destruir o alterar de manera irreversible la función de la molécula objetivo. En consecuencia, las especies reactivas del oxígeno (ROS) han sido identificadas cada vez más como contribuyentes principales al daño en los organismos biológicos, llamado también "estrés oxidativo".

Durante la inflamación, la NADPH oxidasa es una de las más importantes fuentes de producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células vasculares bajo las condiciones inflamatorias (Tabut et al., 2002, J. Biol. Chem, 277:22814-22821).

En el pulmón, los tejidos están constantemente expuestos a los oxidantes generados bien, endógenamente, por las reacciones metabólicas (por ejemplo, la respiración mitocondrial o la activación de las células inflamatorias reclutadas) o bien, exógenamente en el aire (por ejemplo, el humo de los cigarrillos o los contaminantes del aire). Además, los pulmones, constantemente expuestos a las tensiones de oxígeno elevadas en comparación con los otros tejidos, tienen un área superficial considerable y suministro de sangre y son particularmente susceptibles a la lesión mediada por las especies reactivas del oxígeno (ROS) (Brigham, 1986, Chest, 89(6): 859-863). La generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) dependiente de la NADPH oxidasa ha sido descrita en células pulmonares endoteliales y en células de músculo liso. La activación de la NADPH oxidasa en respuesta a estímulos ha sido pensado que está involucrada en el desarrollo de los trastornos respiratorios tales como la hipertensión pulmonar y el aumento de la vasoconstricción pulmonar (Djordjevic et al., 2005, Anterioscler. Tromb. Vasc. Biol, 25, 519-525; Liua et al., 2004, Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol. 287: L111-118). Además, la fibrosis pulmonar ha sido caracterizada por la inflamación de los pulmones y la excesiva generación de las ROS.

Los osteoclastos, que son células similares a los macrófagos que juegan un papel crucial en el recambio de hueso (por ejemplo, la resorción del hueso), generan especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de los mecanismos dependientes de la NADPH oxidasa (Yang et al., 2002, J. Cell. Chem 84, 645-654).

Es conocido que la diabetes aumenta el estrés oxidativo (por ejemplo, una mayor generación de las ROS por la auto oxidación de la glucosa) tanto en los seres humanos como en los animales y ha sido explicado que el aumento del

estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Ha sido mostrado que el aumento de la localización de peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de oxidasa de la NADPH oxidasa en las células endoteliales retinianas (Ellis y Al., 2000, Free Rad. Biol. Med., 28:91-101). Además, ha sido sugerido que controlando el estrés oxidativo (las especies reactivas del oxígeno (ROS)) en la mitocondria y/o la inflamación puede ser un enfoque beneficioso para el tratamiento de la diabetes (Pillarsetti et al., 2004, Expert Opin. Ter. Targets, 8 (5):401-408).

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) también están implicadas fuertemente en la patogenia de la aterosclerosis, de la proliferación celular, de la hipertensión y de la reperusión de las lesiones en general de las enfermedades cardiovasculares (Cai et al., 2003, Trends Pharmacol. Sci., 24:471-478). No es solamente la producción de superóxido, por ejemplo en la pared arterial, aumentada por todos los factores de riesgo para la aterosclerosis, sino que las especies reactivas del oxígeno (ROS) también inducen muchos "proaterogénicos" en las respuestas celulares *in vitro*. Una consecuencia importante de la formación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células vasculares es el consumo de óxido nítrico (NO). El NO inhibe el desarrollo de las enfermedades vasculares y la pérdida de NO es importante en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. Ha sido divulgado el aumento en la actividad de la NADPH oxidasa en la pared vascular después de las lesiones por globo (Shi et al., 2001, Trom. Vasc. Biol., 2001, 21, 739-745).

Se cree que el estrés oxidativo o el daño del radical libre también es un factor causante importante en las enfermedades neurodegenerativas. Tales daños pueden incluir anomalías mitocondriales, la desmielinización neuronal, la apoptosis, la muerte neuronal y el rendimiento cognitivo reducido, pudiendo conducir al desarrollo de trastornos neuro degenerativos progresivos (Nunomura et al., 2001, J. Neuropatol. Exp. Neurol., 60:759-767; Girouard, 2006, J. Appl. Physiol. 100:328-335).

Además, la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) por el esperma ha sido demostrada en un gran número de especies y ha sido sugerido que se atribuye a una NADPH oxidasa dentro de los espermatozoides (Vernet et al, Biol. Reprod., 2001, 65:1102-1113). Ha sido sugerido que la generación excesiva de las especies reactivas del oxígeno (ROS) está implicada en la patología del esperma, incluyendo la infertilidad masculina y también en algunos de los trastornos de pene y en el cáncer de próstata.

Las NADPH oxidasas son enzimas multi-subunidades constituidas por un dominio del citocromo b558 ligado a una membrana y a tres subunidades de proteína citosólica, p47phox, p67phox y una pequeña GTPase, Rac. Han sido identificadas siete isoformas de las enzimas NOX incluyendo NOX1 NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2 (Leto et al., 2006, Antioxid Redox Signal, 8(9-10):1549-61; Cheng et al., 2001, Gene, 16; 269 (1-2):131-40).

Los tetrahidroindoles han sido descritos por ser útiles en el tratamiento de los desordenes neuronales debidos a los depósitos de amiloide o de ovillos, tal como la enfermedad de Alzheimer, la demencia y el deterioro cognitivo (WO 2006/041874). R14 es seleccionado de H y alquil sustituido de manera opcional;

El documento de patente US 3.931.407 está dirigido a algunos derivados tetrahidroindoles para el uso en el tratamiento de la inflamación y el dolor, los documentos de patente EP 1 505 068 y WO 2005/080378 se refieren a los inhibidores no relacionados estructuralmente de la NADPH oxidasa.

De esta manera, las ROS derivadas de la NADPH contribuyen a la patogénesis de numerosas enfermedades, especialmente de las enfermedades o los trastornos cardiovasculares, la enfermedad o el trastorno respiratorio, la enfermedad o el trastorno que afectan al metabolismo, los trastornos óseos, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades inflamatorias, el trastorno o la enfermedad de la reproducción, el dolor, el cáncer y la enfermedad o trastorno del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable el desarrollo de nuevos agentes activos que estén enfocados en la cascada de la señalización de las especies reactivas del oxígeno (ROS), especialmente en las NADPH oxidasas (NOX).

Resumen de la invención

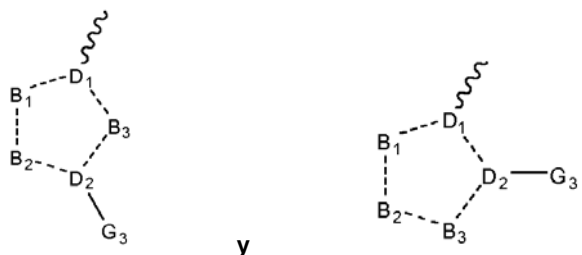
La presente invención está dirigida a las nuevas moléculas útiles en el tratamiento y/o profilaxis de la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) relacionadas con los trastornos tales como las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades del piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa). En particular, la invención se relaciona con las nuevas moléculas útiles para la inhibición o reducción de la producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células.

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, A₁, A₂, A₃, A₄, B₁, B₂, B₃, D₁, D₂, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos más abajo, así como las sales aceptables farmacéuticamente y los tautómeros de las mismas,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades del piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa)-seleccionados de una enfermedad inflamatoria intestinal, una sepsis, un shock séptico, un síndrome de distrés respiratorio de adultos, una pancreatitis, un shock inducido por trauma, un asma bronquial, una rinitis alérgica, una artritis reumatoide, una artritis reumatoide crónica, una arteriosclerosis, una hemorragia intracerebral, un infarto cerebral, una insuficiencia cardíaca, un infarto de miocardio, una psoriasis, una fibrosis quística, un derrame cerebral, una bronquitis aguda, una bronquitis crónica, una bronquiolitis aguda, una bronquiolitis crónica, una osteoartritis, la gota, una mielitis, una espondilitis anquilosante, un síndrome de Reuter, una artritis psoriásica, una espondiloartritis, una artritis juvenil o una espondilitis anquilosante juvenil, una artritis reactiva, una artritis infecciosa o una artritis despees de la infección, una artritis gonocócica, una artritis tuberculosa, una artritis viral, una artritis por bacterias, una artritis sifilítica, una enfermedad de Lyme, una artritis inducida por el "síndrome de la angeítis," una poliarteritis nodosa, una angeítis anafiláctica una granulomatosis de Luegenec, una polimialgia reumatoide, un reumatismo celular articular, una artritis de deposición de calcio cristalino, una pseudogota, un reumatismo no artrítico, una bursitis, una tendosinovitis, una inflamación del epicóndilo (codo de tenista), un síndrome del túnel carpiano, unos trastornos por el uso repetitivo (mecanografía), una forma mezclada de artritis, una artropatía neuropática, una artritis hemorrágica, una púrpura vascular, una osteoartropatía hipertrófica, una retículo histiocitosis multicéntrica, una artritis inducida por enfermedades específicas, una pigmentación de la sangre, una enfermedad celular de la hoz y otras anomalías de la hemoglobina, una hiperlipoproteinemia, una disgammaglobulinemia, una hiperparatiroidismo, una acromegalia, una fiebre Mediterránea familiar, una enfermedad de Bechet, una enfermedad eritematosa autoinmune sistémica, una esclerosis múltiple y una enfermedad de Crohn o las enfermedades similares tales como una policondritis de recaída, unas enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD), unas condiciones que afectan el oído interno.

Otro aspecto de la invención proporciona un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I), en donde G₁, G₂, G₃, A₁, A₂, A₃, A₄, B₁, B₂, B₃, D₁, D₂, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la descripción detallada; R₁₃ está seleccionado desde amino alquil sustituido de manera opcional; y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional; así como las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de las mismas, para la preparación de un medicamento

Otro aspecto divulgado en este documento es un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) donde G₁ es seleccionado de los grupos siguientes:



y, en donde G₁, G₂, G₃, A₁, A₂, A₃, A₄, B₁, B₂, B₃, D₁, D₂, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, son como están definidos más abajo, así como las sales aceptables farmacéuticamente y los tautómeros de las mismas.

Otro aspecto divulgado en este documento es un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto divulgado en este documento es un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) para su uso como un medicamento.

Otro aspecto divulgado en este documento es un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades del piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Otras características y ventajas de la invención se mostrarán aparentes de la descripción detallada siguiente.

Descripción detallada de la invención

5 Los párrafos siguientes proporcionan las definiciones de las diversas moléculas químicas que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y que están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones, a menos que otra definición se establezca proporcionando de manera expresa una definición más amplia.

10 El término "alquil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada de C₁-C₂₀ alquil, el cual se refiere a los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por los grupos tales como metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2, 2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, n-heptil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 4-metilhexil, 5-metilhexil, n-heptil, n-octil, nonil n, n-decil, tetrahidrogeranil, n-dodecil, n-tridecil, n-tetradecil, n-pentadecil, n-hexadecil, n-octadecil, n-nonadecil y n-eicosanil y los similares. Preferiblemente, estos incluyen C₁-C₉ alquil, de manera más preferible C₁-C₆ alquil, especialmente preferiblemente C₁-C₄ alquil, que, por analogía, se refieren respectivamente a los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 9 átomos de carbono, los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y los grupos alquil monovalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

20 El término "alqueniil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C₂-C₂₀ alqueniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces dobles en cualquier posición disponible y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o (Z). Este término está ejemplificado por los grupos tales como vinil, alil, isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-etil-1-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-heptenil, 1-octenil, geranil, 1-decenil, 1-tetradecenil, 1-octadecenil, 9-octadecenil, 1-eicosenil y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenil y los similares. Preferiblemente, estos incluyen C₂-C₈ alqueniil, más preferiblemente C₂-C₆ alqueniil. Entre otros, son preferidos especialmente los vinil o etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (alil, -CH₂CH=CH₂), isopropenil, 1-propenil, 2-metil-1-propenil 1-butenil, 2-butenil y 3-metil-2-butenil y los similares.

30 El término "alquiniil" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena lineal o ramificada C₂-C₂₀ alquiniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término está ejemplificado mediante los grupos tales como los grupos alquiniil que pueden tener un número de carbonos de 2 a 20 y de manera opcional un enlace doble, tal como etinil (-C≡CH), 1-propinil, 2-propinil (propargil: -CH₂C≡CH), 2-butinil, 2-penteno-4-inil y los similares. De manera particular, estos incluyen C₂-C₈ alquiniil, más preferiblemente C₂-C₆ alquiniil y los similares.

35 El término "heteroalquil" se refiere a C₁-C₁₂-alquil, preferiblemente C₁-C₆-alquil, en donde por lo menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi etil y los similares.

40 El término "aril" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de desde 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indenil, naftil). Aril incluye fenil, naftil, antril, fenantrenil y los similares.

45 El término "alquil aril" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente de alquil, incluyendo metil fenil, etil fenil y los similares.

El término "aril alquil" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente aril, incluyendo 3-fenilpropanil, bencil y los similares.

50 El término "heteroaril" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a un bicíclico o un tricíclico heteroaromático de anillo fusionado. Los ejemplos especiales de los grupos heteroaromáticos incluyen piridil sustituido de manera opcional, pirrolil, pirimidinil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1, 2, 4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1,3, 4-triacinil, 1,2,3-triacinil, benzofuril, [2, 3-dihidro] benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, 3H -indolil, benzimidazolil, imidazo [1, 2-a] piridil, benzotiazolil, benzoxa-zolil, quinolicinil, quinazolinil, ptafacinil, quinoxalinil, cinnolinil, naptiridinil, pirido [3, 4-b] piridil, pirido [3, 2-b] piridil, pirido [4,3-b] piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahydroquinolil, 5, 6, 7, 8 -tetrahydro isoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.

60 El término "alquil heteroaril" se refiere a los grupos heteroaril que tienen un sustituyente alquil, incluyendo metil furil y los similares.

65 El término "heteroaril alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente heteroaril, incluyendo furil metil y los similares.

- El término "alquenil aril" se refiere a los grupos aril que tienen un sustituyente alquenil, incluyendo vinil fenil y los similares.
- 5 El término "aril alquenil" se refiere a los grupos alquenil que tienen un sustituyente de aril, incluyendo fenil vinil y los similares.
- El término "alquenil heteroaril" se refiere a los grupos de heteroaril que tienen un sustituyente de alquenil, incluyendo vinil piridinil y los similares.
- 10 El término "heteroaril alquenil" se refiere a los grupos alquenil que tienen un sustituyente de heteroaril, incluyendo piridinil vinil y los similares.
- El término "C₃-C₈ cicloalquil" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de desde 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (*por ejemplo*, ciclohexil) o anillos múltiples condensados (*por ejemplo*, norbornil). C₃-C₈ cicloalquil incluye ciclopentil, ciclohexil, norbornil y los similares.
- 15 El término "heterocicloalquil" se refiere a un grupo C₃-C₈ cicloalquil de acuerdo con la definición de más arriba, en la cual hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos escogidos del grupo que consiste en O, S, NR, siendo definido R como hidrógeno o metil. Los heterocicloalquil incluyen pirrolidinil, piperidinil, piperacilil, morfolinil, tetrahidrofuranyl y los similares.
- 20 El término "alquil C₃-C₈ cicloalquil" se refiere a los grupos C₃-C₈ cicloalquil que tienen un sustituyente de alquil, incluyendo metil ciclopentil y los similares.
- 25 El término "C₃-C₈ cicloalquil alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de C₃-C₈ cicloalquil, incluyendo 3-ciclopentil propil y los similares.
- El término "alquil heterocicloalquil" se refiere a los grupos de heterocicloalquil que tienen un sustituyente alquil, incluyendo 4-metilpiperidinil y los similares.
- 30 El término "heterocicloalquil alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de heterocicloalquil, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metil y los similares.
- El término "carboxi" se refiere al grupo - C(O) OH.
- 35 El término "carboxi alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de carboxi, incluyendo 2-carboxietil y los similares.
- El término "acil" se refiere al grupo - C(O) R en donde R incluye H, "alquil", "aril", "heteroaril", "C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," " aril alquil," "heteroaril alquil," " C₃-C₈-cicloalquil alquil" ó "heterocicloalquil alquil", incluyendo acetil y los similares.
- 40 El término " acil alquil " a los grupos alquil que tienen un sustituyente acil, incluyendo 2-acetiletal y los similares.
- 45 El término "acil aril" se refiere a grupos aril con un sustituyente acil, incluyendo 2-acetilfenil y los similares.
- El término "aciloxi" se refiere al grupo - OC (O) R en donde R incluye H, " alquil ", " alquenil," " alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril", "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alquenil," "heteroaril alquenil," " aril alquinil ", " heteroaril alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil alquil", o "heterocicloalquil alquil", incluyendo acetiloxi y los similares.
- 50 El término "aciloxi alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etil y los similares.
- 55 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O- R en donde R incluye " alquil ", "aril", "heteroaril", "aril alquil" o "heteroaril alquil". Los grupos alcoxi preferentes incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y los similares.
- El término "alcoxi alquil" se refiere a los grupos alquil con un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietil y los similares.
- 60 El término "alcoxycarbonil" se refiere al grupo - C(O)OR en donde R incluye " alquil ", " aril ", "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil" o "heteroalquil" incluyendo metoxi carbonil y los similares.
- El término "alcoxycarbonil alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxycarbonil) etil y los similares.
- 65 El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C (O) NRR' donde R y R' son de manera independiente, H, alquil, aril,

heteroaril, " aril alquil " o "heteroaril alquil," incluyendo N-fenil carbonil y los similares.

El término " aminocarbonil alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente aminocarbonil, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etil, N-etil acetamidil, N, N-Dietil-acetamidil y los similares.

5 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC (O) R' en donde R y R' son de manera independiente H, " alquil," " alqueniil," " alquiniil," " C₃-C₈-cicloalquil," " heterocicloalquil," "aril," "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," "aril alquiniil", " heteroaril alquiniil," "cicloalquil alquil," ó "heterocicloalquil alquil", incluyendo acetilamino y los similares.

10 El término "acilamino alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de acilamino, incluyendo 2-(propionilamino) etil y los similares.

15 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)N R'R" en donde R, R' y R" son de manera independiente H, " alquil," "alqueniil," "alquiniil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", " aril," "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," "aril alquiniil", " heteroaril alquiniil," "cicloalquil alquil", o " heterocicloalquil alquil," y donde R' y R," juntos con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, puede formar de manera opcional un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

20 El término "ureido alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido) etil y los similares.

25 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en donde R y R' son de manera independiente, " alquil," " alqueniil," " alquiniil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril," "heteroaril", " alquil aril", "heteroaril alquil," "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," " aril alquiniil ", " heteroaril alquiniil," "cicloalquil alquil," o "heterocicloalquil alquil" y, de manera opcional, R puede también ser hidrógeno.

30 El término "aminoácidos" se refiere al grupo -NRR' en donde R y R' son de manera independiente, H, " alquil ", "aril", "heteroaril", " alquil aril", " alquil heteroaril," "cicloalquil," ó "heterocicloalquil" y donde R y R', juntos con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, pueden, de manera opcional formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

35 El término "amino alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil) etil y los similares.

40 El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N⁺RR'R" en donde R, R' y R" son de manera independiente " alquil ", " alquil aril", " alquil heteroaril," "cicloalquil," ó "heterocicloalquil" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están vinculados, pueden, de manera opcional, formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.

El término " amonio alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinium y los similares.

45 El término "halógeno" se refiere a los átomos de flúor, cloro, bromo y iodo.

50 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en donde R es seleccionado desde " alquil," " alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, " alqueniil," "alquiniil", " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril," "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil", "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," "aril alquiniil", " heteroaril alquiniil," "cicloalquil alquil," ó "heterocicloalquil alquil".

El término "sulfoniloxi alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi) etil y los similares.

55 El término "sulfonil" se refiere al grupo "-SO₂ - R", en donde R está seleccionado entre "aril", "heteroaril", " alquil," " alquil " sustituido por halógenos, por ejemplo, un grupo - SO₂-CF₃ " alqueniil," " alquiniil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril," "heteroaril", " aril alquil ", "heteroaril alquil", "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," "aril alquiniil", " heteroaril alquiniil," "cicloalquil alquil," ó "heterocicloalquil alquil ".

60 El término " sulfonil alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfonil, incluyendo 2-(metilsulfonil) etil y los similares.

65 El término "sulfiniil" se refiere a un grupo de "- S (O) - R" en donde R está seleccionado desde "alquil", "alquil" sustituido con halógenos, por ejemplo el grupo - SO- CF₃, "alqueniil," " alquiniil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril," "heteroaril", "aril alquil", "heteroaril alquil," "aril alqueniil," "heteroaril alqueniil," " aril alquiniil ", "heteroaril alquiniil," " C₃-C₈-cicloalquil alquil" ó "heterocicloalquil alquil".

El término "alquil sulfenil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de sulfenil, incluyendo 2-(metilsulfenil) etil y los similares.

El término "sulfenil" se refiere a los grupos -S-R en donde R incluye H, " alquil," " alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S -CF₃, " alquenil," " alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alquenil," "heteroaril alquenil," "aril alquinil," "alquinil heteroaril," "cicloalquil alquil," ó "heterocicloalquil alquil". Preferencialmente, los grupos sulfenil incluyen metilsulfenil, etilsulfenil y los similares.

El término "sulfenil alquil" se refiere a los grupos C₁-C₅ alquil que tienen un sustituyente de sulfenil, incluyendo 2-(etilsulfenil) etil y los similares.

El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂- R' en donde R y R' son de manera independiente " alquil," "alquenil," "alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alquenil," "heteroaril alquenil," " aril alquinil," " heteroaril alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil alquil " ó " heterocicloalquil alquil ".

El término "sulfonilamino alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino) etil y los similares.

El término " aminosulfonil " se refiere a un grupo -SO₂-NRR' donde R y R' son de manera independiente H, " alquil," " alquenil," " alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril," "heteroaril," " aril alquil ", "heteroaril alquil," "aril alquenil," "heteroaril alquenil," " aril alquinil ", " heteroaril alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil alquil", o "heterocicloalquil alquil" y en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están vinculados, pueden formar de manera opcional un anillo de heterocicloalquil de 3 a 8 miembros. Los grupos de aminosulfonil incluyen ciclohexilaminosulfonil, piperidinilsulfonil y los similares.

El término "aminosulfonil alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil) etil y los similares.

A menos que otra cosa esté constreñida mediante la definición de cada sustituyente individual, el término "sustituido" refiere los grupos sustituidos con desde 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en " alquil," " alquenil," " alquinil," " C₃-C₈-cicloalquil," "heterocicloalquil," " alquil aril," " alquil heteroaril," " alquil cicloalquil," "alquil heterocicloalquil," "amino", "amino sulfonil," "amonio", "acil amino," "amino carbonil," "aril," "heteroaril," "sulfenil," "sulfonil," "alcoxi " "alcoxi carbonil," "carbamato," "sulfenil," "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro y los similares.

El término "sales farmacéuticamente aceptables o complejos" se refiere a las sales o a los complejos de los compuestos más abajo especificados de la Fórmula (I). Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no están restringidos a las sales de adición de base formados por la reacción de los compuestos de la Fórmula (I) con las bases orgánicas o las inorgánicas tales como el hidróxido, el carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como aquellos seleccionados del grupo que consiste en los metales alcalinos (sodio, potasio o litio), los metales alcalinotérreos (es decir, calcio o magnesio) o con una alquil amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de la metilamina, la dimetilamina, la trimetilamina, la etilamina, la dietilamina, la trietilamina, la morfolina, la N-Me-D-glucamina, la N,N'-bis (fenilmetil)-1,2- etanodiamina, la trometamina, la etanolamina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metilmorfolina, la procaína, la piperidina, la piperacina y las similares están contempladas dentro del ámbito de la invención solicitante.

También están comprendidas las sales que están formadas a partir de las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido hidroclicóric, ácido bromhídric, ácido sulfúric, ácido fosfóric, ácido nítric y los similares), así como las sales formadas con los ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido oxálic, ácido tartáric, ácido succínico, ácido málico, ácido fumáric, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido sulfónico naftaleno, ácido disulfónico naftaleno y ácido poli galacturónico.

El término "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que una vez administrado al destinatario, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad divulgada en este documento. El término "indirectamente" también abarca los pro medicamentos (pro fármacos) que pueden convertirse en la forma activa del medicamento vía las enzimas endógenas o metabolismo. El pro fármaco es un derivado del compuesto de acuerdo con la invención y que presenta actividad inhibitoria de la NADPH oxidasa, que tiene un grupo descomponible químicamente o metabólicamente y un compuesto que puede ser convertido en compuesto farmacéutico activo in vivo mediante solvolisis bajo las condiciones fisiológicas.

El término "trastorno o enfermedad cardiovascular " comprende la aterosclerosis, de manera especial las enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo pero no limitándose a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes de Tipo I o de Tipo II, la hiperplasia intimal, la cardiopatía coronaria, vasoespasmo cerebral, coronaria o arterial, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, incluyendo la

- 5 insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad de arteriopatía periférica, la restenosis, el trauma causado por un stent, el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico, las complicaciones vasculares tales como después del trasplante del órgano, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial, la formación de placas ateroscleróticas, la agregación plaquetaria, la angina de pecho, el aneurisma, la disección aórtica, la enfermedad isquémica del corazón, la hipertrofia cardíaca, la embolia pulmonar, los eventos trombóticos incluyendo la trombosis venosa profunda, la lesión causada después de la isquemia por la restauración de flujo de la sangre o la administración de oxígeno como en un trasplante de órganos, la cirugía cardíaca a corazón abierto, la angioplastia, el choque hemorrágico, la angioplastia de los órganos isquémicos incluyendo el corazón, el cerebro, el hígado, el riñón, la retina y el intestino.
- 10 El término "trastorno o enfermedad respiratoria " incluye el asma bronquial, la bronquitis, la rinitis alérgica, el síndrome respiratorio en adultos, la fibrosis quística, la infección viral de los pulmones (gripe), la hipertensión pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).
- 15 El término "trastorno alérgico" incluye la fiebre del heno y el asma.
- El término "traumatismo" incluye el politraumatismo.
- 20 El término "enfermedad o trastorno que afecta el metabolismo" incluye la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes de Tipo II.
- El término "enfermedad de la piel" o trastorno " incluye el eczema, la dermatitis, la psoriasis, la sanación de herida y la formación de la cicatriz.
- 25 El término "trastorno del hueso" incluye la osteoporosis, la osteoparosis, la osteosclerosis, la periodontitis y el hiperparatiroidismo.
- 30 El término "enfermedades neuromusculares degenerativas " comprende una enfermedad o un estado caracterizado por un deterioro de las uniones neuromusculares, por ejemplo permitiendo un área mayor de contacto entre cada terminal nervioso y la fibra muscular. La progresión de estos trastornos comprende una atrofia progresiva y la debilidad de los músculos esqueléticos. Las fibras musculares degeneran y son reemplazadas por tejido fibroso y graso. Este término incluye trastornos como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular y las similares.
- 35 El término "enfermedad renal o trastorno" incluye la nefropatía diabética, la insuficiencia renal, la glomerulonefritis, la nefrotoxicidad de aminoglucósidos y los compuestos de platino y la vejiga hiperactiva.
- 40 El término " trastorno o enfermedad de la reproducción " incluye la disfunción eréctil, los trastornos de la fertilidad, la hipertrofia prostática y la hipertrofia benigna de próstata.
- 45 El término "enfermedad o trastorno que afecta al ojo y/o a la lente" incluye las cataratas, incluyendo la catarata diabética, la re-opacificación de la lente después de la cirugía de cataratas, la retinopatía diabética y otras formas de retinopatía.
- 50 El término "condiciones que afectan el oído interno" incluyen la presbiacusia, los tinitus, la enfermedad de Meniere y otros problemas de equilibrio, la utriculolitiasis, la migraña vestibular y el ruido inducido por la pérdida de la audición y la pérdida de audición inducida por los medicamentos (ototoxicidad).
- 55 El término "enfermedad o trastorno inflamatorio" se refiere a la enfermedad inflamatoria del intestino, la sepsis, el shock séptico, el síndrome de dificultad respiratoria de los adultos, la pancreatitis, el shock inducido por el trauma, el asma bronquial, la rinitis alérgica, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide crónica, la arteriosclerosis, la hemorragia intracerebral, el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la psoriasis, la fibrosis quística, el accidente cerebrovascular, la bronquitis aguda, la bronquitis crónica, la bronquiolitis aguda, la bronquiolitis crónica, la osteoartritis, la gota, la mielitis, la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reuter, la artritis psoriásica, la espondiloartritis, la artritis juvenil o la espondilitis anquilosante juvenil , la artritis reactiva, la artritis infecciosa o la artritis después de la infección, la artritis gonocócica, la artritis sifilítica, la enfermedad de Lyme, la artritis inducida por "síndrome de la angeitis," la poliarteritis nodosa, la angeitis anafláctica, la granulomatosis de Luegenec, la polimialgia reumatoide, el reumatismo celular articular, la artritis de la deposición de cristal de calcio, la pseudogota, el reumatismo no artrítico, la bursitis, la tendosinovitis, la inflamación del epicóndilo (el codo de tenista),
- 60 el síndrome de túnel carpiano, los trastornos por uso repetitivo (escribir), la forma mezclada de artritis, la artropatía neuropática, la artritis hemorrágica, la peliosis vascular, la osteoartropatía hipertrófica, la reticulohistiocitosis multicéntrica, la artritis inducida por enfermedades específicas, la pigmentación de la sangre, la enfermedad de células falciformes y otra anomalía de la hemoglobina, la hiperlipoproteínemia, la disgammaglobulinemia, el hiperparatiroidismo, la acromegalia, la fiebre Mediterránea familiar, la enfermedad de Bechet, la enfermedad eritematosa autoinmune sistémica, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn o las enfermedades tales como
- 65 la policondritis de recaída, las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (EII) o las enfermedades que

requieren la administración a un mamífero en una dosis terapéutica efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) en una dosis suficiente con el fin de inhibir la NADPH oxidasa.

5 El término enfermedades o trastornos del hígado incluyen la fibrosis hepática, la fibrosis inducida por el alcohol, la esteatosis y la esteato hepatitis no alcohólica.

10 El término "artritis" se refiere a la artritis reumática aguda, la artritis reumatoide crónica, la artritis por clamidia, la artritis absorptiva crónica, la artritis quillosa, la artritis basada en enfermedad intestinal, la artritis filarial, la artritis gonorreica, la artritis gotosa, la artritis hemofílica, la artritis hipertrófica, la artritis crónica juvenil, la artritis de Lyme, la artritis neonatal del potro, la artritis nodular, la artritis ocrónica, la artritis psoriásica o la artritis supurativa o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéutica efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) en una dosis suficiente con el fin de inhibir la NADPH oxidasa.

15 El término "dolor" incluye la hiperalgesia asociada con el dolor inflamatorio.

20 El término "cáncer" se refiere al carcinoma (por ejemplo, el fibrosarcoma, el mixosarcoma, el liposarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma osteogénico, el cordoma, el angiosarcoma, el sarcoma de endotelio, el linfangiosarcoma, el linfangioendotelioma, el periosteoma, el mesotelioma, el tumor de Ewing, el leiomiomasarcoma, el rabdomiosarcoma, el carcinoma de colon, el cáncer pancreático, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer renal, el carcinoma prostático, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de las células basales, el adenocarcinoma, el carcinoma de la glándula de sudor, el carcinoma de la glándula sebácea, el carcinoma papilar, el adenocarcinoma papilar, el cistadenocarcinoma, el carcinoma medular, el carcinoma broncogénico, el carcinoma de las células renales el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma, el coriocarcinoma, el seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor de Wilms, el cáncer cervical, el orquionco, el cáncer de pulmón, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de vejiga o el cáncer epitelial).

25 El término "enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal", incluye los trastornos de la mucosa gástrica, la gestión de la enfermedad isquémica del intestino, la enteritis/colitis, la quimioterapia contra el cáncer o la neutropenia.

30 Tal y como está utilizado en este documento, "tratamiento" y "proceso de tratamiento" y los similares significan la obtención, de manera general, de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en los términos de prevención o por prevenir de forma parcial una enfermedad, un síntoma, una condición, de los mismos o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad, una condición, un síntoma o un efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" tal y como es usado en este documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, especialmente en un ser humano e incluye: (a) la prevención de que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero no ha sido aún diagnosticado como que la tiene; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo; o el alivio de la enfermedad, es decir, causando la regresión de la enfermedad y/o de sus síntomas o condiciones.

35 El término "sujeto" tal y como es utilizado en este documento se refiere a los mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen a los seres humanos, los primates, los animales domésticos tales como el ganado vacuno, las ovejas, los cerdos, los caballos y los similares.

40 El término "inhibidor" utilizado en el contexto de la invención es definido como una molécula que inhibe completamente o parcialmente la actividad de la NADPH oxidasa y/o inhibe o reduce la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS).

45 La invención proporciona los agentes farmacéuticos o terapéuticos tales como las composiciones y los métodos para el tratamiento de un paciente, preferiblemente un paciente mamífero y de manera más preferible un paciente humano que esté sufriendo de un trastorno médico, y en particular un trastorno mediado por la NADPH oxidasa, tal como un trastorno o una enfermedad cardiovascular, un trastorno o una enfermedad respiratoria, una enfermedad o un trastorno que afecta el metabolismo, un trastorno de la piel, un trastorno del hueso, un trastorno neuroinflamatorio, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad de riñón, un trastorno de la reproducción, una enfermedad o trastorno que afectan al ojo y / o la lente, una condición que afecta el oído interno, un trastorno o enfermedad inflamatoria, una enfermedad del hígado, un dolor, un cáncer, una enfermedad o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más derivados de tetrahidroindol en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden incluir además uno o más ingrediente (s) adicional (es) farmacéuticamente aceptable (s), tal como el alumbre, los estabilizantes, los agentes antimicrobianos, los tampones (buffers), los agentes colorantes, los aromatizantes, los adyuvantes y los similares.

55

60

65

Los compuestos de la Fórmula (I), junto con un convencionalmente empleado adyuvante, portador, diluyente o excipiente pueden ser convertidos en la forma de composiciones farmacéuticas y en dosis unitarias de los mismos y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tales como tabletas o como cápsulas rellenas o como líquidos tales como las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los elixires o las capsulas llenadas con los mismos, todo para el uso oral o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral (incluyendo las subcutáneas). Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de las mismas podrán incluir ingredientes en proporciones convencionales, con o sin componentes o principios activos adicionales y tales formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad conveniente eficaz del ingrediente activo de manera acorde con el rango previsto de dosificación diaria a emplear. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferiblemente inyectables.

Las composiciones divulgadas en este documento también pueden ser formulaciones líquidas, incluyendo pero no limitándose a las suspensiones acuosas u oleosas, las soluciones, las emulsiones, los jarabes y los elixires. Las formas líquidas convenientes para la administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, unos agentes de suspensión y de dispensación, unos colorantes, unos sabores y los similares. Las composiciones también puede ser formulada como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de ser utilizados. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo pero no limitándose a, los agentes de suspensión, los agentes emulsionantes, los vehículos no acuosos y los conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no se limitan al jarabe de sorbitol, a la metil celulosa, el jarabe de glucosa/azúcar, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la carboximetil celulosa, el gel de estearato de aluminio y las grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, la lecitina, el monooleato de sorbitán y la acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, los aceites comestibles, el aceite de almendras, el aceite de coco fraccionado, los ésteres grasos, el propilen glicol y el alcohol etílico. Los conservantes incluyen, pero no se limitan al metil o al propil p-hidroxibenzoato y al ácido sórbico. Otros materiales, así como las técnicas de proceso y los similares aparecen establecidas en la Parte 5 del libro Remington Farmaceutical Sciences, edición 20ª, 2000, Merck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Las composiciones sólidas divulgadas en este documento pueden ser en forma de tabletas o de pastillas en una manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y las cápsulas para la administración oral pueden contener los excipientes convencionales incluyendo, pero no estando limitados a los aglutinantes, los rellenos, los lubricantes, los disgregantes y los agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, pero están limitados al jarabe, la acacia, la gelatina, el sorbitol, el tragacanto, el mucílago de almidón y la polivinilpirrolidona. Los rellenos incluyen, pero no están limitados a, la lactosa, el azúcar, la celulosa microcristalina, el almidón de maíz, el fosfato de calcio y el sorbitol. Los lubricantes incluyen pero no están limitadas al estearato de magnesio, al ácido esteárico, al talco, al polietilenglicol y a la sílice. Los disgregantes incluyen, pero no están limitados al almidón de patata y al glicolato de almidón de sodio. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan al lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden estar recubiertas de acuerdo con los métodos bien conocidos en la Técnica. Las composiciones inyectables están basadas de manera general en solución salina estéril inyectable o solución salina con tampón fosfato u otros portadores de inyectables conocidos en la Técnica.

Las composiciones divulgadas en este documento pueden ser formuladas también como supositorios, que pueden contener bases de supositorio, incluyendo pero no limitándose a la manteca de cacao o los glicéridos. Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas para su inhalación, la cual estar en una forma que incluya pero que no se limite a, una solución, una suspensión o una emulsión que puede ser administrada como un polvo seco o en la forma de un aerosol utilizando un propulsor tal como el diclorodifluorometano o el triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas también como unas formulaciones transdermales que comprenden los vehículos acuosos o los no acuosos incluyendo, pero no limitándose a las cremas, los ungüentos, las lociones, las pastas, las cataplasmas medicadas, los parches o las membranas.

Las composiciones divulgadas en este documento pueden ser formuladas también para la administración parenteral, incluyendo, pero no estando limitadas a, mediante la inyección o mediante la infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden ser en forma de suspensiones, de soluciones o de emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener los agentes de formulación incluyendo pero no estando limitados a, a los agentes para la suspensión, la estabilización y los dispersantes. La composición puede ser proporcionada también en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado incluyendo, pero no estando limitados al agua estéril, libre de pirógenos.

Las composiciones divulgadas en este documento pueden ser formuladas también como un preparado para un depósito, el que puede ser administrado mediante la implantación o mediante la inyección intramuscular. Las composiciones pueden ser formuladas con materiales poliméricos o hidrofóbicos convenientes (tal como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), como las resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles (tal como una sal poco soluble, por ejemplo).

Las composiciones divulgadas en este documento pueden ser formuladas también como una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede incluir liposomas que penetran en las células de interés o el *stratum corneum* y se fusionan con la membrana de la célula, dando por resultado la entrega de los contenidos de los

liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomes. Los niosomes son vesículas de lípidos similares a los liposomas, con membranas que consisten en gran parte de los lípidos no iónicos, algunas de las tales formas son eficaces para el transporte de los compuestos a través del stratum corneum.

- 5 Los compuestos de la Fórmula (I), pueden ser administrados también en formas de liberación sostenida o en sistemas de dispensación de los medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de los materiales representativos de liberación sostenida puede ser encontrada también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

10 ***El modo de administración***

Las composiciones divulgadas en este documento pueden ser administradas de cualquier manera, incluyendo pero no limitándose a, por la vía oral, por la vía parenteral, por la vía sublingual, por la vía transdérmica, por la vía rectal, por la vía transmucosal, por la vía tópica, por la vía de la inhalación, a través de la administración bucal o intranasal o de combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no está limitada a, por la vía intravenosa, por la vía intraarterial, por la vía intraperitoneal, por la vía subcutánea, por la vía intramuscular, por la vía intra-tecal y por la vía intra-articular. Las composiciones pueden ser administradas también en la forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones, así como una infusión i.v. lenta controlada. En una realización preferente, los derivados de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) son administrados por la vía intravenosa o por la vía subcutánea.

Además, esta invención está ilustrada mediante los ejemplos siguientes los cuales no intentan limitar el alcance de la invención de cualquier manera.

- 25 La dosificación administrada, bien como una dosis única o bien como dosis múltiples, variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las propiedades fármaco cinéticas y las características y condiciones del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), el grado de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

30 ***Los pacientes***

En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno o una enfermedad cardiovascular.

- 35 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno o una enfermedad respiratoria.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o trastorno que afecta al metabolismo.

- 40 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno de la piel.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno del hueso.

- 45 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno neuromuscular degenerativo.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad del riñón.

- 50 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno de la reproducción.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o un trastorno que afecta el ojo y/o a la lente o una condición que afecta el oído interno.

- 55 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un trastorno o una enfermedad inflamatoria.

- 60 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad del hígado.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de dolor, tal como el dolor debido a la inflamación.

- 65 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de trastornos alérgicos.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de traumatismos.

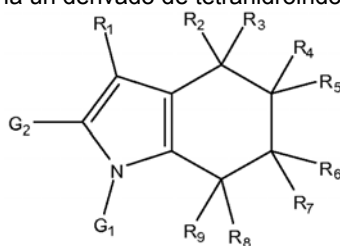
5 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de choque séptico, hemorrágico y anafiláctico.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de una enfermedad o un trastorno del sistema gastrointestinal.

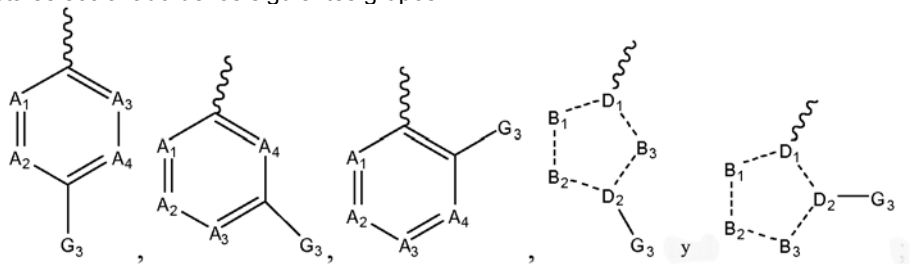
10 En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de un cáncer.

La utilización de acuerdo con la invención

En otra realización, la invención proporciona un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I):



15 En donde G₁ está seleccionado de los siguientes grupos:



G₂ es seleccionado de alquil sustituido de manera opcional tal como metilo, aril sustituido de manera opcional, tal como fenil sustituido de manera opcional (por ejemplo, fenil); heteroaril sustituido de manera opcional tal como piridinil sustituido de manera opcional (por ejemplo 2-piridinil-2-il o 2-piridinil-3-il), o benzimidazolil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 1-metil-1H-benzimidazol-2-il) o benzo [1,4] oxacinil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il) o tiazolil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 1, 3-tiazol-2-il); C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil sustituido de manera opcional;

G₃ es - C (O) NR¹³R¹⁴;

A₁, A₂, A₃ y A₄ son seleccionados de manera independiente de CR¹⁰ ó N;

20 B₁, B₂ y B₃ son seleccionados de manera independiente de NR¹¹, O, CR¹¹R¹² y S;

D₁ y D₂ son CR¹¹;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, son seleccionados de manera independiente de H, halógeno, alquil sustituido de manera opcional tal como metil sustituido de manera opcional (p. ej. metilo); alquenil sustituido de manera opcional;

30 alquil sustituido de manera opcional; aril sustituido de manera opcional; heteroaril sustituido de manera opcional; C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional; heterocicloalquil sustituido de manera opcional; heteroalquil sustituido de manera opcional; OH; NH₂; NHR¹⁵; NHCOR¹⁵; NHSO₂R¹⁵; SR¹⁵; S (O) R¹⁵; SO₂R¹⁵; CO₂H; y CONHR¹⁵;

R¹⁰, es seleccionado de H; halógeno, OH, O-alquil, NH-Alquil, N (Alquil)₂ y alquil sustituido de manera opcional;

R¹¹, R¹², pueden estar de manera independiente ausentes o cuando están presente son seleccionados de H, halógeno, alquil sustituido de manera opcional, alquenil sustituido de manera opcional y alquil sustituido de manera

35 opcional;

R¹³, es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional tal como amino propil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 3-(dibutilamino) propil ó (3-ciclohexil (metil) amino) propil ó (3-butyl(metil)amino) propil ó (3-bencílico (etil) amino) propil ó 3-(dipropilamino) propil ó 2-etilpiperidin-1-il) propil ó 3-(dimetilamino)propil) ó 3-

40 (dietilamino)propil) ó tal como amino etil sustituido de manera opcional (por ejemplo, (2-ciclohexil(metil)amino) etil) ó 2-(dietilamino) etil ó 2-(butilo (etil) amino) etil ó 2-(dimetilamino)etil); y heterocicloalquil alquil sustituido de manera

opcional tal como piperidinil alquil sustituido de manera opcional tal como piperidinil etil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 2-(metilpiperidin-1-il) etil ó piperidin-1-il etil), tal como piperidinil propil sustituido de manera

45 opcional (por ejemplo 2-(metilpiperidin-1-il) propil ó 2-(etilpiperidin-1-il) propil ó (2, 6-dimetilpiperidin-1-il) propil ó (3,5-dimetilpiperidin-1-il) propil ó (4-bencilpiperidin-1-il) propil ó 4-(propilpiperidin-1-il) propil ó 3-(piperidin-1-ilpropil),

tales como piperacinil alquil sustituido de manera opcional tal como piperacinil propil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 4-(etilpiperacin-1-il) propil ó 4-(propilpiperacin-1-il) propil ó (4-bencilpiperacin-1-il) propil), tal como

50 piperacinil etil sustituido de manera opcional (por ejemplo, (4-metilpiperacin-1-il) etil); tales como pirrolidinil alquil sustituido de manera opcional, tal como pirrolidinil metil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 1-etilpirrolidin-2-il-metil) ó tal como pirrolidinil propil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 3-pirrolidin-1-il-propil); tal como

azepan alquil sustituido de manera opcional, tal como azepan propilo sustituido de manera opcional (por ejemplo, 3-

azepan-1-ilpropil ó 2-azepan-1-iletíl); tales como morfolinil alquil sustituido de manera opcional, tal como morfolinil etil sustituido de manera opcional (por ejemplo, etil 2-morfolin-4-il) ó tal como propil morfolinil sustituido de manera opcional (por ejemplo, 3-morfolin-4-ilpropil); R¹⁴ es seleccionado de H y alquil sustituido de manera opcional;

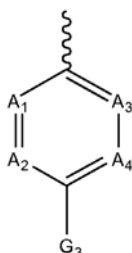
R¹⁵ es seleccionado de H; alquil sustituido de manera opcional; alquenil sustituido de manera opcional; alquiniil sustituido de manera opcional; C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional; heterocicloalquil sustituido de manera opcional; aril sustituido de manera opcional; heteroaril sustituido de manera opcional; alquil aril sustituido de manera opcional; alquil heteroaril sustituido de manera opcional; aril alquil sustituido de manera opcional; heteroaril alquil sustituido de manera opcional; alquil C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional; alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional; C₃-C₈-cicloalquil alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional;

" ---- " es seleccionado de un sencillo y un doble enlace; así como las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición de entre las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades de la piel y/o el hueso, las enfermedades neuromusculares degenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, las enfermedades alérgicas, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, los cánceres, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y/o trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

En otra realización, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) en donde G₁, G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, A₁, A₂, A₃, y A₄, son como están definidos en la descripción detallada así como las sales aceptables farmacéuticamente y sus tautómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de entre los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos del metabolismo, los trastornos de la piel, los trastornos del hueso, los trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente o las condiciones que afectan el oído interno, los trastornos inflamatorios, las enfermedades del hígado, el dolor, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques sépticos, hemorrágicos y anafilácticos, los trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

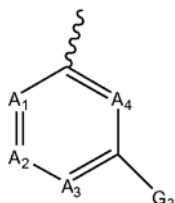
En otra realización, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención en donde la enfermedad o condición está seleccionada de entre los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, los trastornos de la piel, los trastornos del hueso, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia, la distrofia muscular, la esclerosis múltiple, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques sépticos, hemorrágicos y anafilácticos, los cánceres, las enfermedades o los trastornos del sistema gastrointestinal.

En otra realización, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G₁ es:



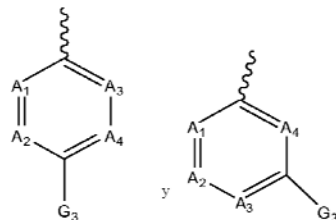
Y donde G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la descripción detallada; A₁, A₂, A₃, y A₄, son CH.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G₁ es:



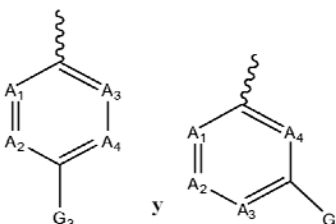
Y donde G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la descripción detallada; A₁, A₂, A₃, y A₄, son CH.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



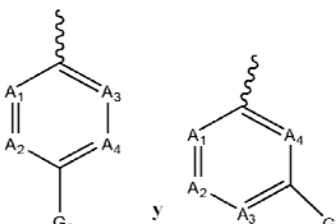
5 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; Al menos uno entre A_1 , A_2 , A_3 , y A_4 , es N.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



10 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; A_2 , es N y A_1 , A_3 , y A_4 , son CH.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



15 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; A_1 , es N y A_2 , A_3 , y A_4 , son CH.

20 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_2 es seleccionado de aril sustituido de manera opcional y heteroaril sustituido de manera opcional.

En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_2 es alquil sustituido de manera opcional.

25 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con el invención en donde R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son H.

30 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde R^1 y R^4 son seleccionados de manera independiente de H y alquil sustituido de manera opcional tal como metilo.

35 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde R^1 y R^4 son seleccionados de manera independiente de H y alquil sustituido de manera opcional; R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son H.

En una realización adicional, la invención proporciona que un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde R^{14} es H.

40 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde que R^{14} tal como metil sustituido de manera opcional.

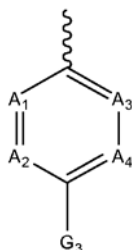
En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con el invención en donde R^{13} es amino alquil sustituido de manera opcional.

En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde R^{13} es heterocicloalquil alquil.

- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde R^{14} es H y R^{13} está seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional.

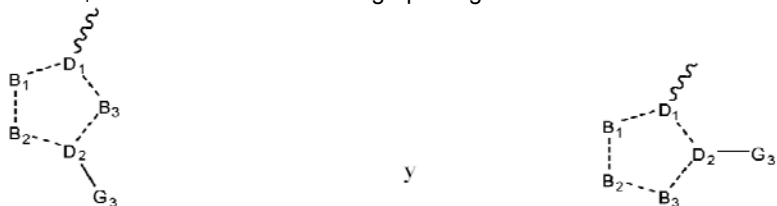
- 10 En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde R^{14} es alquil sustituido de manera opcional y R^{13} es amino alquil sustituido de manera opcional.

En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



- 15 y en donde G_2 , G_3 son como se definen en la descripción detallada; A_1 , A_2 , A_3 , y A_4 son CH; R^1 y R^4 son seleccionados de manera independiente de H y alquil sustituido de manera opcional; R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son H; R^{14} es H y R^{13} es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional.

- 20 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 está seleccionado de los grupos siguientes:



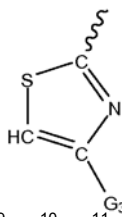
- 25 G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivado activo farmacéuticamente y los tautómeros de los mismos.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



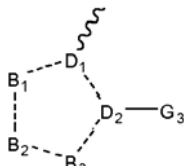
- 30 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , y D_2 , son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



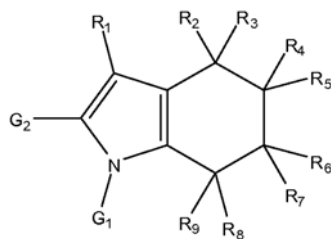
- 35 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



5 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , y D_2 , son como están definidos en la descripción detallada.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I)



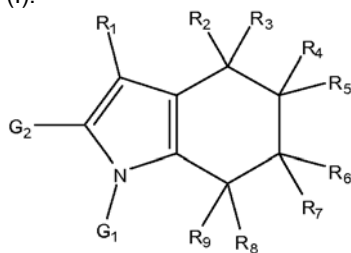
(I)

10 Donde G_1 , G_2 , G_3 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , D_2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada; R^{13} es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional; y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional; así como las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de los mismos, para su utilización como un medicamento

15 En otra realización, la invención proporciona un uso tal y como se define en las reivindicaciones de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I) en donde G_2 , G_3 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , D_2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; y R^{14} es alquil sustituido de manera opcional y R^{13} está seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional; y de alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional; así como las sales de farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de los mismos.

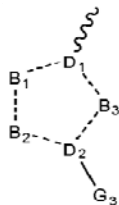
20

En otra realización, la invención proporciona un uso tal y como se define en las reivindicaciones de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I):

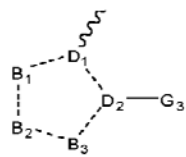


(I)

25 En donde G_1 está seleccionado de los grupos siguientes:



y



G_2 , G_3 , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , D_2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como están definidos en la descripción detallada; así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivado activo farmacéuticamente y los tautómeros de los mismos.

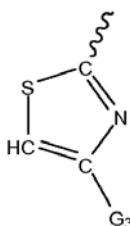
30

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



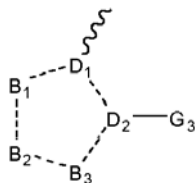
Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , y D_2 , son como están definidos en la descripción detallada.

- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



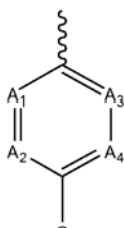
Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada.

- 20 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



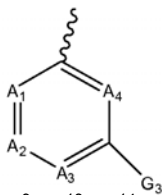
Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , B_1 , B_2 , B_3 , D_1 , y D_2 , son como están definidos en la descripción detallada.

- 25 En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



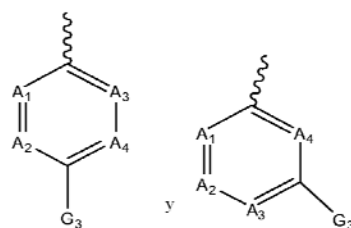
- 30 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada. A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son CH.

En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 es:



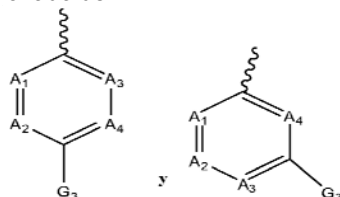
- 35 Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada. A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son CH.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 está seleccionado de:



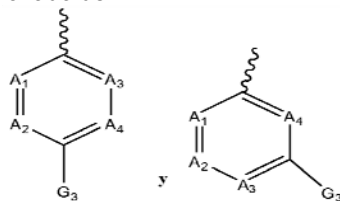
Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada. Al menos uno entre A_1 , A_2 , A_3 y A_4 es N.

- 5 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 está seleccionado de:



Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada. A_2 es N y A_1 , A_3 y A_4 son CH.

- 10 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde G_1 está seleccionado de:



Y donde G_2 , G_3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , R^{14} y R^{15} , son como están definidos en la descripción detallada. A_1 es N y A_2 , A_3 y A_4 son CH.

- 15 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde G_2 es seleccionado de aril sustituido de manera opcional y heteroaril sustituido de manera opcional.

- 20 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde G_2 es seleccionado de alquil sustituido de manera opcional.

- 25 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son H.

En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde R^1 y R^4 están seleccionados de H y alquil sustituido de manera opcional.

- 30 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde R^1 y R^4 están seleccionados de H y alquil sustituido de manera opcional; R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son H.

- 35 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde R^{13} es amino alquil sustituido de manera opcional.

En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde R^{14} es alquil sustituido de manera opcional.

- 40 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención, en donde R^{14} es H y R^{13} es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional.

- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención en donde R^{14} es alquil sustituido de manera opcional y R^{13} es amino alquil sustituido de manera opcional.

En una realización adicional, la invención proporciona un uso de un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

5 En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente del mismo.

10 En otra realización, la divulgación proporciona un derivado de tetrahydroindol de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición de entre los trastornos cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos del metabolismo, los trastornos de la piel, los desordenes del hueso, el trastorno degenerativa neuromuscular, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, las enfermedades que afectan el ojo y/o la lente o las condiciones que afectan el oído interno, los trastornos inflamatorios, las enfermedades del hígado, el dolor, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa).

Los compuestos de la presente invención incluyen en particular aquellos seleccionados del grupo siguiente:

20 N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(4-etilpiperacina-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dibutilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacina-1-il) propil]benzamida;
 N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacina-1-il)propil] benzamida;
 25 N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-(3-azepan-1-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{3-[butil(metil)amino]propil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 30 N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[2-(4-metilpiperacina-1-il) etil]benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida ;
 N-[3-(4-bencilpiperacina-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 35 N-[3-(dipropilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il) propil]benzamida;
 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 40 N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-(2-azepan-1-iletal)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 45 N-{3-[bencil(etil)amino]propil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletal) benzamida;
 N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil] benzamida;
 50 N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dietilamino)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{2-[butil(etil)amino]etil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 55 N-[2-(dietilamino)etil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida;
 N-{2-[butil(etil)amino]etil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dietilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 60 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,1-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 65 N-[3-[ciclohexil(metil)amino]propil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;

N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-2-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazole-4-
 5 carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-2-carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidro-
 1H-indol-1-il]benzamida;
 10 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida;
 y
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida

Los compuestos de la invención han sido denominados de acuerdo con las normas IUPAC utilizadas en el programa
 15 ACD/Name (versión de producto 10.01).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I), sus
 20 tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas tales como los enantiómeros, los
 diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como las sales aceptable farmacéuticamente de los mismos.

Los derivados ejemplificados en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles de
 manera inmediata utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Debe ser apreciado que donde
 estén dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, tiempo, moles
 25 de los reactivos, solventes etc.) también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique
 lo contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o los solventes particulares
 utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, utilizando
 procedimientos de optimización rutinarios.

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en este documento,
 30 que pretenden ser solo ilustraciones de aspectos individuales de la invención y de los métodos y componentes
 equivalentes funcionalmente en el ámbito de la invención. De hecho, se mostrarán aparentes varias modificaciones
 de la invención, además de aquellas que están mostradas y descritas en el presente documento a aquellos
 especializados en Técnica, a partir de la descripción anterior y de los dibujos que se acompañan. Tales
 35 modificaciones está previsto que quepan dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

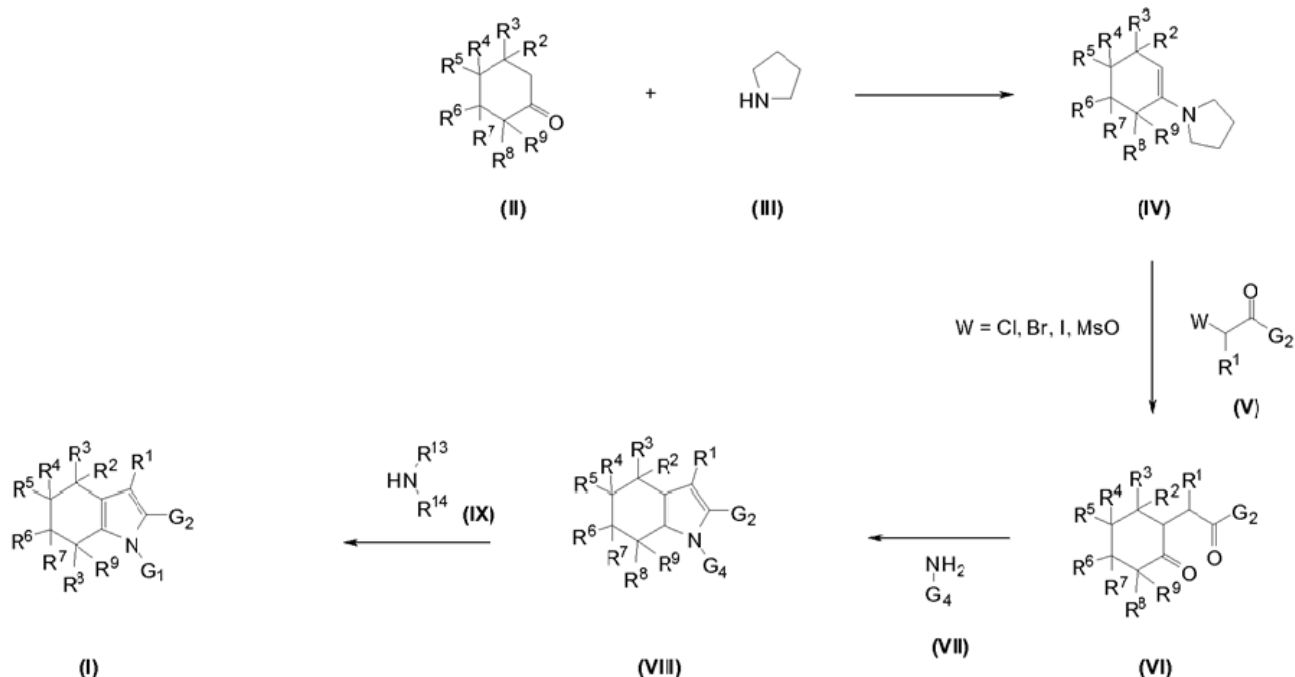
Habiendo sido descrita la invención, los ejemplos siguientes son presentados a modo de ilustración y sin limitación
 alguna.

La síntesis de los compuestos de la invención:

Los derivados de acuerdo con la Fórmula (I) pueden ser preparados a partir de materiales de partida disponibles de
 manera inmediata utilizando los procedimientos y los métodos generales. Debe ser apreciado que donde estén
 dadas condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir, las temperaturas de reacción, tiempo, moles de
 45 los reactivos, solventes etc.) también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se indique lo
 contrario. Las condiciones óptimas de la reacción pueden variar con los reactivos o los solventes particulares
 utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por la persona experta en la Técnica, utilizando
 procedimientos de optimización rutinarios.

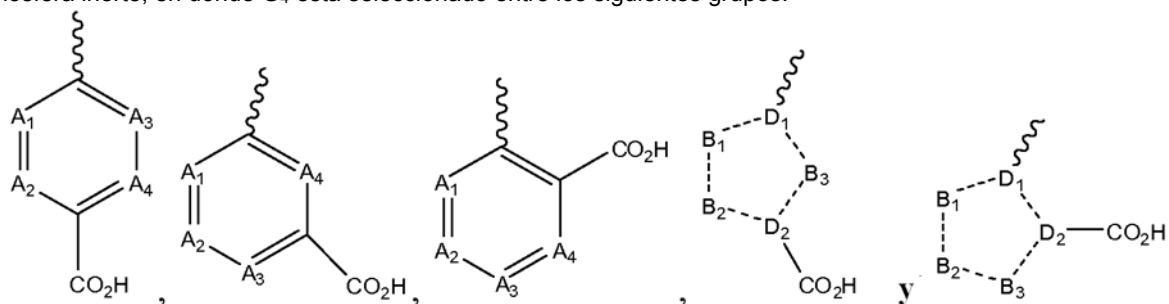
El enfoque sintético general para la obtención de los compuestos de la Fórmula (I) está representado en el Esquema
 50 1 de más abajo. En el mismo, los derivados de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula general (1), por el que los
 sustituyentes, G_1 , G_2 y G_3 , R^1 a R^{14} son como están definidos más arriba, puede ser preparado en tres o cuatro
 pasos químicos, por encargo a medida o derivados de enamina sustituida disponibles comercialmente de acuerdo
 con la Fórmula (IV) siguiendo el protocolo sintético destacado tal como se indica en el Esquema 1 de más abajo. En
 un método más específico, los derivados de la ciclohexanona de acuerdo con la Fórmula (II), en donde R^2 a R^9 son
 55 como están definidos más arriba se reaccionaron con pirrolidina de acuerdo con la Fórmula (III), en presencia de
 tamiz molecular 3Å, en condiciones anhidras y bajo reflujo condiciones para dar los correspondientes derivados de
 enamina de acuerdo con la Fórmula (IV). Esta reacción puede ser realizada en solventes tales como benceno,
 tolueno u otros solventes no reactivos. Los compuestos intermedios de la Fórmula (IV) fueron además reaccionados
 60 con derivados sustituidos de α -halo cetona de acuerdo con la Fórmula (V) en donde G_2 y R^1 son tal y como están
 definidos más arriba, en tolueno o DMF como solventes, permitiendo obtener derivados de 1,4 diquetona de la
 Fórmula (VI).

Esquema 1



Los derivados de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (VIII) están aislados después de la ciclización de los compuestos intermedio de acuerdo con las Fórmulas (VI) y (VII), preferiblemente en condiciones ácidas y bajo atmósfera inerte, en donde G₄ está seleccionado entre los siguientes grupos:

5



Esta reacción puede ser realizada sin solvente o con solventes tales como el tolueno, el DMF u otros solventes no reactivos a temperatura ambiente durante largo tiempo dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos de la Fórmula (V), pero usualmente requiere la necesidad de calefacción térmica tradicional o de métodos de microondas, utilizando las condiciones estándar bien conocidas por la persona especializada en la Técnica tal y como se muestra en el Esquema 1, de más arriba. En un paso subsecuente, los derivados de tetrahidroindol de acuerdo con la Formula (I) son aislados o bien después de la cloración de los compuestos intermedios de la Fórmula (VIII) en presencia de cloruro de oxalil u después del tratamiento de los compuestos de la Fórmula (VIII) con un reactivo de acoplamiento apropiado tal como DCC, HATU o reagente de Mukayama en presencia de una base similar a DIPEA o trietilamina, seguido por la condensación con una amina primaria o secundaria de la Fórmula (IX) tal y como está mostrado en el Esquema 1 de más arriba. Estas reacciones son llevadas a cabo generalmente a temperatura ambiente en solventes tales como el diclorometano, el dicloroetano o el DMF, utilizando las condiciones estándar bien conocidas por la persona experta en la Técnica.

10

15

20

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones de más abajo:

Å (Angström), min (minuto), h (hora), g (gramos), MHz (megahercios), mL (mililitro), mm (milímetros), mmol (milimol), mM (milimolar), ng (nanogramos), nm (nanómetros), RT (temperatura ambiente), NADPH (Nicotinamida adenina dinucleótido difosfato forma reducida) BSA (albúmina de suero bovino), DCF (2, 7-diclorodihidrofluoresceína), DCM (diclorometano), DIPEA (di-isopropil etilamina), DMSO (dimetil sulfóxido), DMF (N, N-dimetilformamida), DAPI (Diamidino-2-fenilindole 4,6), DPI (difeníl-iodonio), cHex (ciclohexano), EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), EGF (Factor de crecimiento epidérmico), EtOAc (acetato de etil), FC (cromatografía Flash sobre gel de Sílice), FCS (Suero fetal ternero), HATU (0-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurionium hexafluorofosfato), HBSS (solución salina tamponada de Hank), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), HUVEC (Células endoteliales del cordón umbilical humano), H₂DCF-DA (2,7-diclorodihidrofluoresceína diacetato),

25

30

5 **IFN** (interferón), **MEM** (2-metoxietoximetil), **MS** (espectrometría de masas), **NBT** (nitroazul de tetrazolio), **NMP** (N-metil-piperacina), **NMR (RMN)** (resonancia magnética), **NOX** (NADPH oxidasa), **PBS** (fosfato tampón salino), **PetEter** (Petroleum Éter), **TEA** (Trietil amina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **tBuOK** (tert-butóxido de potasio), **ROS** (especies reactivas de oxígeno), **rt** (temperatura ambiente), **SOD** (superóxido dismutasa), **SPA** (ensayo de proximidad Scintillation), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (Ultravioleta).

10 En el caso de que el conjunto de métodos generales de síntesis de más arriba, no es aplicable para la obtención de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o de los productos intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de la Fórmula (I), deben ser utilizados los métodos adecuados para la preparación bien conocidos por una persona experta en la Técnica. En general, las vías de síntesis de cualquier compuesto individual de la Fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de productos intermedios necesarios; siendo apreciados una vez más tales factores por aquellos de habilidad ordinaria en la Técnica. Para todos los métodos de protección y de desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en "Protecting Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

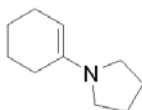
15 Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con las moléculas de solvente mediante la cristalización desde la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la Fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden ser preparadas de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede ser tratada con un ácido adecuado ya sea limpia o en una solución adecuada y la sal resultante aislada del solvente de la reacción ya sea por filtración o mediante la evaporación bajo vacío. Las sales de adición de base aceptables farmacéuticamente puede ser obtenidas de una manera análoga tratando una solución del compuesto de la Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden ser formadas o interconvertidas utilizando las técnicas de resina de intercambio iónico.

20 En lo siguiente, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no están construidos para ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

25 Los datos de datos HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos que se describen más bajo están obtenidos como sigue: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, de 5 a 100% (8 min), plot máximo 230-400 nm; Mass spectra: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros LC/MS: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Bruker DPX-300 MHz.

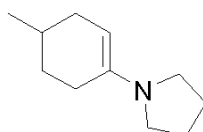
30 Las purificaciones preparativas HPLC se llevan a cabo con el sistema de HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con las columnas Prep Nova-Pak[®] HR C186 µm 60Å, 40 x 30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 10 µm, 50 x 300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones están realizadas con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA; La detección con UV a 254 nm y 220nm; el flujo fue de 20 mL/min (hasta 50 mg). Los análisis TLC fueron realizados en placas pre recubiertas 60 F₂₅₄ de Merck. Las purificaciones mediante la cromatografía flash están realizadas con el soporte SiO₂, utilizando las mezclas de ciclohexano/EtOAc ó de mezclas DCM/MeOH como eluyentes.

35 **Intermedio 1: Formación de 1-ciclohex-1-en-1-ilpirrolidina (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV), Esquema 1)**

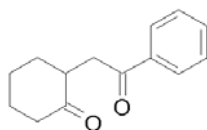


40 Un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene ciclohexanona (3,82 g, 39 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) fue fijado con una trampa de Dean-Stark que contiene tamices molecular de 3Å, un condensador de reflujo y un manto de calefacción. Fue añadido pirrolidina (6,00 mL) y la solución fue calentada a reflujo durante 18 horas. Fue evaporado el solvente y el producto crudo 1-ciclohex-1-en-1-ilpirrolidina fue utilizado directamente para la siguiente reacción. (6,0 g, 102% de rendimiento, pureza del 95% por HPLC). MS (ESI⁺): 152,3; MS (EST⁻): 150,1.

45 **Intermedio 2: Formación de 1-(4-metilciclohex-1-en-1-il)pirrolidina (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV), Esquema 1)**



50 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 1, a partir de 4-metilciclohexanona, y pirrolidina, el compuesto de título fue aislado con el 99% de rendimiento (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 166,4; MS(ESI⁻): 164,6.

Intermedio 3: Formación de 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)

5

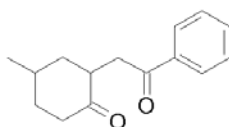
Protocolo 1

10 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía 2,4 mL de 1-ciclohex-1-en-1-ilpirrolidina se agregaron 100 mL de DMF anhidro, bajo nitrógeno. El frasco fue fijado con un embudo de adición que contenía 2-bromo-1-feniletanona (4,12 g) disuelto en 35 mL de DMF anhidro, que fue vertido gota a gota en la solución de enamina sobre 60 minutos. Esta solución fue agitada a temperatura ambiente durante 10 horas, luego fueron añadidos 90 mL de agua a la solución y fue agitada durante otras 11 horas, bajo nitrógeno. La solución entonces fue extraída dos veces con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas y posteriormente lavada con agua (3 x), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para dar un aceite amarillo. El aceite fue purificado mediante cromatografía Flash utilizando un ciclohexano gradiente: EtOAc (9:1). El producto 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona fue utilizado directamente para la siguiente reacción. (4,0 g, 90% de rendimiento, pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 217,4; MS (ESI⁻): 215,6.

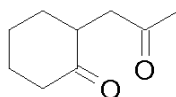
Protocolo 2

20 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía 2,4 mL de 1-ciclohex-1-en-1-ilpirrolidina fueron añadidos 20 mL de NMP anhidro seguido de NaI (0,645 g), bajo nitrógeno. El frasco fue fijado con un embudo de adición que contenía 2-bromo-1-feniletanona (4,12 g) disuelto en 35 mL de NMP anhidro, el cual fue vertido gota a gota en la solución de enamina durante 60 min. Esta solución fue agitada a temperatura ambiente durante 10h y fueron añadidos 90 mL de agua a la solución y esta fue agitada durante otras 11 horas, bajo nitrógeno. La solución fue extraída dos veces con acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas y posteriormente se lavaron con agua (3 x), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada hasta dar un aceite amarillo. El aceite fue purificado mediante cromatografía Flash utilizando un gradiente ciclohexano: EtOAc (9:1). El producto 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona fue utilizado directamente para la siguiente reacción. (4,1 g, rendimiento de 91%, 98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 217,4; MS (ESI⁻): 215,6.

35

Intermedio 4: Formación de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl)ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)

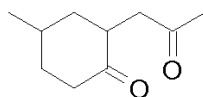
40 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 3, a partir de 1-(4-metilciclohex-1-en-1-il)pirrolidina y 2-bromo-1-feniletanona, el compuesto de título fue aislado con el 98% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 231,5; MS (ESI⁻): 229,4.

Intermedio 5: Formación de 2-(2-oxopropil) ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)

45

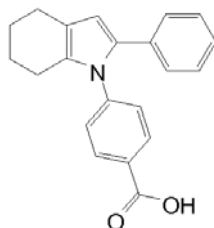
50 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 3, a partir de 1-ciclohex-1-en-1-ilpirrolidina y 1-bromopropan-2-ona, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 92% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 155,3; MS (ESI⁻): 153,2

Intermedio 6: Formación de 4-metil - 2-(2-oxopropil) ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)



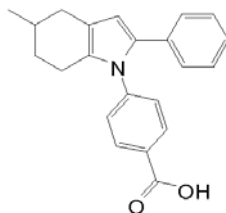
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 3, a partir de 1-(4-metilciclohex-1-en-1-il) pirrolidina y 1-bromopropan-2-ona, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 91% (94% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 169,3; MS (ESI⁻): 167,5.

Intermedio 7: Formación de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)



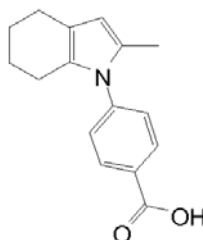
10 A una solución de 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona (0,18 g) en ácido acético glacial (3,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL, bajo nitrógeno, fue fijado con una manta de calefacción y condensador de reflujo. A esta solución fue añadido 4-amino ácido benzoico (0,138 g), que fue calentado entonces a 110° C durante 3 horas. La solución fue
15 enfriada a temperatura ambiente, fueron añadidos 8 mL de agua y la solución fue agitada durante 18 horas bajo nitrógeno. El sólido fue filtrado, lavado con agua y recristalizado en acetonitrilo con el fin de proporcionar 0,18 g de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzoico (rendimiento del 67%, pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 318,4; MS(ESI⁻): 316,5.

20 **Intermedio 8: Formación de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 7, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 73% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 332,5; MS (ESI⁻): 330,4.

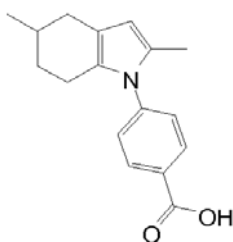
30 **Intermedio 9: Formación de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-t-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 7, a partir de 2-(2-oxopropil) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el 65% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 256,4; MS (ESI⁻): 254,4.

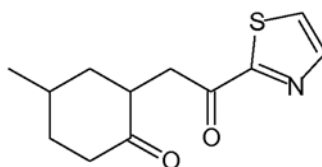
40 **Intermedio 10: Formación de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**

[0217]



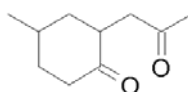
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 7, a partir de 4-metil - 2-(2-oxopropil) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el 66% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 270,5; MS (ESI⁻): 268,4.

Intermedio 11: Formación de 4-metil-2-[2-oxo-2-(1,3-tiazol-2-il) etil] ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)



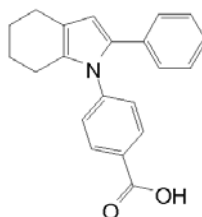
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 3, a partir de 1-(4-metilciclohex-1-en-1-il) pirrolidina y 2-bromo-1-(1,3-tiazol-2-il) etanona, el compuesto de título fue aislado con el 90% de rendimiento (pureza de 94% por HPLC). MS (ESI⁺): 238,3; MS (ESI⁻): 236,4

15 **Intermedio 12: Formación de 4-metil - 2-(2-oxopropil) ciclohexanona (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI), Esquema 1)**



20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 3, a partir de 1-(4-metilciclohex-1-en-1-il) pirrolidina y 1-bromopropan-2-, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 91% (94% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 169,3; MS (ESI⁻): 167,5.

25 **Intermedio 13: Formación de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



30 **Protocolo 1**

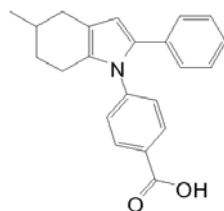
35 A una solución de 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona (0,18 g) en ácido acético glacial (3,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 25 mL, bajo nitrógeno, fue fijada con una manta de calefacción y condensador de reflujo. A esta solución le fue añadido ácido 4-aminobenzoico (0,138 g), que fue calentado entonces a 110° C durante 3 horas. La solución fue enfriada a temperatura ambiente, fueron añadidos 8 mL de agua y la suspensión fue agitada durante 18 horas bajo nitrógeno. El sólido fue filtrado, lavado con agua y recristalizado en acetonitrilo con el fin de proporcionar 0,18 g de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzoico (rendimiento del 67%, pureza del 98% mediante HPLC).

Protocolo 2

40 A una solución de 2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona (0.30 g, 1 eq) en solución de tolueno / NMP (3,0 mL) en un matraz de fondo redondo de 10 mL, bajo nitrógeno, fue fijado con una manta de calefacción y Dean Stark. A esta solución le fue añadido 4-amino ácido benzoico (0,138 g, eq 0,8), PTSA (0,02 g, 10% mol). La mezcla de la reacción fue calentada entonces a 130 ° C y fue monitorizada por TLC y LC/MS. Usualmente después de 3 horas agitando, la solución fue enfriada a temperatura ambiente, fueron añadidos 5 mL de agua y la suspensión fue agitada durante 18

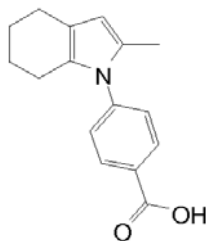
horas bajo nitrógeno. El sólido fue filtrado, lavado con agua, con el fin de proporcionar 0,21 g de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzoico (rendimiento del 78%, pureza del 98% por HPLC). MS (ESI⁺): 318,4; MS (ESI⁻): 316,5.

- 5 **Intermedio 14: Formación de de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



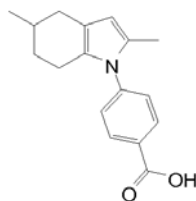
- 10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 73% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 332,5; MS (ESI⁻): 330,4.

- 15 **Intermedio 15: Formación de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con Formula (VIII), Esquema 1)**



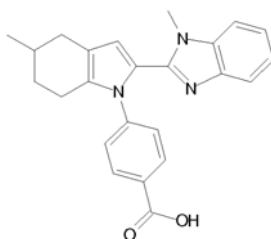
- 20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 2-(2-oxopropil) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el 65% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 256,4; MS (ESI⁻): 254,4.

- 25 **Intermedio 16: Formación de de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



- 30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil - 2-(2-oxopropil) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con un 66% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 270,5; MS (ESI⁻): 268,4.

- 35 **Intermedio 17: Formación de 4-[5-metil-2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**

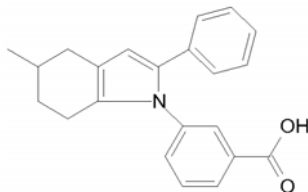


Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-[2-(1-metil-1Hbenzimidazol-2-il)-2-oxoetil] ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con

un 60% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 386,6; MS (ESI⁻): 384,2.

Intermedio 18: Formación de de 3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

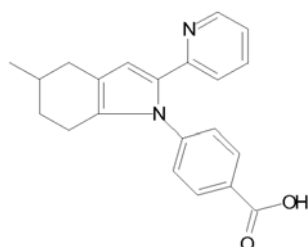
5



10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y 3-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el 69% de rendimiento (98% de pureza por HPLC) .MS (ESI⁺): 332,4; MS(ESI⁻): 330,6.

Intermedio 19: Formación de 4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

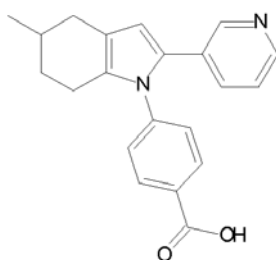
15



20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-piridin-2-iletíl) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el 65% rendimiento (96% de pureza por HPLC) .MS (ESI⁺): 333,5; MS (ESI⁻): 331,6.

Intermedio 20: Formación de 4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

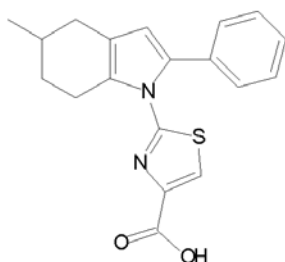
25



25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-piridin-3-iletíl) ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con un 63% de rendimiento (98% de pureza por HPLC) .MS (ESI⁺): 333,5; MS (ESI⁻): 331,4.

Intermedio 21: Formación de 2-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazole-4-acido carboxílico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

30

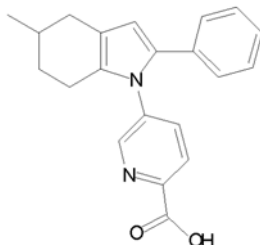


35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y metil 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato, el compuesto de título fue aislado con el 49%

rendimiento (93% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 339,5; MS (ESI⁻): 337,4.

Intermedio 22: Formación de 5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-2- ácido carboxílico
(Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

5

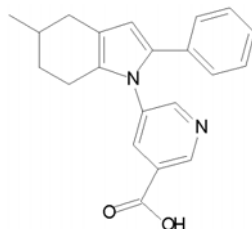


Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y 5-aminopiridina-2- ácido carboxílico, el compuesto de título fue aislado con el 71% de rendimiento (96% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 334,7; MS (ESI⁻): 332,4.

10

Intermedio 23: Formación de 5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3- ácido carboxílico
(Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

15

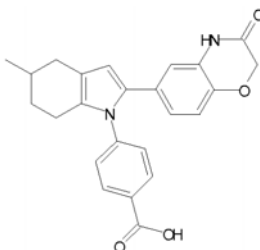


Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona y 5-aminopiridina-3- ácido carboxílico, el compuesto de título fue aislado con el 48% de rendimiento (98% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 334,5; MS (ESI⁻): 332,4.

20

Intermedio 24: Formación de 4-[5-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico
(Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

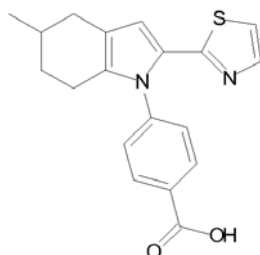
25



Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 6 [(5-metil-2-oxociclohexil) acetil]-2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-uno y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con un 60% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 403,7; MS (ESI⁻): 401,2.

30

Intermedio 25: Formación de 4-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico
(Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)

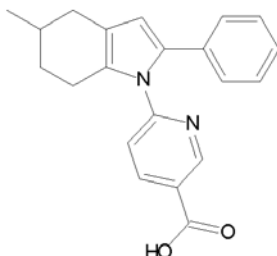


35

Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-[2-oxo-2-

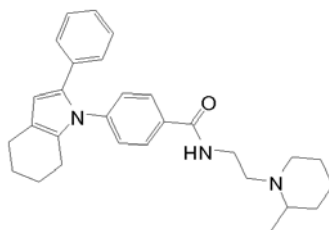
(1,3-tiazol-2-il) etil] ciclohexanona y 4-amino ácido benzoico, el compuesto de título fue aislado con el rendimiento del 45% (94% de pureza por HPLC) .MS (ESI⁺): 339,5; MS (ESI⁻): 337,7.

5 **Intermedio 26: Formación de 6-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3- ácido carboxílico (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII), Esquema 1)**



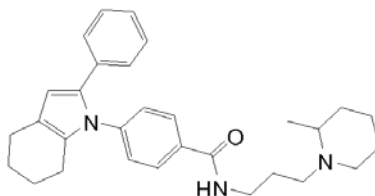
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el intermedio 13, a partir de 4-metil-2-(2-oxo-2-feniletíl) ciclohexanona 6-aminopiridina-3- ácido carboxílico, el compuesto de título fue aislado con el 60% de rendimiento (96% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 333,7; MS (ESI⁻): 331,6.

15 **Ejemplo 1: Formación de N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (1) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



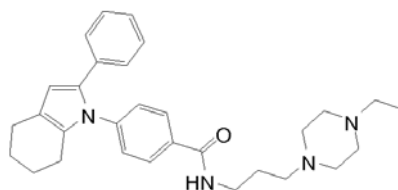
20 Una solución de DCM que contiene 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7, leq.) fue agitada a temperatura ambiente, fueron añadidos DMAP (1.1 equivalente) y 2-(2-metilpiperidin-1-il) etanamina (1 eq). La mezcla de reacción fue entonces enfriada a 0 ° C y se añadió en porciones EDC (1.1 eq). Después de agitación durante 1 hora a 0 ° C, la mezcla de la reacción fue permitida ser calentada a temperatura ambiente. La reacción fue monitorizada por TLC y LC/MS. Usualmente después de 12 horas, agitando a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción fue hidrolizada, lavada con solución de carbonato de sodio (10%), secada sobre MgSO₄ y evaporada *in vacuo* para dar un producto crudo. La cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 60% de EtOAc en hexano dio, después de la evaporación, el producto esperado N-[2-(2-metilpiperidin-1-il) etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (1) como un sólido beige con un rendimiento del 80% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 442,7; MS (ESI⁻): 440,5.

30 **Ejemplo 2: Formación de N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (2) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



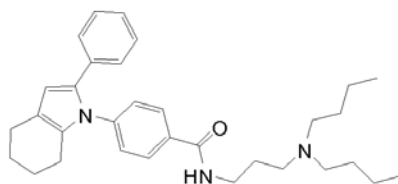
35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio7) y 3-(2-metilpiperidin-1-il)propan-1-amina, el compuesto de título (2) fue el aislado como un sólido beige con un rendimiento de 66% (82% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 456,6; MS (ESI⁻): 454,7.

40 **Ejemplo 3: Formación de N-[3-(4-etilpiperacín-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (3) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



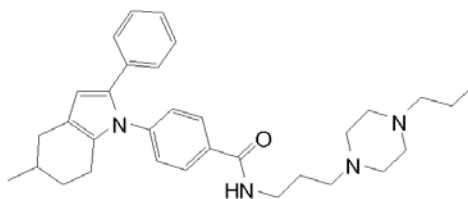
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-(4-etilpiperacín-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título **(3)** fue aislado como un sólido beige con un 69% de rendimiento (92% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 471,8; MS (ESI⁻): 469,5.

10 **Ejemplo 4: Formación de N-[3-(dibutilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida (4) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



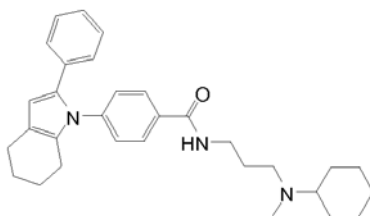
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y N, N-dibutilpropano-1, 3-diamina, el compuesto de título **(4)** fue aislado como un sólido beige con un 72% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 486,8; MS (ESI⁻): 484,7.

20 **Ejemplo 5: Formación de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacín-1-il)propil]benzamida (5) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



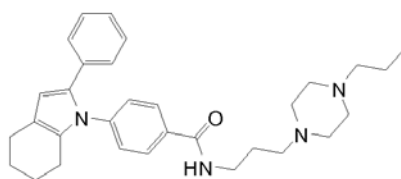
25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 8) y 3-(4-propil piperacín-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título **(5)** fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 70% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 499,8; MS (ESI⁻): 497,6.

30 **Ejemplo 6: Formación de N-[3-(ciclohexil (metil)amino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida (6) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



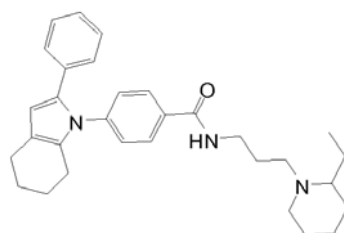
35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y N-ciclohexil-N-metil propano-1, 3-diamina, el compuesto de título **(6)** fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 71% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,6.

40 **Ejemplo 7: Formación de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacín-1-il)propil]benzamida (7) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



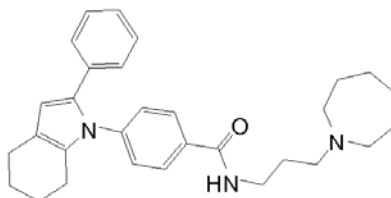
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-(4-etilpiperacina-1-il)propan-1-amina, el compuesto de título (**7**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 66% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 485,7; MS (ESI⁻): 483,8.

10 **Ejemplo 8: Formación de N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (8) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



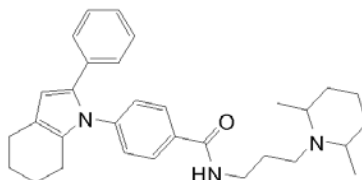
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-(2-etilpiperidin-1-il)propan-1-amina, el compuesto de título (**8**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 62% (94% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,7.

20 **Ejemplo 9: Formación de N-(3-azepan-1-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida (9) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



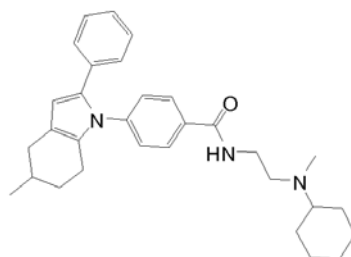
25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-azepan-1-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (9) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 68% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 466,8; MS (ESI⁻): 464,5.

30 **Ejemplo 10: Formación de N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il) propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (10) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



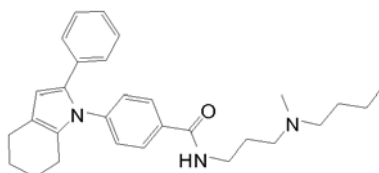
35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-(2, 6-dimetil piperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**10**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 70% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,8.

40 **Ejemplo 11: Formación de N-[2-[ciclohexil (metil)amino]etil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (11) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



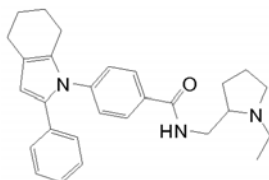
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 8) y N-ciclohexil-N-metiletano-1,2-diamina, el compuesto del título (**11**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 68% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,7.

10 **Ejemplo 12: Formación de N-[3-(butil (metil)amino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (12) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



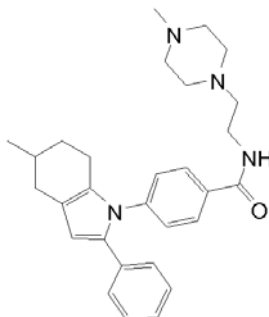
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir del 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y de N-butilo-N-metil propano-1, 3-diamina, el compuesto de título (**12**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 75% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 444,7; MS (ESI⁻): 442,7.

20 **Ejemplo 13: Formación de N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (13) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**

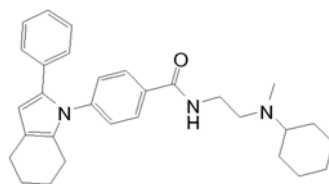


25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 1-(1-etilpirrolidin-2-il) metanamina, el compuesto de título (**13**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 70% (94% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 428,7; MS (ESI⁻): 426,6.

30 **Ejemplo 14: Formación de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[2-(4-metilpiperacín-1-il) etil] benzamida (14) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



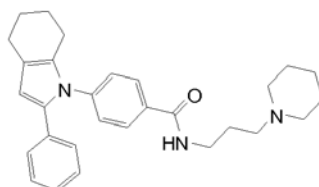
35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 8) y 2-(4-metil piperacín-1-il) etanamina, el compuesto de título (**14**) fue aislado como un sólido beige con un 69% de rendimiento (93% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 457,7; MS (ESI⁻): 455,8.

Ejemplo 15: Formación de N-(2-[ciclohexil(metil)amino]etil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (15) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)

5

5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y N-ciclohexil-N-metiletano-1,2-diamina, el compuesto de título (15) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 72% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 456,7; MS (ESI⁻): 454,6.

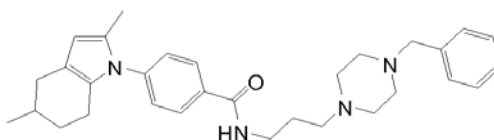
10

Ejemplo 16: Formación de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil) benzamida (16) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)

15

15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-piperidin-1-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (16) fue aislado como sólido beige con un 64% de rendimiento (92% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 442,7; MS (ESI⁻): 440,6.

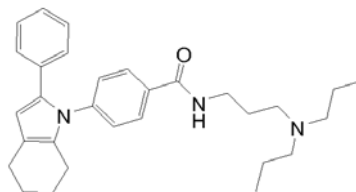
20

Ejemplo 17: Formación de N-[3-(4-bencilpiperacina-1-il) propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (17) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)

25

25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 3-(4-bencilpiperacina-1-il)propan-1-amina, el compuesto de título (17) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 66% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 485,8; MS (ESI⁻): 483,6.

30

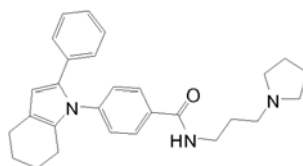
Ejemplo 18: Formación de N-[3-(dipropilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (18) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)

35

35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y N, N-dipropilpropano-1, 3-diamina, el compuesto de título (18) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 68% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 458,9; MS (ESI⁻): 456,8.

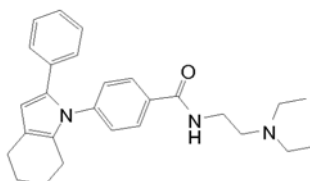
40

Ejemplo 19: Formación de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil) benzamida (19) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



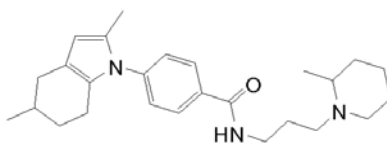
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (**19**) fue aislado como un sólido beige con un 69% de rendimiento (pureza 97% por HPLC). MS (ESI⁺): 428,6; MS (ESI⁻): 426,6.

10 **Ejemplo 20: Formación de N-[2-(dietilamino) etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)benzamida (20)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



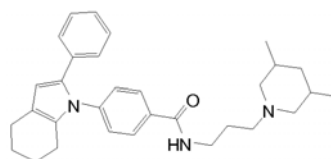
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y N, N-dietiletano-1, 2-diamina, el compuesto de título (**20**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 66% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 416,6; MS (ESI⁻): 414,7.

20 **Ejemplo 21: Formación de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il) propil] benzamida (21)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



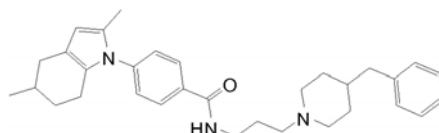
25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 3-(2-metilpiperidin-1-il)propan-1-amina, el compuesto de título (**21**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 70% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 408,8; MS (ESI⁻): 406,7.

30 **Ejemplo 22: Formación de N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il) propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (22)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



35 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-(3, 5-dimetil piperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**22**) fue aislado como un sólido e beige con un rendimiento de 68% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,9; MS (ESI⁻): 468,6.

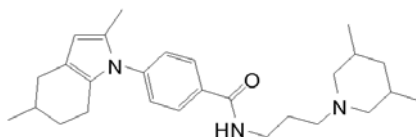
40 **Ejemplo 23: Formación de N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il) propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (23)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-

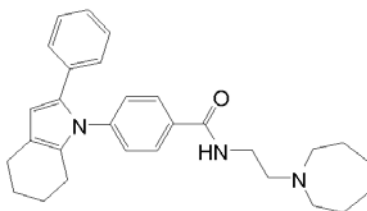
tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 3-(4-bencilpiperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**23**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 78% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 484,8; MS (ESI⁻): 482,7.

5 **Ejemplo 24: Formación de N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il) propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (24)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



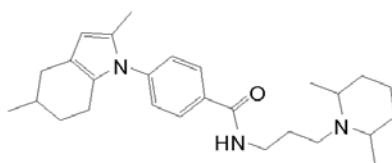
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 3-(3, 5-dimetil piperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**24**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 75% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 422,7; MS (ESI⁻): 420,7.

15 **Ejemplo 25: Formación de N-(2-azepan-1-iletíl)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (25)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



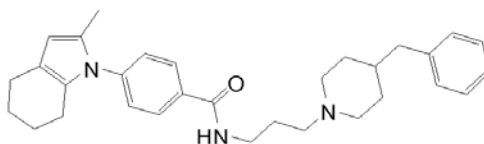
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 2-azepan-1-iletanamina, el compuesto del título (**25**) fue aislado como un sólido beige con un 79% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 442,8; MS (ESI⁻): 440,6.

25 **Ejemplo 26: Formación de N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il) propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (26)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



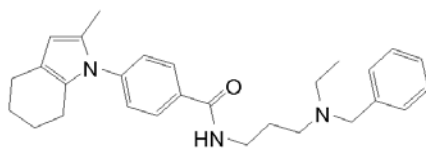
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**26**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 75% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 422,8; MS (ESI⁻): 420,6.

35 **Ejemplo 27: Formación de N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il) propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (27)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



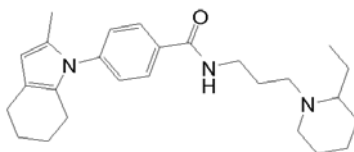
40 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y 3-(4-bencilpiperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título (**27**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 78% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,9.

45 **Ejemplo 28: Formación de N-[3-[bencil(etil)amino]propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (28)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



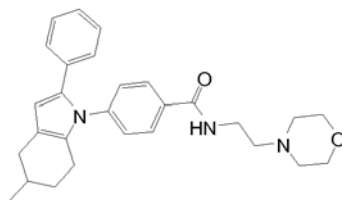
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y N-bencil-N-etilpropano-1,3-diamina, el compuesto de título (**28**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 72% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 430,6; MS (ESI⁻): 428,5.

Ejemplo 29: Formación de N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (29) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



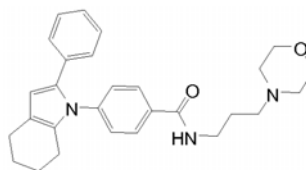
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y 3-(2-etilpiperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto del título (**29**) fue aislado como un sólido beige con un 70% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 408,6; MS (ESI⁻): 406,5.

Ejemplo 30: Formación de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl) benzamida (30) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



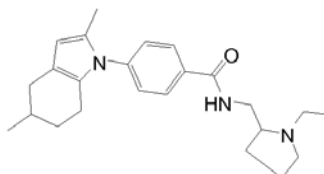
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 8) y 2-morfolin-4-ilethanamina, el compuesto de título (**30**) fue aislado como un sólido en beige con un rendimiento de 70% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 444,6; MS (ESI⁻): 442,7.

Ejemplo 31b: Formación de N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (31) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



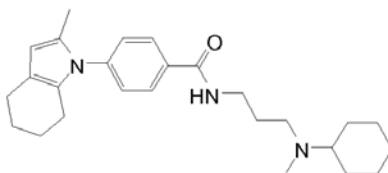
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 7) y 3-morfolin-4-ilpropan-1-amina, el compuesto de título (**31**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 71% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 444,6; MS (ESI⁻): 442,6.

Ejemplo 32: Formación de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il)-N-f(1-etilpirrolidin-2-il) metil benzamida (32) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



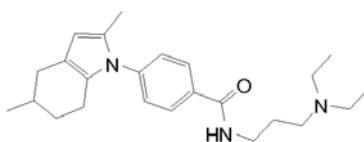
Seguendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y 1-(1-etilpirrolidin-2-il) metanamina, el compuesto de título **(32)** fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 76% (94% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 380,6; MS (ESI⁻): 378,6.

5 **Ejemplo 33: Formación de N-[3-(ciclohexil (metil)amino)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (33)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



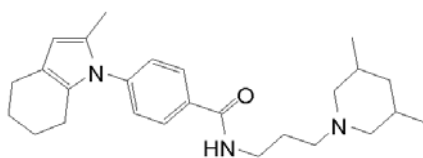
10 Seguendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y N-ciclohexil-N-metilpropano-1,3-diamina, el compuesto de título **(33)** fue aislado como un sólido beige con un rendimiento del 72% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 408,7; MS (ESI⁻): 406,8.

15 **Ejemplo 34: Formación de N-[3-(dietilamino) propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (34)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



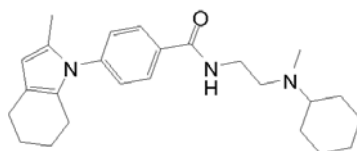
20 Seguendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 10) y N, N-etilpropano-1, 3-diamina, el compuesto de título **(34)** fue aislado como un sólido beige con un 764% de rendimiento (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 381,6; MS (ESI⁻): 379,6.

25 **Ejemplo 35: Formación de N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il) propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (35)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



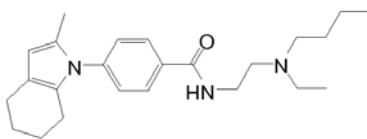
30 Seguendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y 3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il) propan-1-amina, el compuesto de título **(35)** fue aislado como un sólido amarillento con un 62% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 408,5; MS (ESI⁻): 406,6.

35 **Ejemplo 36: Formación de N-[2-(ciclohexil(metil)amino)etil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (36)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



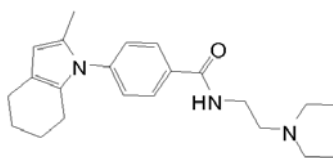
40 Seguendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y N-ciclohexil-N-metiletano-1,2-diamina, el compuesto de título **(36)** fue aislado como un sólido beige con el 68% de rendimiento (92% pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 394,5; MS (ESI⁻): 392,6.

45 **Ejemplo 37: Formación de N-[2-(butil (etil)amino)etil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (37)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



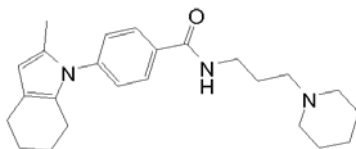
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y N-butil-N-etiletano-1,2-diamina, el compuesto de título (**37**) fue aislado como un sólido beige con el 70% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 382,6; MS (ESI⁻): 380,6.

Ejemplo 38: Formación de N-[2-(dietilamino) etil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida (38) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



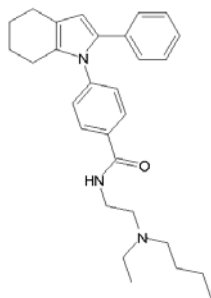
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y N, N-dietiletano-1, 2-diamina, el compuesto de título (**38**) fue aislado como un sólido beige con el rendimiento del 71% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 354,5; MS (ESI⁻): 352,6.

Ejemplo 39: Formación de 4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil) benzamida (39) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



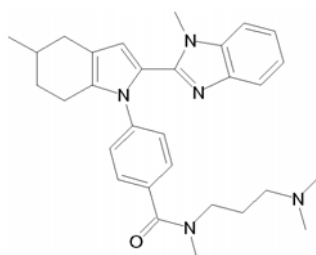
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-metiloctahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 9) y 3-piperidin-1-ilpropan-1-amina, el compuesto del título (**40**) fue aislado como un sólido beige con el 68% de rendimiento (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 380,5; MS (ESI⁻): 378,6.

Ejemplo 40: Formación de N-[2-[butil (etil) amino]etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (40) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



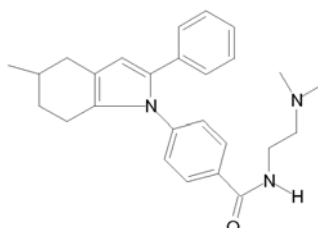
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 13) y N-butil-N-etiletano-1,2-diamina, el compuesto del título (40) fue aislado como un sólido blanco con un 52% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 444,6; MS (ESI⁻): 442,7.

Ejemplo 41: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] benzamida (41) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



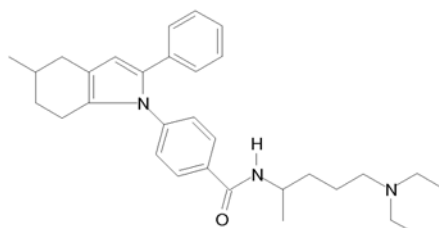
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-[5-metil-2 (1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico (Intermedio 17) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**41**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 61% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 484,9; MS (ESI⁻): 482,6.

10 **Ejemplo 42: Formación de N-[2-(dimetilamino) etil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (42) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



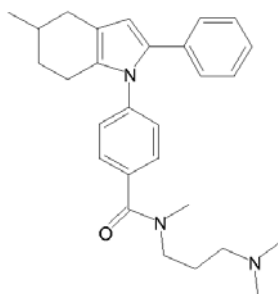
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 14) y N, N-dimetiletano-1, 2-diamina, el compuesto de título (**42**) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 70% (95% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 402,8; MS (ESI⁻): 400,6.

20 **Ejemplo 43: Formación de N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (43) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (intermedio 14) y N, N-dietilpentano-1, 4-diamina, el compuesto de título (**43**) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 50% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 472,9; MS (ESI⁻): 470,7.

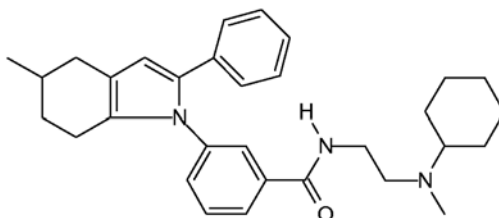
30 **Ejemplo 44: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (44) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 14) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el

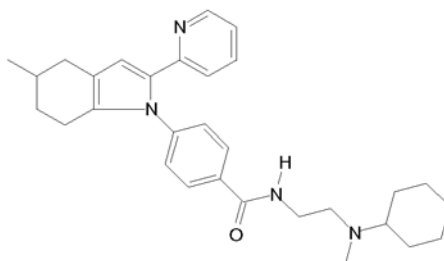
compuesto de título (**44**) fue aislado como un sólido blanco con un 63% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 430,4; MS (ESI⁻): 428,8.

5 **Ejemplo 45: Formación de N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (45) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



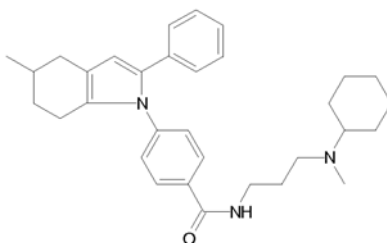
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 18) y N-ciclohexil-N-metiletano-1,2-diamina, el compuesto de título (**45**) fue aislado como un sólido blanco con un 50% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 470,8; MS (ESI⁻): 468,6.

15 **Ejemplo 46: Formación de N-{2-[ciclohexil (metil)amino]etil}-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (46) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



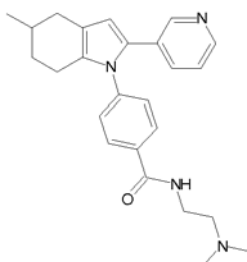
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 19) y N-ciclohexil-N-metiletano-1,2-diamina, el compuesto del título (**46**) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 70% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 471,7; MS (ESI⁻): 469,4.

25 **Ejemplo 47: Formación de N-{3-[ciclohexil (metil)aminol]propil}-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (47) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



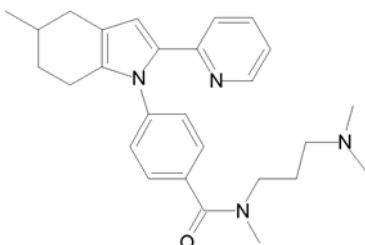
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 14) y N-ciclohexil-N-metilpropano-1,3-diamina, el compuesto del título (**47**) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 48% (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 484,8; MS (ESI⁻): 482,4.

35 **Ejemplo 48: Formación de N-{2-(dimetilamino) etil}-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-1-il) benzamida (48) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



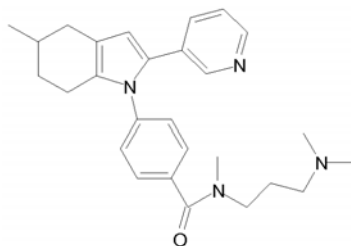
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 20) y N, N-dimetiletano-1, 2-diamina, el compuesto de título (**48**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 53% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 403,8; MS (ESI⁻): 401,6.

10 **Ejemplo 49: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (49) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



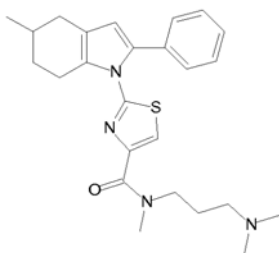
15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 19) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto del título (**49**) fue aislado como un sólido blanco con un 57% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 431,7; MS (ESI⁻): 429,8.

20 **Ejemplo 50: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida (50) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (intermedio 20) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**50**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 50% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 431,7; MS (ESI⁻): 429,6.

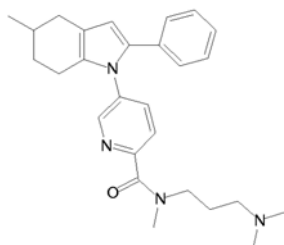
30 **Ejemplo 51: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-2-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazole-4-carboxamida (51) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 2-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazole-4- ácido carboxílico (Intermedio 21) y N, N, N' - trimetilpropano-1,3-

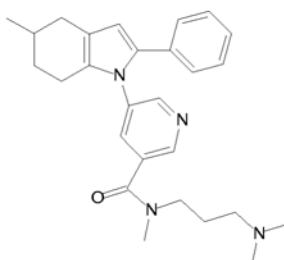
diamina, el compuesto de título (**51**) fue aislado como un sólido amarillento con el 46% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 437,9; MS (ESI⁻): 435,6

5 **Ejemplo 52: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-2-carboxamida (52) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



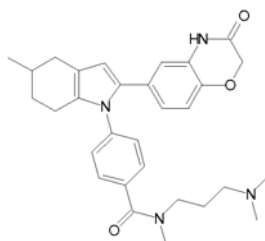
10 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-2- ácido carboxílico (Intermedio 22) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**52**) fue aislado como un sólido blanco con un rendimiento de 54% (96% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 431,4; MS (ESI⁻): 429,7.

15 **Ejemplo 53: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida (53) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



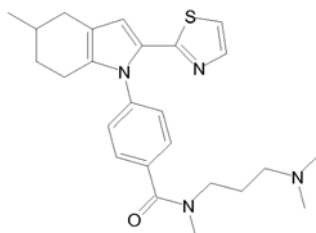
20 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3- ácido carboxílico (Intermedio 23) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**53**) fue aislado como un sólido amarillento con un 52% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 431,8; MS (ESI⁻): 429,7.

25 **Ejemplo 54: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] benzamida (54) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



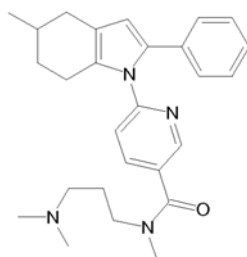
30 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-[5-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico (Intermedio 24) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**54**) fue aislado como un sólido beige con un 58% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 501,8; MS (ESI⁻): 499,7.

35 **Ejemplo 55: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] benzamida (55) (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)**



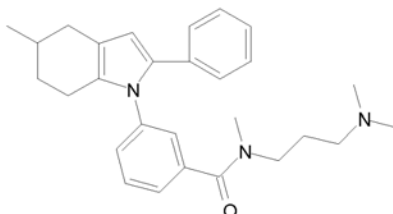
5 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 4-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il] ácido benzoico (Intermedio 25) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto del título (**55**) fue aislado como un sólido amarillento con un rendimiento de 40% (97% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 437,8; MS (ESI⁻): 435,7.

10 **Ejemplo 56: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-6-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida (56)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



15 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 6-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3- ácido carboxílico (Intermedio 26) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto del título (**56**) fue aislado como un sólido beige con un rendimiento de 57% (99% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 431,8; MS (ESI⁻): 429,7.

20 **Ejemplo 57: Formación de N-[3-(dimetilamino) propil]-N-metil-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida (57)** (Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), Esquema 1)



25 Siguiendo los métodos generales tal y como se han establecido para el Ejemplo 1, a partir de 3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) ácido benzoico (Intermedio 18) y N, N, N' - trimetilpropano - 1, 3-diamina, el compuesto de título (**57**) fue aislado como un sólido beige con un 50% de rendimiento (98% de pureza por HPLC). MS (ESI⁺): 430,8; MS (ESI⁻): 428,7.

30 **Ejemplo 58: Medición de los niveles de especies reactivas de oxígeno en los cultivos de células diferentes**

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser analizada por su actividad en la inhibición o en la reducción de la formación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) desde el oxígeno en las células. La actividad de los compuestos es analizada en los siguientes cultivos celulares mediante técnicas diferentes tales como el nitroazul de tetrazolio, el Amplex rojo, la Quimioluminiscencia (Luminol) y el diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H₂DCF-DA) de acuerdo con los protocolos que están detallados más abajo.

35 **La línea celular de microglia humana**

La línea celular de microglia humana (HMC₃, clon 3 de la microglia humana) (Janabi et al., 1995, Neurosci. Lett. 195:105), fueron cultivadas en el MEM (medio esencial mínimo de Eagle), que contiene el 10% de FBS con 50 U/ml de penicilina G sódica 50 µg/ml sulfato de estreptomina y fue incubada a 37 ° C durante 24 horas. Fue añadido IFN-γ (IFN-γ humano, Roche. 11 040 596 001) al medio de cultivo para una concentración final de 10 ng/mL en 24 h, antes de la detección de la formación de O₂⁻.

40 **Las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)**

Las HUVEC fueron cultivadas en medio basal endotelial complementado con hidrocortisona (1 µg/mL, CalbioChem), extracto de cerebro bovino (12 µg/mL), gentamicina (50 µg/mL, CalbioChem), anfotericina B (50 ng/mL, CalBioChem EGF (10 ng/mL y 10% de FCS hasta el cuarto paso. Cuando fue iniciado el quinto paso, las células fueron cultivadas con una concentración más baja de FCS (2%) en ausencia de EGF, si no fue indicado lo contrario. Todos los experimentos fueron realizados con las células del quinto paso. Las células fueron incubadas con OxLDL (lipoproteína de baja densidad oxidada) o su búfer como control durante 24 h, antes de la detección de la formación de O₂⁻.

Las células HL-60

La línea de células de leucemia humana mieloide aguda HL-60 fue cultivada en RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con 10% de suero de ternera inactivado con calor, glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina (Sigma) y 100 µg de estreptomina (Sigma) a 37 ° C bajo una atmosfera humidificada con un 5% de CO₂. La diferenciación de las HL60 al fenotipo neutrófilo fue provocada por la adición de Me₂SO (para una concentración final del 1,25% v/v durante 6 días) al medio de cultivo.

1. Examen con nitroazul de tetrazolio (NBT)

El superóxido intracelular y extracelular fue medido mediante una técnica colorimétrica utilizando un análisis cuantitativo con nitroazul de tetrazolio (NBT). La conversión SOD inhibible de NBT a formazán, un fino precipitado azul, en la presencia del anión de superóxido fue medida usando el espectrómetro de Fluostar Optima (BMG labtech). Siguiendo la incubación con los estímulos apropiados, las células fueron tripsinizadas (1 X tripsina-EDTA), recogidas mediante la centrifugación y lavadas con PBS a fin de remover el medio. Fueron emplatadas 5 x 10⁵ células en placas de 48 pozos y se incubaron en una solución salina equilibrada de Hank que contenía 0,5 mg/mL de NBT con o sin 800 U/mL de SOD en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como un control, fue incluido DPI a una concentración final de 10 µM. Después de 2,5 h, las células fueron fijadas y lavadas con metanol con el fin de eliminar el NBT no reducido. El formazán reducido fue disuelto entonces en 230 µl de hidróxido de potasio de 2 M y en 280 µl de dimetilsulfóxido. La absorción fue medida a 630 nm. Para el cálculo, la absorbancia a 630 nm fue normalizada para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue descontada de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue de manera general <10%.

2. Amplex rojo

El peróxido de hidrógeno extracelular fue medido usando Amplex UltraRed (Sondas Moleculares). Las células fueron tripsinizadas (1 x tripsina-EDTA), recogidas mediante centrifugación y re suspendidas en HBSS suplementado con el 1% de glucosa. Las células fueron sembradas en placas negras de 96 pocillos en una densidad de 50'000 células en 200 µl de tampón de análisis (1% de glucosa HBSS que contienen 0,005 U/mL peroxidasa de rábano (Roche) y 50 µM de Amplex rojo en la presencia o ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Como un control, fue incluido DPI en una concentración final de 10 µM. Las placas fueron colocadas en el lector de placas fluorescente Optima Fluorescent y mantenidas a 37° C durante 20 minutos. La fluorescencia fue medida por horas durante 15 min horas con longitudes de onda de excitación y de emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las actividades NOX fueron expresadas como % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI fue, de manera general, < 10%.

La tabla 1 de más abajo resume el porcentaje de inhibición de la actividad NOX medido por Amplex Rojo utilizando las células HL60 diferenciadas DMSO tal y como se está descrito más arriba:

Tabla 1

Compuesto núm.	(%) de Inhibición
(29)	77
(30)	71
(31)	70
(32)	77
(34)	69

La Tabla 2 de más abajo resume la actividad IC₅₀ de NOX medido por Amplex rojo utilizando células HL60 diferenciadas DMSO tal y como se está descrito más arriba:

5

Tabla 2

Compuesto núm.	IC ₅₀ (µM)
(1)	2,9
(3)	3,2
(4)	2,9
(5)	2,8
(6)	1,6
(9)	2,6
(10)	3,1
(12)	1,9
(13)	2,9
(17)	8,6
(28)	7,9
(45)	2,9
(46)	4,3
(49)	6,0
(51)	6,2
(53)	6,3
(54)	2,1
(55)	7,4

3. Quimioluminiscencia (Luminol)

10 Las especies reactivas del oxígeno (ROS) fueron medidas usando la sonda quimioluminiscente luminol. Las células fueron cultivadas y plateadas como se hizo para el Amplex Rojo excepto que el agente de Amplex Rojo fue sustituido por 10 µg/mL de luminol (Sigma 09235). La emisión de luz fue registrada de manera continua a 37 ° C durante 60 minutos utilizando la función de la luminiscencia del lector de placas fluorescente de FluoStar Optima. La media de los cuatro valores en blanco fue descontada de cada valor corregido para cada punto de tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como el % de la actividad en las células de control. La actividad residual de las células tratadas con DPI fue, de manera general, < 10%.

15

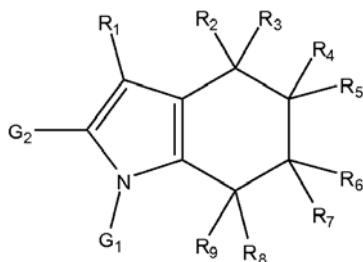
4. 2', 7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCF-DA)

20 Las HUVEC fueron plateadas en los portaobjetos y se mantuvieron inactivas durante la noche en un 0,5% de BSA antes de la estimulación con EGF-β. Las células fueron cargados durante 10 minutos con 5 µM de CM-H₂DCFDA en medio libre de rojo fenol en la oscuridad y luego tratadas con TGF-β (R&D Systems) en la presencia o en la ausencia de los compuestos de acuerdo con la invención. Las células fueron entonces visualizadas mediante microscopía de la inmunofluorescencia después de la fijación y tinción de los núcleos con DAPI o examinadas vivas usando la microscopía confocal. La fluorescencia DCF fue visualizada en una longitud de onda de excitación de 488 nm y de emisión a 515 a 540 nm. Con el fin de evitar la foto oxidación del colorante indicador, fueron recogidas imágenes con una sola exploración rápida mediante escáner utilizando parámetros idénticos para todas las muestras. Para el cálculo, la absorbancia a 540 nm fue normalizada a la absorbancia a 540 nm para cada pocillo individual. La media de los cuatro valores en blanco fue descontada de cada valor corregido para cada punto del tiempo. Las actividades NOX fueron expresadas como el % de la actividad en las células de control. La actividad residual de células tratadas con DPI, fue, de manera general, < 10%.

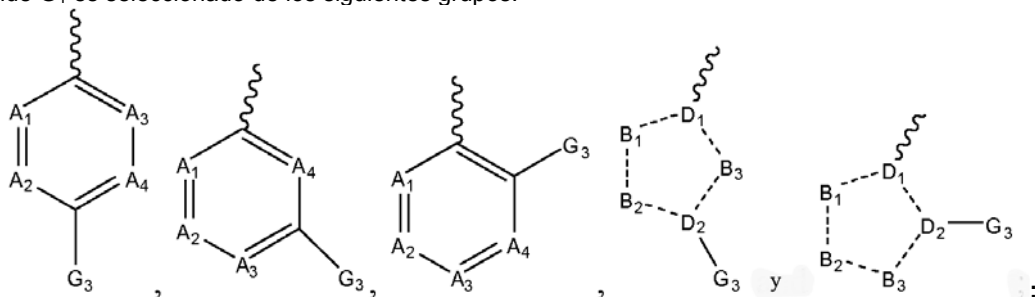
30

REIVINDICACIONES

1. Un uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la Fórmula (I):

**(I)**

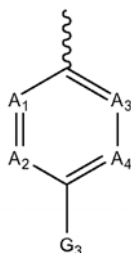
- 5 en donde G₁ es seleccionado de los siguientes grupos:



- G₂ es seleccionado de alquil sustituido de manera opcional, aril sustituido de manera opcional, heteroaril sustituido de manera opcional, C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil sustituido de manera opcional; G₃ es - C(O)NR¹³R¹⁴; A₁, A₂, A₃ y A₄ son seleccionados de manera independiente de CR¹⁰ ó N; B₁, B₂ y B₃ son seleccionados de manera independiente de entre NR¹¹, O, CR¹¹R¹² y S; D₁ y D₂ son CR¹¹; R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados de manera independiente de entre H, halógeno, alquil sustituido de manera opcional, alquenil sustituido de manera opcional, alquilil sustituido de manera opcional, aril sustituido de manera opcional, heteroaril sustituido de manera opcional, C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional, heterocicloalquil sustituido de manera opcional, heteroalquil sustituido de manera opcional, OH; NH₂, NHR¹⁵, NHCOR¹⁵, NHSO₂R¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, CO₂H y CONHR¹⁵; R¹⁰ es seleccionado de H; halógeno, OH, O-alquil, NH-Alquil, N(Alquil)₂ y alquil sustituido de manera opcional; R¹¹ y R¹² pueden estar de manera independiente ausentes o cuando están presentes son seleccionados de H; halógeno, alquil sustituido de manera opcional, alquenil sustituido de manera opcional y alquilil sustituido de manera opcional; R¹³ es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional; R¹⁴ es de manera independiente seleccionado de H y alquil sustituido de manera opcional; R¹⁵ es seleccionado de H, alquil sustituido de manera opcional, alquenil sustituido de manera opcional, alquilil sustituido de manera opcional, C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional, heterocicloalquil sustituido de manera opcional, aril sustituido de manera opcional, heteroaril sustituido de manera opcional, alquil aril sustituido de manera opcional, alquil heteroaril sustituido de manera opcional, aril alquil sustituido de manera opcional, heteroaril alquil sustituido de manera opcional, alquil C₃-C₈-cicloalquil sustituido de manera opcional, alquil heterocicloalquil sustituido de manera opcional, C₃-C₈-cicloalquil alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional; "----" es seleccionado desde un enlace simple y doble; así como las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada de entre las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades del piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) seleccionados de una enfermedad inflamatoria intestinal, una sepsis, un shock séptico, un síndrome de distrés respiratorio de adultos, una pancreatitis, un shock inducido por trauma, un asma bronquial, una rinitis alérgica, una artritis reumatoide, una artritis reumatoide crónica, una arteriosclerosis, una hemorragia intracerebral, un infarto cerebral, una insuficiencia cardíaca, un infarto de miocardio, una psoriasis, una fibrosis quística, un derrame cerebral, una bronquitis aguda, una bronquitis crónica, una bronquiolitis aguda, una bronquiolitis crónica, una osteoartritis, la gota, una mielitis, una espondilitis anquilosante, un síndrome de Reuter, una artritis psoriásica, una espondiloartritis, una artritis juvenil o una espondilitis anquilosante juvenil, una artritis reactiva, una artritis infecciosa o una artritis despees de la infección, una artritis gonocócica, una artritis tuberculosa, una artritis viral, una artritis por bacterias, una artritis sifilítica, una enfermedad de Lyme, una artritis inducida por el "síndrome de la angeftis," una poliarteritis nodosa, una angeftis anafiláctica una

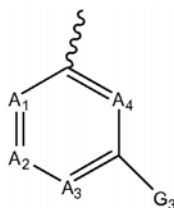
granulomatosis de Luegenec, una polimialgia reumatoide, un reumatismo celular articular, una artritis de deposición de calcio cristalino, una pseudogota, un reumatismo no artrítico, una bursitis, una tendosinovitis, una inflamación del epicóndilo (codo de tenista), un síndrome del túnel carpiano, unos trastornos por el uso repetitivo (mecanografía), una forma mezclada de artritis, una artropatía neuropática, una artritis hemorrágica, una púrpura vascular, una osteoartropatía hipertrófica, una retículo histiocitosis multicéntrica, una artritis inducida por enfermedades específicas, una pigmentación de la sangre, una enfermedad celular de la hoz y otras anomalías de la hemoglobina, una hiperlipoproteinemia, una disgammaglobulinemia, una hiperparatiroidismo, una acromegalia, una fiebre Mediterránea familiar, una enfermedad de Bechet, una enfermedad eritematosa autoinmune sistémica, una esclerosis múltiple y una enfermedad de Crohn o las enfermedades similares tales como una policondritis de recaída, unas enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD), en donde "sustituido" se refiere a los grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo formado por "alquil", "alquénil", "alquinil", "C₃-C₈-cicloalquil", "heterocicloalquil", "alquil aril", "alquil heteroaril", "alquil cicloalquil", "amino", "aminosulfonil", "heterocicloalquil alquil", "amonio", "acil amino", "amino carbonil", "aril", "heteroaril", "sulfonil", "sulfonil", "alcoxi", "alcoxycarbonil", "carbamato", "sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto y nitro.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde G₁ es:



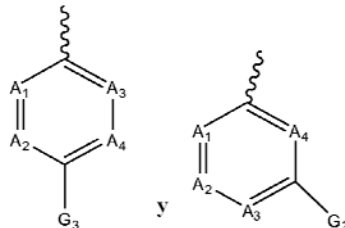
en donde G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la reivindicación 1; A₁, A₂, A₃ y A₄ son CH.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G₁ es:



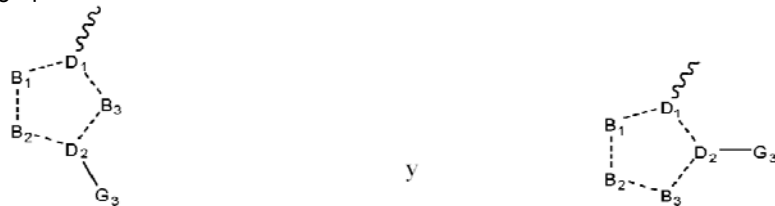
y en donde G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la reivindicación 1; A₁, A₂, A₃ y A₄ son CH.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G₁ es seleccionado de:



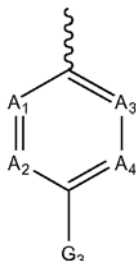
y en donde G₂, G₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son como están definidos en la reivindicación 1; por lo menos uno entre A₁, A₂, A₃ y A₄ es N.

5. El uso de un derivado de tetrahidroindol de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G₁ es seleccionado de los siguientes grupos:



G₂, G₃, B₁, B₂, B₃, D₁, D₂, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son tal como están definidos en la reivindicación 1.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde G_2 es seleccionado de aril sustituido de manera opcional y de heteroaril sustituido de manera opcional.
- 5 7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 en donde G_2 es alquil sustituido de manera opcional.
8. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde $R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 son H.
- 10 9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 en donde R^1 y R^4 son seleccionados de H y alquil sustituido de manera opcional.
10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 en donde R^{13} es amino alquil sustituido de manera opcional.
- 15 11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9 en donde R^{13} es heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional.
12. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11 en donde R^{14} es H.
- 20 13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11 en donde R^{14} es alquil sustituido de manera opcional.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde G_1 es:



- 25 y en donde G_2, G_3 son como está definido en las reivindicaciones anteriores; A_1, A_2, A_3 y A_4 son CH; R^1 y R^4 son seleccionados de manera independiente de H y alquil sustituido de manera opcional; $R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^9 son H; R^{14} es H y R^{13} es seleccionado de amino alquil sustituido de manera opcional y heterocicloalquil alquil sustituido de manera opcional.
- 30 15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14 en donde el derivado de tetrahidroindol es seleccionado del grupo siguiente:
- 35 N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(4-etilpiperacin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dibutilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacin-1-il)propil]benzamida;
 N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(4-propilpiperacin-1-il)propil] benzamida;
 40 N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-(3-azepan-1-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{3-[butil(metil)amino]propil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 45 N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil) benzamida
 N-[3-(4-bencilpiperacin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 50 N-[3-(dipropilamino)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil) benzamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il) propil]benzamida;
 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 55 N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-(2-azepan-1-iletal)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;

- N-[3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(4-bencilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{3-[bencil(etil)amino]propil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 5 4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(2-morfolin-4-iletil) benzamida;
 N-(3-morfolin-4-ilpropil)-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il) metil] benzamida;
 N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dietilamino)propil]-4-(2,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 10 N-[3-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)propil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-{2-[butil(etil)amino]etil}-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 15 4-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-N-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida;
 N-{2-[butil(etil)amino]etil}-4-(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 20 N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{2-[ciclohexil(metil)amino]etil}-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-{3-[ciclohexil(metil)amino]propil}-4-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 25 N-[2-(dimetilamino)etil]-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il) benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-(5-metil-2-piridin-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-2-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)-1,3-tiazole-4-carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-2-carboxamida;
 30 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-5-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxacin-6-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il]benzamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-6-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)piridina-3-carboxamida;
 35 y
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-3-(5-metil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-1-il)benzamida.

16. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones desde la 1 a la 15 en donde por la enfermedad o dolencia es seleccionada de entre las enfermedades cardiovasculares, los trastornos respiratorios, los trastornos que afectan al metabolismo, las enfermedades de la piel o hueso, las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades del riñón, los trastornos de la reproducción, los trastornos inflamatorios, los cánceres, los trastornos alérgicos, los traumatismos, los choques séptico, hemorrágico y anafiláctico, las enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal y/o de otras enfermedades y trastornos asociados con la Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) seleccionados de una enfermedad inflamatoria intestinal, una sepsis, un shock séptico, un síndrome de distrés respiratorio de adultos, una pancreatitis, un shock inducido por trauma, un asma bronquial, una rinitis alérgica, una artritis reumatoide, una artritis reumatoide crónica, una arteriosclerosis, una hemorragia intracerebral, un infarto cerebral, una insuficiencia cardíaca, un infarto de miocardio, una psoriasis, una fibrosis quística, un derrame cerebral, una bronquitis aguda, una bronquitis crónica, una bronquiolitis aguda, una bronquiolitis crónica, una osteoartritis, la gota, una mielitis, una espondilitis anquilosante, un síndrome de Reuter, una artritis psoriásica, una espondiloartritis, una artritis juvenil o una espondilitis anquilosante juvenil, una artritis reactiva, una artritis infecciosa o una artritis despees de la infección, una artritis gonocócica, una artritis tuberculosa, una artritis viral, una artritis por bacterias, una artritis sifilítica, una enfermedad de Lyme, una artritis inducida por el "síndrome de la angéfitis," una poliarteritis nodosa, una angéfitis anafiláctica una granulomatosis de Luegenec, una polimialgia reumatoide, un reumatismo celular articular, una artritis de deposición de calcio cristalino, una pseudogota, un reumatismo no artrítico, una bursitis, una tendosinovitis, una inflamación del epicóndilo (codo de tenista), un síndrome del túnel carpiano, unos trastornos por el uso repetitivo (mecanografía), una forma mezclada de artritis, una artropatía neuropática, una artritis hemorrágica, una artritis vascular, una osteoartropatía hipertrófica, una retículo histiocitosis multicéntrica, una artritis inducida por enfermedades específicas, una pigmentación de la sangre, una enfermedad celular de la hoz y otras anomalías de la hemoglobina, una hiperlipoproteinemia, una disgammaglobulinemia, una hiperparatiroidismo, una acromegalia, una fiebre Mediterránea familiar, una enfermedad de Bechet, una enfermedad eritematosa autoinmune sistémica, una esclerosis múltiple y una enfermedad de Crohn o las enfermedades similares tales como una policondritis de recaída, unas enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD).