



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 170**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05756581 .4**
86 Fecha de presentación : **13.06.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1761519**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Derivados de indol como antagonistas receptores de histamina.**

30 Prioridad: **21.06.2004 EP 04102839**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

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

72 Inventor/es: **Gatti McArthur, Silvia;**
Hertel, Cornelia;
Nettekoven, Matthias, Heinrich;
Raab, Susanne;
Roche, Olivier;
Rodriguez-Sarmiento, Rosa, Maria;
Schuler, Franz y
Plancher, Jean-Marc

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 306 170 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).

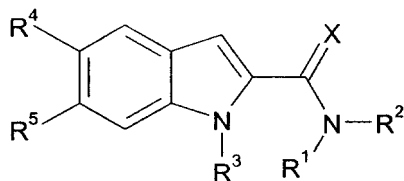
DESCRIPCIÓN

Derivados de indol como antagonistas receptores de histamina.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para tratar la obesidad y otros trastornos.

La presente invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula general

10



I

15

20 en la que

X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

25 alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior,

30 alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

35 dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

40 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior y

45 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;

R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

50 alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

55 dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

60 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior o hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

65 heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior y

ES 2 306 170 T3

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

dicho anillo heterocíclico saturado

está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

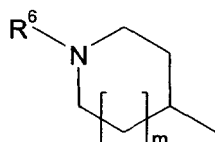
está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R^3 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxiinferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanóilo inferior;

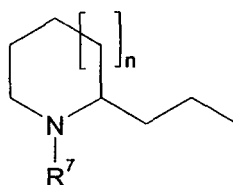
R^4 es -O-Het y R^5 es hidrógeno, o

R^4 es hidrógeno o flúor y R^5 es -O-Het;

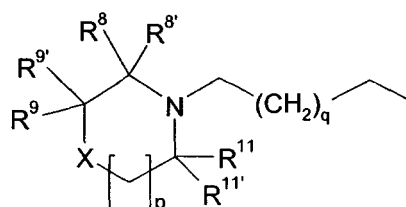
Het se elige entre



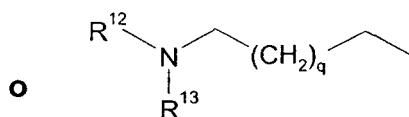
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en las que

m es 0, 1 ó 2;

R^6 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

R^7 es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

X se elige entre $CR^{10}R^{10'}$, O y S;

R^8 , R^8' , R^9 , R^9' , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} y $R^{11'}$ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R^9 y R^{10} juntos forman un doble enlace;

R^{12} es alquilo inferior;

R^{13} es alquilo C_3 - C_6 ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 306 170 T3

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de histamina 3 (receptor H3).

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que está ampliamente repartido en el organismo p.ej. a través del tracto gastrointestinal (Burks, en Johnson L.R. (coord.), *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, NY, 1994, pp. 211-242). La histamina regula una gran variedad de acontecimientos patofisiológicos digestivos, por ejemplo la secreción del ácido gástrico, la motilidad intestinal (Leurs y col., *Br. J. Pharmacol.* 1991, 102, pp. 179-185), las respuestas vasomotoras, las respuestas inflamatorias intestinales y las reacciones alérgicas (Raithel y col., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos se sintetiza la histamina en los cuerpos celulares histaminérgicos que se hallan centralizados en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde allí se proyectan a varias regiones cerebrales (Panula y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki y col., *J. Comp. Neurol.* 1988, 273, 283-300).

Según los conocimientos actuales, la histamina interviene en todas las acciones mencionadas, tanto en el SNC como en la periferia mediante cuatro receptores distintos de la histamina, los receptores H1, H2, H3 y H4 de la histamina.

Los receptores H3 están localizados predominantemente en el sistema nervioso central. En su condición de autorreceptores, los receptores H3 inhiben constitutivamente la síntesis y secreción de la histamina en las neuronas histaminérgicas (Arrang y col., *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang y col., *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). En su condición de heterorreceptores modulan además la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, entre otros, tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, como son los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* 1982, 107, 919-923; Blandina y col., en *The Histamine H3 Receptor* (Leurs, R.L. y Timmermann, H., coord., 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, Holanda). Los receptores H3 son constitutivamente activos, esto significa que incluso sin histamina exógena, el receptor está activado tónicamente. En el caso de un receptor inhibitor, por ejemplo el receptor H3, esta actividad inherente provoca la inhibición tónica de la liberación del neurotransmisor. Por ello puede ser importante que el antagonista del receptor H3R tenga actividad de agonista inverso tanto para bloquear los efectos de la histamina exógena como para desplazar al receptor de su forma constitutivamente activa (inhibidora) a un estado neutro.

La amplia distribución de los receptores H3 en el SNC de los mamíferos indica el rol fisiológico de este receptor. Por consiguiente se ha propuesto el potencial terapéutico como objetivo de desarrollo de nuevos fármacos para varias indicaciones.

La administración de ligandos H3R -ya sea como antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales- puede influir en los niveles de histamina o en la secreción de los neurotransmisores del cerebro y de la periferia y de este modo pueden ser útil para el tratamiento de diversos trastornos. Dichos trastornos incluyen la obesidad (Masaki y col., *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock y col., *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), los trastornos cardiovasculares, por ejemplo el infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, tales como el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, los trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson y ataques o convulsiones, trastornos de sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinal, la disfunción vestibular, por ejemplo la enfermedad de Meniere, el abuso de fármacos y las náuseas (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

Es, pues, objeto de la presente invención desarrollar antagonistas o agonistas inversos de receptores H3 selectivos y de acción directa. Tales antagonistas/agonistas inversos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₈", solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término "alqueno inferior" o "alqueno C₂₋₈", solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término "alquino inferior" o "alquino C₂₋₈", solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 8, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino son etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo. Un ejemplo preferido es el 2-propinilo.

ES 2 306 170 T3

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₇” significa un reto carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son preferidos en especial el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Indoles sustituidos en la posición 5 por 4-piperidinilmetoxi o 4-piperidiniletexi y en la posición 2 por (2-carboxietil)aminocarbonilo se describen en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 1997, Vol. 7(21), págs. 2793-2798. Estos compuestos son antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa y por tanto inhibidores de agregación de plaquetas.

10 La EP 0 978 512 A1 describe derivados de fenoxi-alquilaminia en donde la amina puede ser una amina cíclica tal como pirrolidinilo o piperidinilo. Estos compuestos son antagonistas del receptor de histamina H3.

15 El término “cicloalquilalquilo inferior” o “(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

20 El término “alcoxi” significa el esto R'-O-, en el que R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” significa el resto R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alcoxi inferior p.ej. el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial el metoxi.

25 El término “alcoxialquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alcoxi, con preferencia metoxi o etoxi. Entre los restos (alcoxi inferior)alquilo preferidos están el 2-metoxietilo y el 3-metoxipropilo.

30 El término “alquilsulfanilo” o “alquilsulfanilo C₁₋₈” significa el resto R'-S-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alquilsulfanilo entre otros el metilsulfanilo y el etilsulfanilo.

35 El término “alquilsulfanilalquilo inferior” o “(alquilsulfanil C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alquilsulfanilo, con preferencia metilsulfanilo. Un ejemplo de resto alquilsulfanilalquilo inferior preferido es el 2-metilsulfaniletilo.

40 El término “alquilsulfonilo” o “alquilsulfanilo inferior” indica un grupo R'-S(O)₂-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo son metilsulfonilo o etilsulfonilo.

45 El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

50 El término “halogenoalquilo inferior” o “halogenoalquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos se hallan el trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo y clorometilo, siendo preferido en especial el trifluormetilo.

55 El término “halogenoalcoxi inferior” o “halogenoalcoxi C₁₋₈” significa restos alcoxi inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenado están el trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi y clorometoxi, siendo preferido en especial el trifluormetoxi.

60 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxialquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto hidroxilo. Son ejemplos de restos hidroxialquilo inferior entre otros el hidroximetilo y el hidroxietilo.

65 El término “dialquilamino” significa el resto -NR'R”, en el que R' y R” son alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Un resto dialquilamino preferido es el dimetilamino.

70 El término “di(alquil inferior)aminoalquilo” o “di(alquil C₁₋₈)-amino-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto dialquilamino, con preferencia dimetilamino. Un resto di(alquilo inferior)aminoalquilo preferido es el 3-dimetilaminopropilo.

75 El término “alcanoílo inferior” significa un grupo -CO-R' en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Es preferido el grupo -CO-R', en el que R' es metilo, significando en este caso un grupo acetilo.

El término “carbamoílo” significa el resto -CO-NH₂.

ES 2 306 170 T3

El término “dialquilcarbamoilo” o “di(alquil C₁₋₈)carbamoilo” significa el grupo -CO-NR'R”, en el que R' y R” son alquilo inferior y el término alquilo inferior tiene el significado definido anteriormente. Un grupo dialquilcarbamoilo preferido es el grupo dimetilcarbamoilo.

5 El término “dialquilcarbamoilalquilo” o “di(alquil C₁₋₈)carbamoil-alquilo C₁₋₈” significa grupos alquilo inferior, ya definidos anteriormente, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha sustituido por un grupo dialquilcarbamoilo, ya definido antes. Un grupo dialquilcarbamoilalquilo inferior preferido es el dimetilcarbamoilmetilo.

10 El término “fenil-alquilo inferior” o “fenil-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto fenilo. Los restos fenil-alquilo inferior preferidos son el bencilo y el fenetilo.

15 El término “heteroarilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones que puede contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Son ejemplos de restos heteroarilo entre otros el furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo y pirrolilo. Son preferidos en especial el furilo y el piridilo.

20 El término “heteroaril-alquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un grupo heteroarilo ya definido anteriormente.

25 El término “heterociclilo” significa un anillo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que puede tener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen el piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranoilo, tetrahydropiranoilo y tiamorfolinilo. Un resto heterocíclico preferido es el piperidinilo.

30 El término “heterociclil-alquilo inferior” o “heterociclil-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un resto heterocíclico ya definido anteriormente.

35 La expresión “forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre” significa un anillo N-heterocíclico saturado, que opcionalmente puede tener otro átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el azetidinoilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiorfolinilo, o azepanilo. Un “anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones parcialmente insaturado” significa un anillo heterocíclico ya definido anteriormente que tiene un doble enlace, por ejemplo el 2,5-dihidropirrolilo o el 3,6-dihidro-2H-piridinilo. El anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo. El anillo heterocíclico puede además estar condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres restos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno. Un ejemplo de tal anillo heterocíclico condensado es la 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

45 El término “sales farmacéuticamente aceptables” significa aquellas que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son molestas ni en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por adición de una base inorgánica o de una base orgánica sobre un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio y de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar también presente en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son con preferencia especial sales clorhidrato.

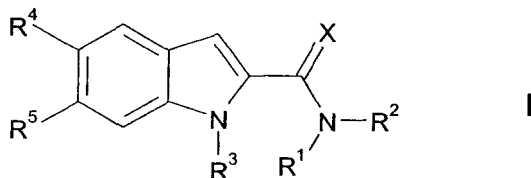
60 Los compuestos de la fórmula I estar además solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

65 “Isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza y el orden de sus átomos o en la disposición de dichos átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición

ES 2 306 170 T3

de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares que coinciden exactamente cuando se ponen uno sobre otro se denominan “enantiómeros” o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

La presente invención se refiere en detalle a compuestos de la fórmula general



en la que

X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;

R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o

ES 2 306 170 T3

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

5 dicho anillo heterocíclico saturado

está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

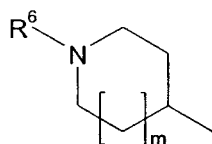
10 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanoilo inferior;

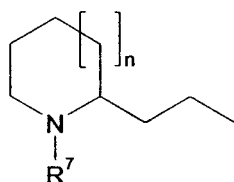
15 R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;

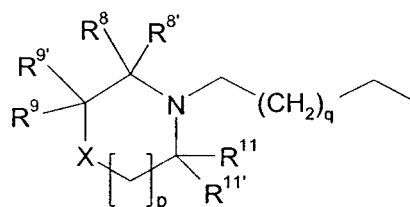
20 Het se elige entre



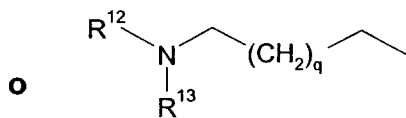
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en las que

45 m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es 0, 1 ó 2;

50 R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

55 X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

60 R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

R¹² es alquilo inferior;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 306 170 T3

En una forma de ejecución, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que

X es O o S;

5 R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
10 alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,
15 dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
20 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
25 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior;

30 R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
35 alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior, fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
40 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
45 heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
50 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo inferior; o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

55 dicho anillo heterocíclico saturado

está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

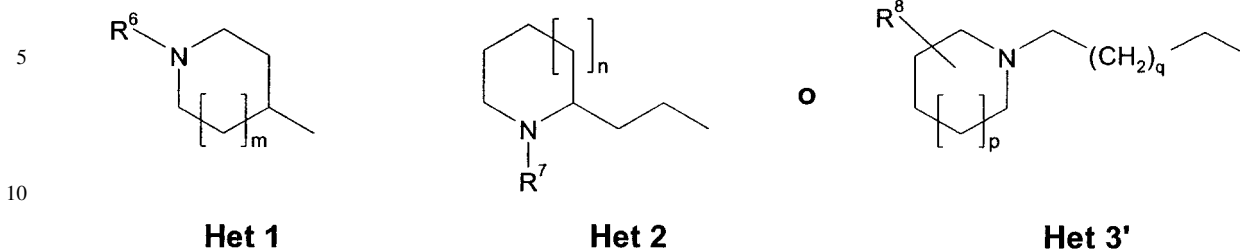
R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

65 R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;

ES 2 306 170 T3

Het se elige entre



en las que

- 15 m es 0, 1 ó 2;
 R⁶ es alquilo inferior;
 20 n es 0, 1 ó 2;
 R⁷ es alquilo inferior;
 p es 0, 1 ó 2;
 25 q es 0, 1 ó 2;
 R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Son compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención aquellos compuestos de la fórmula I, en la que

- R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior,
 35 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
 hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior,
 alquilsulfanilalquilo inferior,
 40 dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,
 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior,
 halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
 45 fenilalquilo inferior en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos
 con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,
 heteroarilalquilo inferior en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos
 elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y
 50 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos
 grupos alquilo inferior, y
 R² es hidrógeno o alquilo inferior.

55 Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que

- R¹ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, alcoxialquilo infe-
 60 rior,
 fenilalquilo inferior,
 heteroarilalquilo inferior, y
 heterociclilalquilo inferior en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos
 65 grupos alquilo inferior, y
 R² es hidrógeno o alquilo inferior.

ES 2 306 170 T3

Son todavía más preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² son alquilo inferior.

Además son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

Son más preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

De modo incluso más preferible, R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, azepano, pirrolidina y azetidina, en el que el anillo está sin sustituir o sustituido por alquilo inferior. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre morfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, azepanilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo y azetidino.

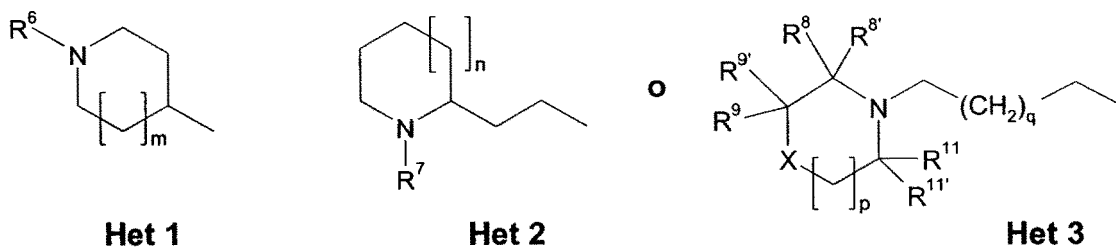
Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos en los que R³ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxilalquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alcanoil inferior.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno.

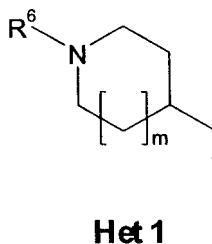
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es -O-Het.

Het es con preferencia un grupo elegido entre



en las que m, n, p, q, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹¹, R^{11'} y X tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I según la presente invención son aquellos, en los que Het significa



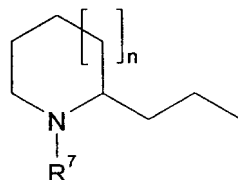
en la que m es 0, 1 ó 2 y R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R⁶ es alquilo inferior.

ES 2 306 170 T3

Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que m es 0, de este modo se da a entender que son preferidos los grupos pirrolidina.

Otro grupo preferido incluye aquellos compuestos de la fórmula I, en la que m es 1, de este modo se da a entender que también son preferidos los grupos piperidina.

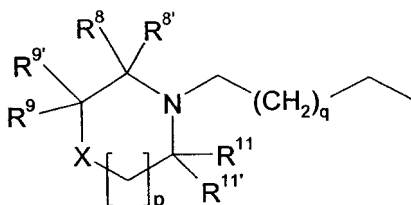
Otro grupo preferido de compuestos es el formado por aquellos compuestos de la fórmula I, en la que Het significa



Het 2

20 en la que n es 0, 1 ó 2; y R⁷ es alquilo inferior, siendo más preferidos aquellos compuestos, en los que n es 0, de este modo se alude a los derivados pirrolidina.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que Het significa



Het 3

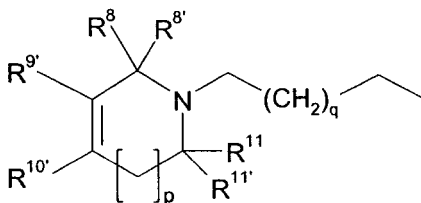
en la que

p es 0, 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S; y

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino.

Son preferidos los compuestos, en los que p es 0 ó 1.

R⁹ y R¹⁰ juntos pueden formar un doble enlace, significando un compuesto de la fórmula

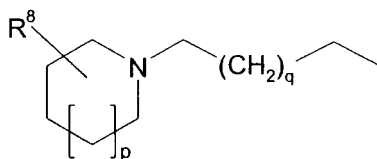


Het 3a

en la que p, q, R⁸, R^{8'}, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R^{11'} tienen los significados definidos anteriormente.

ES 2 306 170 T3

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que Het significa

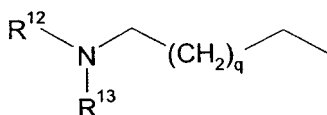


Het 3'

en la que p es 0, 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2 y R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior.

Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que p es 1 y q es 1, significando de este modo que son preferidos los grupos piperidina.

Otro grupo de compuestos preferidos es el formado por aquellos, en los que Het significa



Het 4

en la que q es 0, 1 ó 2, R¹² es alquilo inferior y R¹³ es alquilo C₃-C₆.

Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I los siguientes:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,

ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

azepan-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,

ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

ES 2 306 170 T3

dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
isopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
5 tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
10 etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
propilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
15 alilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
prop-2-inilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
20 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
25 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
azepan-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
30 etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
35 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
40 (4-bencil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
45 dietilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
isopropilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
tert-butilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
50 etil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
metil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
55 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
metil-fenetil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
60 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
65 azepan-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,

ES 2 306 170 T3

isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
(2-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
5 metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
10 azetidín-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
15 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
20 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
25 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
30 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
35 metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
40 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
45 etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
50 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
55 (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclopentilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
60 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
azetidín-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona; clorhidrato,
65 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

ES 2 306 170 T3

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
5 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
10 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
15 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
20 (4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
25 (1-fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
etil-(2-fluor-bencil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
30 4-metil-bencilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
amida del ácido 1-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,
35 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
40 [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
dimetilcarbamoilmetil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
45 (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopentilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
50 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico,
azetidín-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
55 {5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(2-metil-pirrolidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
60 {5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-piperidin-1-il-metanona,
65 {5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

ES 2 306 170 T3

(4-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-metil-piperazin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
5 (3-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-bencil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-hidroxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
15 (3-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
20 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
25 [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
30 morfolin-4-il-[5-((S)-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
35 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
40 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
45 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
50 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
55 4-fluor-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
azepan-1-il-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona,
60 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
65 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

ES 2 306 170 T3

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
5 azepan-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
10 ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-
iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
15 [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
20 [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
azepan-1-il-[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
25 ciclopropil-metil-amida del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[1-isopropil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
30 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
35 [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
40 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
morfolin-4-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
45 [5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
50 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-etil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
55 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
60 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
65 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,
1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,

ES 2 306 170 T3

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, [5-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

5

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(etil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(isopropil-metil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

[5-(3-azepan-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,6-cis-dimetil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

25

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-tiomorfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

30 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

35 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-cis/trans-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3S-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

40

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

45

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

{5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

50 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

60

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

65

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

ES 2 306 170 T3

isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
5 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
10 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
[2-(2-metil-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
20 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
30 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
35 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonyl-1H-indol-2-il]-metanona,
1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,
40 [5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
45 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,
(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
50 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Son especialmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
60 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
65 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

ES 2 306 170 T3

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

10

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

15

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

Además, las farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen a título individual formas de ejecución preferidas de la presente invención.

25

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Son preferidas las sales clorhidrato. Forman también parte de la presente invención los solvatos e hidratos de compuestos de la fórmula I y sus sales.

30

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como son por ejemplo, los racematos, los diastereoisómeros ópticamente puros, las mezclas de diastereoisómeros, los racematos diastereoisoméricos o las mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quirales). La invención abarca todas estas formas.

35

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que "in vivo" son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que "in vivo" son capaces de producir los compuestos originales de la fórmula general I están contemplados también dentro del alcance de esta invención.

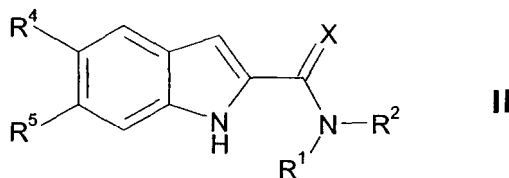
40

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente, dicho proceso consiste en:

45

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

50



55

en la que X, R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente y

uno de R⁴ y R⁵ es -OH y el otro es H,

60

con un alcohol de la fórmula III

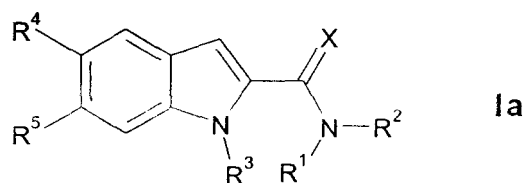
HO – Het

III

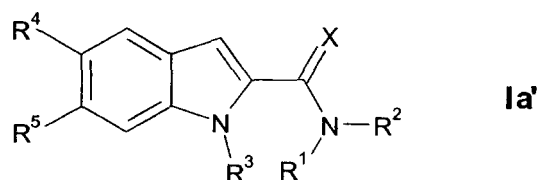
65

en la que Het tiene el significado definido anteriormente, en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de la fórmula Ia

ES 2 306 170 T3



10 en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ia'

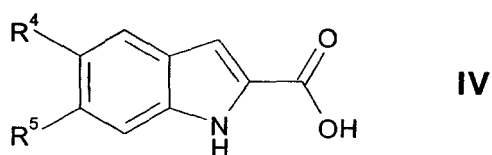


20 en la que R³ es alquilo inferior

y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, como alternativa,

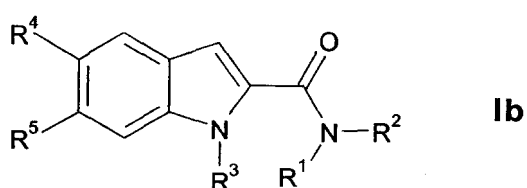
25 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



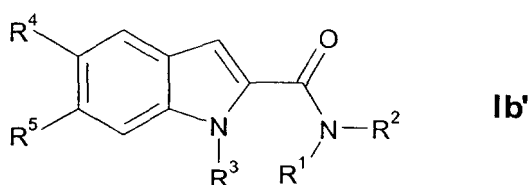
35 en la que uno de R⁴ y R⁵ es -O-Het ya definido antes y el otro es H, con una amina de la fórmula V



en la que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, en condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula Ib



50 en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ib'



60 en la que R³ es alquilo inferior,

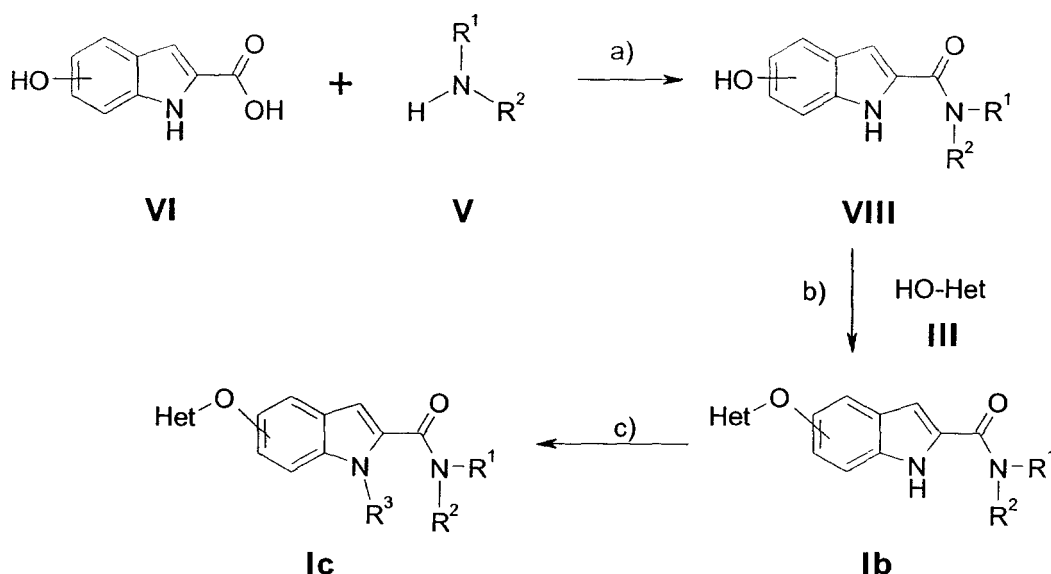
y, si se desea,

65 convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos descritos a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas para cada paso de reacción individual ya son conocidas de las personas expertas en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales o pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, a los métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por métodos ya conocidos de la técnica.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se presentan en el esquema siguiente. Las técnicas requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes ya son conocidas de los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse con arreglo al esquema 1 del modo siguiente:

a) La reacción de los ácidos carboxílicos con las aminas ha sido objeto de amplias descripciones en la bibliografía técnica y los expertos en la materia conocen estos procedimientos (en cuanto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica concernientes a estas reacciones, véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico IV puede transformarse de modo conveniente en la amida correspondiente por reacción con una amina V (que es un producto comercial o es accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; si procede) recurriendo al uso de los reactivos oportunos. Por ejemplo, para efectuar dicha transformación pueden emplearse igualmente reactivos del tipo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato del O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular en lo tocante a la naturaleza del disolvente a emplear, en el supuesto de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos empleados y que puede disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes idóneos incluyen: la DMF, el diclorometano (DCM), el dioxano, el THF y similares. No existe restricción particular en lo referente a la naturaleza de la base empleada en esta etapa y en este caso puede emplearse igualmente cualquier base utilizada habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen la trietilamina, la diisopropiletilamina y similares. La reacción puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas y la temperatura precisa de reacción no es crítica en la invención. Consideramos conveniente llevar a cabo la reacción por calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de un amplio margen, dependiendo de muchos factores, por ejemplo la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo normalmente es suficiente un período de 0,5 h a varios días, obteniéndose los derivados amida VIII.

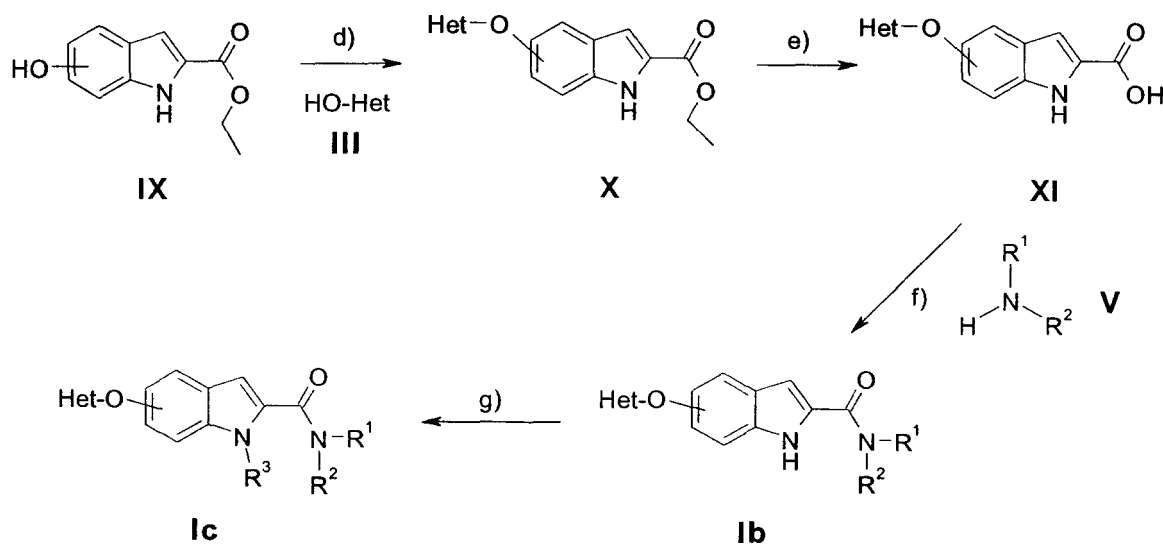
b) Las síntesis de los éteres se describen con detalle en la bibliografía técnica y los expertos en la materia ya conocen estos procedimientos (en lo tocante a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica y relativas a estas reacciones, véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). La transformación puede llevarse a cabo aplicando condiciones de reacción que habitualmente se utilizan en la llamada "reacción de Mitsunobu", que es conocida de todos los expertos en la materia y se ha descrito con detalle (Hughes, David L., *The Mitsunobu reaction*;

Organic Reactions (Nueva York) (1992), 42, 335-656.) Consideramos conveniente realizar la reacción de la amida VIII con los alcoholes HO-Het III (que son productos comerciales o son accesibles por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; según convenga) en las condiciones en las que se emplea una fosfina, por ejemplo una trialquilfosfina, tal como la tributilfosfina ((n-Bu)₃P), la trifenilfosfina (Ph₃P) y similares y un compuesto diazo, por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (opcionalmente fijado sobre un polímero), la tetrametil-azodicarboxamida y similares en un disolvente empleado habitualmente en este tipo de transformaciones, por ejemplo el tetrahidrofurano (THF), el tolueno, el diclorometano y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, en el supuesto de que no tenga efectos negativos en la reacción ni en los reactivos empleados y que puede disolver los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas y la temperatura exacta de la reacción no es crítica en la invención. Consideramos conveniente llevar a cabo la reacción por calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de un amplio margen, en función de muchos factores, a saber la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo por lo general es suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener los compuestos deseados de la fórmula Ib.

c) Los compuestos Ib pueden ser los productos finales, sin embargo, pueden someterse opcionalmente a un paso posterior en el que el indol NH se sustituya por sustituyentes alquilo inferior mediante la reacción con un agente alquilante. Las condiciones aplicadas habitualmente en este tipo de transformaciones se describen ampliamente en la bibliografía técnica y son conocidas de los expertos en la materia. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente y con preferencia en presencia de una base. Se utilizan de modo conveniente los disolventes del tipo N,N-dietil-acetamida, tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo, dioxano y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, dando por supuesto que no afectará negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y que se disuelve en los reactivos, por lo menos en cierto grado. La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base. Las bases idóneas incluyen el NaH, la DIPEA, el Na₂CO₃ y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y una temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Se considera conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar en función de muchos factores, a saber de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, por lo general es suficiente un período comprendido entre 0,5 h y varios días para obtener los compuestos deseados Ic.

Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 2.

Esquema 2



Partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo se pueden obtener los compuestos de la fórmula I del modo siguiente:

d) Los éteres de la fórmula X se obtienen partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo IX en las condiciones descritas en el párrafo b) de la llamada reacción de Mitsunobu.

e) Los compuestos de la fórmula X se transforman en ácidos libres de la fórmula XI en condiciones básicas, por ejemplo utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado.

f) Los ácidos de la fórmula XI se hacen reaccionar seguidamente con una amina de la fórmula V aplicando un procedimiento de formación de amida en las condiciones descritas en el anterior párrafo a).

g) Los indoles Ib pueden ser los productos deseados, pero además pueden someterse a una reacción posterior de alquilación, descrita en el párrafo c) para obtener los compuestos deseados Ic.

ES 2 306 170 T3

Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 3. Se ilustra un procedimiento sintético estereoespecífico partiendo opcionalmente de materiales enantioméricamente puros, ejemplo de ello es el 3-pirrolidinol protegido sobre N.

5 Partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo se pueden obtener compuestos de la fórmula I del modo siguiente:

h) Se obtienen los éteres de la fórmula XIII partiendo del 5-hidroxi-indol-2-carboxilato de etilo IX en las condiciones descritas en el anterior párrafo b) de la reacción llamada de Mitsunobu con derivados (R o S, también aplicable para
10 rácemico, si procede) de 3-pirrolidinol protegido oportunamente sobre N (grupos protectores PG = bencilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y similares; ya sea un producto comercial, ya sea un compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; si procede).

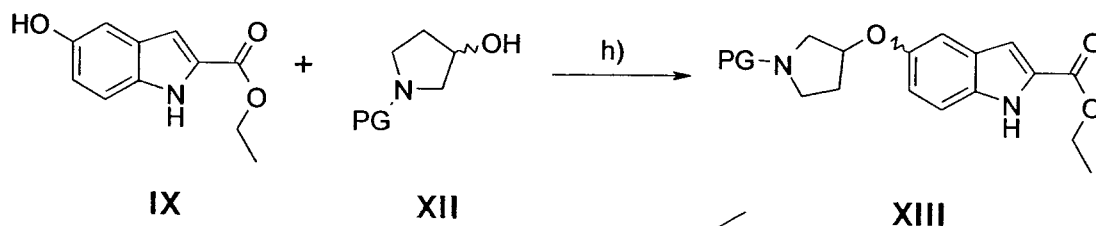
i) Se transforman los compuestos de la fórmula XIII en los ácidos libres en condiciones básicas, por ejemplo
15 utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado y posteriormente se hacen reaccionar los compuestos intermedios con aminas de la fórmula V mediante un procedimiento de adición de aminas en condiciones descritas en el anterior párrafo a) para obtener los compuestos de la fórmula XIV.

j) Se transforman posteriormente los derivados indol protegidos sobre N XIV para obtener la amina libre correspondiente por eliminación del PG mediante métodos apropiados, por ejemplo en el caso de ser PG = bencilo, este
20 grupo protector se elimina en condiciones de hidrogenólisis ampliamente descritas en la bibliografía técnica. Estos compuestos intermedios se alquilan de modo conveniente con un agente alquilante idóneo en condiciones básicas para tener acceso a los derivados indol Id.

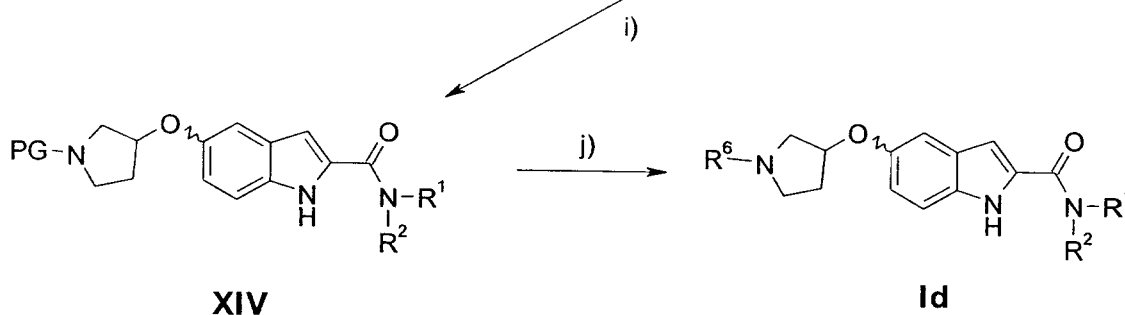
25 k) Los indoles Id pueden ser los productos deseados, pero opcionalmente pueden someterse posteriormente a una reacción de alquilación, ya descrita en el anterior apartado c) para obtener los compuestos deseados Ie.

Esquema 3

30

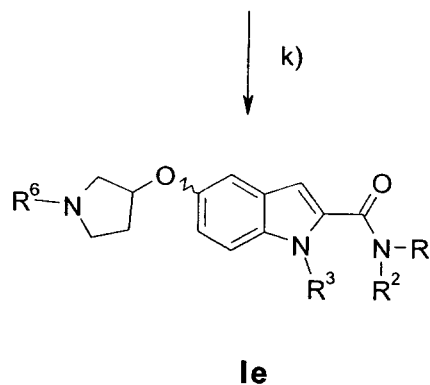


40



50

55



Como alternativa se pueden obtener los compuestos de la fórmula I con arreglo al siguiente esquema 4.

Esquema 4

5

10

15

20

25

30

35

40

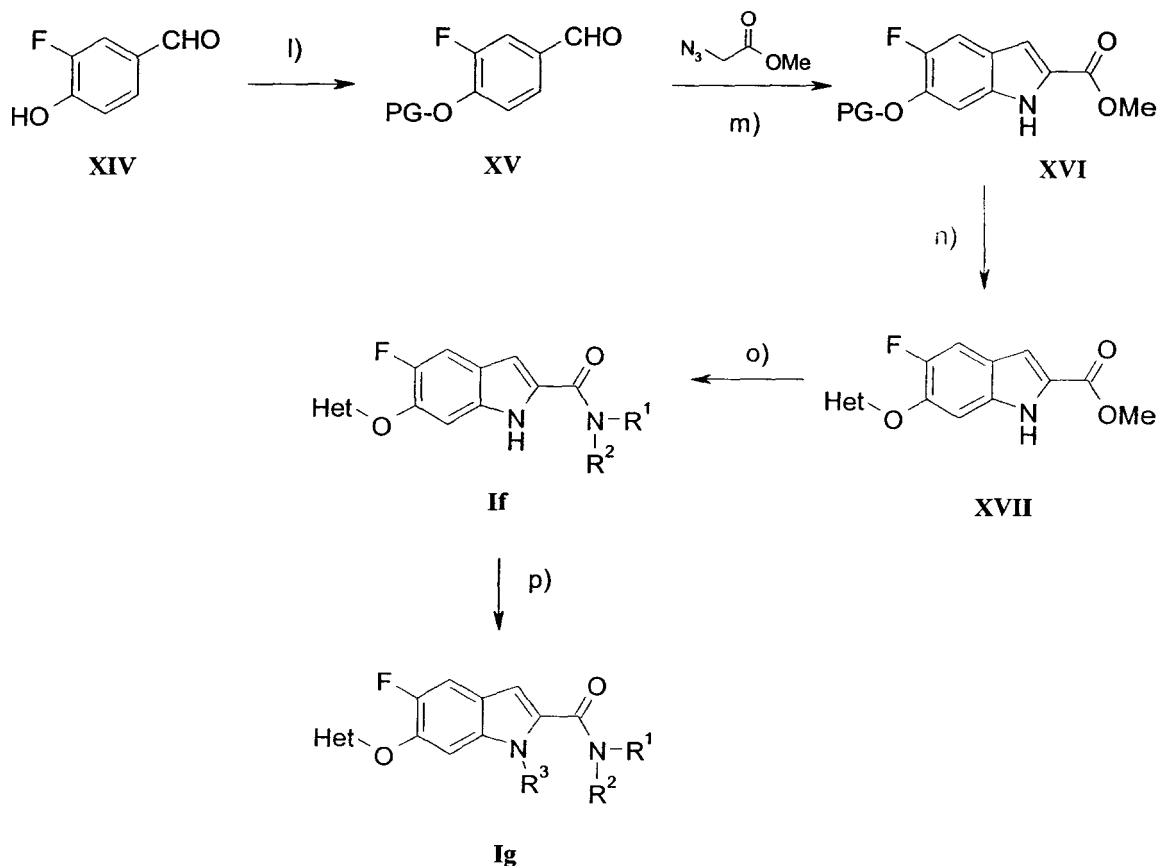
45

50

55

60

65



l) Partiendo de un aldehído apropiado, el 3-fluor-4-hidroxi-benzaldehído XIV, se protege el grupo funcional hidroxilo con un grupo adecuado (PG = bencilo, alilo y cualquier otro grupo empleado habitualmente para proteger grupos funcionales hidroxilo para que no sufran consecuencias adversas de las reacciones en las que deben estar presentes) para obtener el aldehído XV.

m) Se transforma de modo conveniente el aldehído XV en el correspondiente derivado indol XVI por reacción con 2-azidoacetato de metilo (producto comercial) en condiciones básicas y temperaturas elevadas (Synthesis 1985, 186-188).

n) La eliminación del grupo protector PG puede realizarse en función de la naturaleza de este y en el caso de ser PG = bencilo se efectúa la reacción de modo muy conveniente en condiciones de hidrogenólisis que dan acceso al alcohol libre, que es un producto intermedio que se somete a una reacción ya descrita en el anterior apartado b) de la llamada reacción de Mitsunobu para tener acceso al derivado indol XVII.

o) Se transforman los compuestos de la fórmula XVII en los ácidos libres en condiciones básicas, por ejemplo empleando como base el hidróxido de litio monohidratado y posteriormente se hacen reaccionar estos compuestos intermedios con aminas de la fórmula V por un procedimiento de formación de amida en las condiciones descritas en el anterior apartado a) para obtener los compuestos descritos con la fórmula If.

p) Los indoles If pueden ser los productos deseados, sin embargo pueden someterse además a una reacción posterior de alquilación, descrita en el anterior apartado c) para obtener los compuestos deseados Ig.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, do-

ES 2 306 170 T3

lor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

5

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido anteriormente y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos ya definidos anteriormente, destinados al uso de sustancias terapéu-
10 ticamente activas, en particular de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfer-
medades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome
metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de
la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por
déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis
15 múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia
y otras enfermedades incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión,
enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades
20 asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico
(síndrome X), enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la me-
moria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit
de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple,
apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras
25 enfermedades incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, en-
fermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido un método para el tratamiento y/o
prevención de la obesidad.

La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para el tra-
30 tamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de tales en-
fermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluidas la enfermedad de
Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo,
trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enferme-
dad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de
35 sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades, incluida el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias indu-
cidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferido
el uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para la fabri-
40 cación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de
receptores H3. Son ejemplos de tales enfermedades la obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades
neurológicas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad,
desequilibrio cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, epilepsia, dolor neu-
ropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia,
45 depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades, incluida el asma,
alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva cró-
nica y trastornos gastrointestinales. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente
para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas
50 valiosas. Se ha constatado de modo específico que los compuestos de la presente invención son buenos antagonistas
y/o agonistas inversos de los receptores 3 de la histamina (H3R).

El siguiente ensayo se lleva a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

55

Ensayo de fijación con la (R) α -metilhistamina-H³

Los ensayos de fijación a saturación se llevan a cabo empleando membranas HR3-CHO preparadas del modo
60 descrito por Takahashi, K., Tokita, S., Kotani, H., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218, 2003.

60

Se incuba una cantidad apropiada de membrana (de 60 a 80 μ g de proteína/hoyo) con concentraciones crecientes de
diclorhidrato de la (R) α -metilhistamina-H³ (de 0,10 a 10 nM). No se determina una fijación específica cuando se utiliza
un exceso 200 mayor de dibromhidrato de (R) α -metilhistamina frío (concentración final: 500 nM). Se lleva a cabo la
incubación a temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, agitando durante tres horas). El volumen final de
65 cada hoyo es de 250 μ l. Después de la incubación se realiza una filtración rápida en filtros GF/B (preimpregnados con
100 μ l de PEI al 0,5% en tampón Tris 50 mM agitando a una velocidad de 200 rpm durante dos horas). La filtración
se efectúa utilizando un recolector de células y después se lavan las placas del filtro cinco veces con un tampón de
lavado enfriado con hielo, que contiene NaCl 0,5 M. Después de la recolección se secan las placas a 55°C durante 60

ES 2 306 170 T3

min, después se les añade líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros a cada hoyo) y se determina la cantidad de radiactividad en el filtro en un aparato Packard top-counter después de haber agitado las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

- 5 Tampón de fijación: 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, y 5 mM MgCl₂·6H₂O, pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, y 5 mM MgCl₂·6H₂O y 0,5 M NaCl, pH 7,4.

10 Medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos de los H₃R: se ensayan siempre doce concentraciones crecientes (situadas entre 10 μM y 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en ensayos de fijación en competición empleando una membrana de la línea celular humana HR3-CHO. Se incubaba una cantidad apropiada de proteína, p.ej. aproximadamente 500 cpm de fijación de RAMH en Kd, durante 1 hora a temperatura ambiente en un volumen final de 250 μl en placas de 96 hoyos en presencia de (R)α-metilhistamina-H³ (concentración final 1 nM = Kd). Se determina la fijación no específica empleando un exceso 200 veces mayor de dibromhidrato (R)α-metilhistamina frío.

15 Todos los compuestos se ensayan por duplicado en una concentración única. Los compuestos que presentan una inhibición de RAMH-[H³] superior al 50% se ensayan de nuevo para determinar la IC₅₀ en un ensayo con diluciones en serie. Los valores K_i se calculan a partir de las IC₅₀ basándose en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

20 Los compuestos de la presente invención presentan valores K_i dentro de un margen comprendido entre 1 nM y 1000 nM, con preferencia entre 1 nM y 100 nM y con mayor preferencia entre 1 nM y 30 nM. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

25

	K _i (nM)
Ejemplo 2	23
Ejemplo 117	77
Ejemplo 140	93

30

35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptable pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

40

45 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de manera que será familiar a cualquier experto en la materia incorporando los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma de administración galénica junto con materiales excipientes sólidos o líquidos idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

50 Los materiales excipientes idóneos son materiales excipientes inorgánicos y también materiales excipientes orgánicos. Por ejemplo, como materiales excipientes para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible prescindir del excipiente en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales y los hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los ácidos grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

55

60

65 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes usuales, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes que confieren consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente individual y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a las peculiaridades del individuo en cada caso. Para pacientes adultos se toma en consideración una

ES 2 306 170 T3

dosificación diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 1 mg a 100 mg. En función de la dosis diaria, es conveniente administrarla dividida en varias subdosis.

5 Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno su alcance.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

Morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona

15

a) paso 1: *(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona*

Se enfría a 0°C una mezcla de 1,77 g (0,01 moles) de ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico en 25 ml de DMF y se trata con 3,53 g (0,011 moles) tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 0,96 g (0,011 moles) de morfolina y 8,6 ml de (0,05 moles) de N-etildiisopropilamina. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 16 h más. Después de concentrar a sequedad se recoge el residuo en 75 ml de acetato de etilo, 75 ml de THF, 100 ml de agua y 50 ml de una solución de NaHCO₃ al 10%. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de THF. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secan Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se suspende el residuo en 30 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/metanol, se filtra y se suspende de nuevo en 20 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/metanol. Se lava el residuo con éter de dietilo y se seca a 40°C con vacío, obteniéndose 2,04 g (83%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 247,4 (MH⁺, 100%).

20

25

b) paso 2: *morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

30

Se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado una mezcla de 246 mg (1 mmoles) de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona, 1 g (aprox. 3 mmoles) de trifetilfosfina fijada sobre polímero (Fluka), 179 mg (1,25 mmoles) de piperidinapropanol y 461 mg (2 mmoles) de azodicarboxilato de di-tert-butilo en 20 ml de THF. Se filtra la mezcla a través de un lecho de gel de sílice y se lava con 30 ml de THF. Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 9/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol. Se concentran las fracciones que contienen producto y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose después de secar a 40°C con vacío 47 mg (13%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 372,4 (MH⁺, 100%).

35

40

Ejemplo 2

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

45 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona y 1-isopropil-pirrolidinol con un rendimiento del 8% en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,1 (MH⁺, 100%).

50 Ejemplo 3

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

55

a) paso 1: *(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 1 se obtiene la (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona partiendo del ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico y de 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina con un rendimiento del 72% en forma de sólido blanco. EM (m/e): 293,0 (MH⁺, 100%).

60

b) paso 2: *(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona y de 1-isopropil-pirrolidinol con un rendimiento del 28% en forma de sólido blanco. EM (m/e): 404,5 (MH⁺, 100%).

65

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 4

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(5-hidroxi-1H-indol-2-il)-metanona y del 1-metil-2-pirrolidinaetanol (producto comercial) con un rendimiento del 3% en forma de sólido blanco. EM (m/e): 404,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 5

10 *Ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*

a) paso 1: *5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

15 Se trata a temperatura ambiente una mezcla de 3,08 g (15 mmoles) de 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo, 2,51 g (20 mmoles) de 1-isopropil-3-pirrolidinol y 8,7 ml (30 mmoles) de tri-N-butil-fosfina con 7,57 g (30 mmoles) de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina en 75 ml de THF. Se mantiene la mezcla en agitación durante un período de tiempo prolongado y seguidamente se concentra a sequedad. Se suspende el residuo en 40 ml de una mezcla 1/1 de DCM/n-heptano, se filtra y se lava de nuevo con 40 ml de una mezcla 1/1 de DCM/n-heptano. Se concentra el líquido filtrado y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 99/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 93/7 de DCM/NH₃ 2N en metanol. Se concentran las fracciones que contienen producto y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose después de filtrar, lavar y secar el residuo a 50°C con vacío 2,1 g (44%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%).

25 b) paso 2: *ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*

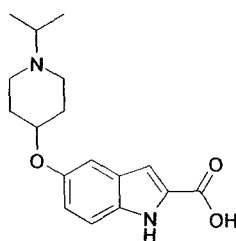
Se calienta a 100°C durante 2 h una mezcla de 2,05 g (6 mmoles) de 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 0,299 g (7 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado, 30 ml de THF, 30 ml de metanol y 15 ml de agua. Se eliminan los disolventes orgánicos y se añade HCl acuoso 1N para ajustar el pH de la solución a 2-3. A continuación se concentra la mezcla a sequedad y se utiliza esta mezcla sin más purificación para el paso siguiente. EM (m/e): 289,1 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: *ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*

35 Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 0,07 mmoles de ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, 1,25 equiv. de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 1,25 equivalentes de ciclopropilmetil-propil-amina y 5 equivalentes de N-etildiisopropil-amina en 0,7 ml de DMF. Se diluye la mezcla con 0,8 ml de metanol y se somete a una purificación por HPLC preparativa a través de material en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua/trietilamina. Se concentran las fracciones que contienen producto a sequedad, obteniéndose 9,1 mg (37%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 384,5 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 1

45 *Ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*



55 a) paso 1: *5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

60 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 1 se obtiene el 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (producto comercial) y del 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 33% en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 331,1 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*

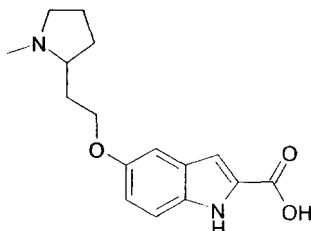
65 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 2 se obtiene el ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico partiendo del 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de hidróxido de litio monohidratado.

ES 2 306 170 T3

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color ligeramente marrón y se utiliza sin más purificación. EM (m/e): 303,1 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 2

Ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico



a) paso 1: 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 1 se obtiene el 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (producto comercial) y del 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38% en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 2 se obtiene el ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico partiendo del 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de hidróxido de litio monohidratado. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco y se utiliza sin más purificación. EM (m/e): 289,1 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 se obtienen otros derivados indol partiendo del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico, del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, respectivamente, por un procedimiento de adición descrito en el ejemplo 5/paso 3 sobre la amina correspondiente que se menciona en la tabla 1. Para algunos ejemplos se ha adaptado el procedimiento de purificación, debido a la precipitación del compuesto en cuestión de la mezcla en que se hallaba. En tales casos se separa el compuesto epigrafiado por filtración, se lava con metanol (que contiene HCl en el caso del ejemplo 85) y éter de dietilo y se seca. Los resultados se recogen en la tabla 1 y comprenden del ejemplo 6 al ejemplo 134.

TABLA 1

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
6	dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y dietilamina (producto comercial)	344,3
7	etil-metil-amida	329,4	ácido 5-(1-isopropil-	330,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico		pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/paso 2) y etil-metil-amina (producto comercial)	
10	metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y metil-propil-amina (producto comercial)	344,3
15	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	385,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
20	metil-fenetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	405,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	406,5
25	(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	339,4	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	340,4
30	ciclohexil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-pi-	383,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	384,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	rrolidin-3-iloxi)- 1H-indol-2-carboxí- lico		(ejemplo 5/ paso 2) y ciclohexil-metil-amida (producto comercial)	
10 15 20	13 (3-hidroxi-pirro- lidin-1-il)-[5-(1- isopropil-pirroli- din-3-iloxi)-1H- indol-2-il]-meta- nona	357,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	358,3
25 30	14 azepan-1-il-[5-(1- isopropil-pirroli- din-3-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y azepano (producto comercial)	370,3
35 40 45	15 [5-(1-isopropil-pi- rrolidin-3-iloxi)- 1H-indol-2-il]-(4- metil-piperidin-1- il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
50 55	16 isopropil-metil- amida del ácido 5- (1-isopropil-pirro- lidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	344,3
60 65	17 isobutil-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-pirrolidin-3- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y isobutil-amina	344,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
			(producto comercial)	
18	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5/ paso 2) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
19	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	397,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilmetil-propil-amida (producto comercial)	398,5
20	dietilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y dietilamina (producto comercial)	358,5
21	isopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) e isopropilamina (producto comercial)	344,1
22	tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y tert-butilamina (producto comercial)	358,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 23	ciclopropilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilamina (producto comercial)	342,3
20 25 24	etil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-metil-amina (producto comercial)	344,3
30 35 40 25	propilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y propilamina (producto comercial)	344,4
45 50 26	metil-propil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-propil-amina (producto comercial)	358,4
55 60 27	alilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y alilamina (producto comercial)	342,1
65 28	prop-2-inilamida del ácido 5-(1-isopropil-	339,4	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-	340,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	propil-piperidin-4- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico		indol-2-carboxílico (intermedio 1) y prop-2-inilamina (producto comercial)	
10				
15	29	399,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	400,6
20				
25	30	419,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	420,4
30				
35	31	353,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	354,3
40				
45	32	397,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclohexil-metil-amina (producto comercial)	398,5
50				
55	33	371,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y	372,4
60				
65				

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	dol-2-il]-metanona		3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	
10				
15	34 azepan-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y azepano (prod. comercial)	384,5
20				
25	35 etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	387,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metoxi-etil-amina (producto comercial)	388,5
30				
35	36 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	384,4
40				
45	37 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	358,3
50				
55	38 isobutil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	357,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y isobutil-amina (producto comercial)	358,4
60				
65				

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 39	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	384,5
20 25 40	(4-bencil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	460,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-bencil-piperazina (producto comercial)	461,5
30 35 40 41	ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclopropilmetil-propil-amina (producto comercial)	384,5
45 50 42	dietilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y dietilamina (producto comercial)	344,0
55 60 43	isopropilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	329,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y isopropilamina (producto comercial)	330,4
65 44	tert-butilamida del ácido 5-[2-(1-me-	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-	344,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5				
10				
15				
20	45	329,4	1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y tert-butilamida (producto comercial)	330,4
25				
30	46	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y metil-propil-amina (producto comercial)	344,3
35				
40	47	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
45				
50	48	405,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y metil-fenetil-amina (producto comercial)	406,5
55				
60	49	339,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y	340,3
65				

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	1H-indol-2-il}-metanona		2,5-dihidro-pirrol (producto comercial)	
10 15 20	50 ciclohexil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclohexil-metil-amina (producto comercial)	384,5
25 30	51 (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	357,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	358,3
35 40	52 azepan-1-il-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y azepano (producto comercial)	370,3
45 50 55	53 (4-metil-piperidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
60 65	54 isopropil-metil-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	343,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y isopropil-metil-amina (producto comercial)	344,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
55	(2-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2-metil-piperidina (producto comercial)	370,3
56	metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	406,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-piridin-2-il-etil-amida (prod. comercial)	407,5
57	ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y ciclohexilamina (producto comercial)	370,3
58	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	398,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-piperidin-1-il-etil-amina (prod. comercial)	399,5
59	azetidín-1-il-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	327,4	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ej. 5/paso 2) y azetidina (prod. comercial)	328,3
60	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirroli-	398,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	399,5

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	din-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona		(ejemplo 5 / paso 2) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	
10	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	355,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	356,4
15	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metana	341,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y piperidina (producto comercial)	342,2
25	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metana	355,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y piperidina (producto comercial)	356,4
35	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metana	373,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y tiomorfolina (producto comercial)	374,4
40	[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	385,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-metoxi-piperidina	386,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5			(producto comercial)	
10 15	66 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	370,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	371,3
20 25	67 (4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	445,6	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	446,3
35 40	68 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	391,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	392,2
45 50	69 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	353,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 3,6-dihidro-2H-piridina (producto comercial)	354,3
55 60 65	70 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	370,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
71	metil-piridin-3-il- metil-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-pirrolidin-3- iloxi)-1H-indol-2- carboxílico	392,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y metil-piridin-3-ilme- til-amina (producto comercial)	393,2
72	[2-(2-metil-piperi- din-1-il)-etil]- amida del ácido 5- (1-isopropil-pirro- lidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico	412,6	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 2-(2-metil-piperidin-1- il)-etil-amina (produc- to comercial)	413,5
73	(4-hidroximetil- piperidin-1-il)-[5- (1-isopropil-pirro- lidin-3-iloxi)-1H- indol-2-il]-meta- nona	385,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 4-hidroximetil-piperi- dina (prod. comercial)	386,4
74	(1,3-dihidro-isoind- ol-2-il)-[5-(1- isopropil-pirroli- din-3-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	389,5	ácido 5-(1-isopropil- pirrolidin-3-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	390,3
75	metil-(2-piridin-2- il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4-il- oxi)-1H-indol-2- carboxílico	420,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2- piridin-2-il-etil-amina (producto comercial)	421,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
76	etil-piridin-4-il-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-carboxílico	420,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-piridin-4-ilmetil-amina (producto comercial)	421,4
77	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona	423,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (prod. comercial)	424,4
78	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	381,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y furan-2-ilmetil-amina (producto comercial)	382,3
79	(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-il-oxi)-1H-indol-2-carboxílico	414,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-morfolin-4-il-etil-amina (prod. comercial)	415,5
80	(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	373,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metoxi-propil-amina (producto comercial)	374,5
81	(3-dimetilamino-propil)-amida del	386,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-	387,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico		indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-dimetilamino-propil)-amina (prod. comercial)	
15 20	82 ciclopentilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	369,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopentilamina (producto comercial)	370,4
25 30	83 ciclohexilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclohexilamina (producto comercial)	384,4
35 40	84 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	412,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-piperidin-1-il-etil-amina (producto comercial)	413,5
45 50	85 azetidín-1-il-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona; clorhidrato	341,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y azetidina (prod. comercial)	342,3
55 60 65	86 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-piridin-2-il-pirro-	432,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-pi-	433,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	lidin-1-il)-meta- nona		ridin-2-il-pirrolidina (producto comercial)	
10	(1-etil-piperidin- 3-il)-amida del		ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H-	
15	ácido 5-(1-isopro- pil-piperidin-4-il- oxi)-1H-indol-2- carboxílico	412,6	indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1- etil-piperidin-3-il- amina (prod. comercial)	413,5
20				
25	(4-isopropil-pipe- razin-1-il)-[5-(1- isopropil-piperi- din-4-iloxi)-1H-in- dol-2-il]-metanona	412,6	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	413,5
30				
35	[5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- 1H-indol-2-il]-(2- metil-pirrolidin-1- il)-metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	370,4
40				
45	[5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- 1H-indol-2-il]-pi- rrolidin-1-il-meta- nona	355,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico y pirrolidina (producto comercial)	356,4
50				
55	[5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- 1H-indol-2-il]- piperidin-1-il- metanona	369,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H- indol-2-carboxílico (intermedio 1) y piperi- dina (prod comercial)	370,4
60				
65	[5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-	371,5	ácido 5-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-1H-	372,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona		indol-2-carboxílico (intermedio 1) y morfolina (prod. comercial)	
10 15 20	93 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	387,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y tiomorfolina (producto comercial)	388,3
25 30	95 ciclopropilmetilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	355,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y ciclopropilmetilamina (producto comercial)	356,4
35 40 45	96 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	400,5
50 55	97 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	384,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	385,4
60 65	98 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metoxi-piperidina	400,5

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5			(producto comercial)	
10 15 99	(4-bencil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	459,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	460,6
20 25 100	(2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	375,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-metilsulfanil-etil-amina (producto comercial)	376,4
35 40 101	(1-fenil-propil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	419,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1-fenil-propil-amina (producto comercial)	420,4
45 50 102	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	405,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	406,5
55 60 65 103	etil-(2-fluor-bencil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	437,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y etil-(2-fluor-bencil)-amina (producto comercial)	438,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 104	4-metil-bencilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	405,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-metil-bencilamina (producto comercial)	406,5
20 25 30 105	amida del ácido 1-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carbonyl]-piperidina-4-carboxílico	412,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y amida del ácido piperidina-4-carboxílico (producto comercial)	413,4
35 40 106	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	367,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3,6-dihidro-2H-piridina (producto comercial)	368,3
45 50 107	[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	384,3
55 60 65 108	metil-piridin-3-ilmetil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	406,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y metil-piridin-3-ilmetil-amina (producto comercial)	407,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 109	[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	426,6	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]amina (producto comercial)	427,5
20 25 30 110	dimetilcarbamoilmetil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	400,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y dimetilcarbamoilmetil-metil-amina (producto comercial)	401,6
35 40 111	(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	399,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 4-hidroximetil-piperidina (producto comercial)	400,5
45 50 55 112	(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	403,5	ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 1) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	404,5
60 65 113	ciclopentilamida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y ciclopentilamina (producto comercial)	356,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
114	(2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico	398,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y (2-piperidin-1-il-etil)-amina (prod. comercial)	399,5
115	azetidín-1-il-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	327,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y azetidina (producto comercial)	328,2
116	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	418,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-piridin-2-il-pirrolidina (producto comercial)	419,4
117	(4-isopropil-piperazin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	398,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-isopropil-piperazina (producto comercial)	399,5
118	(2-metil-pirrolidin-1-il)-(5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	356,4
119	{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-eto-	341,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-	342,2

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10	xi]-1H-indol-2-il}- pirrolidin-1-il-me- tanona		1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y pirro- lidina (prod comercial)	
15 20	120 {5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-eto- xi]-1H-indol-2-il}- piperidin-1-il-me- tanona	355,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y pipe- ridina (prod comercial)	356,4
25 30	121 {5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-eto- xi]-1H-indol-2-il}- morfolin-4-il-metana- nona	357,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y morfo- lina (prod. comercial)	358,3
35 40	122 {5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-eto- xi]-1H-indol-2-il}- tiomorfolin-4-il- metanona	373,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y tio- morfolina (producto comercial)	374,4
45 50	123 (4-metoxi-piperi- din-1-il)-{5-[2-(1- metil-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il}-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,4
55 60 65	124 (4-metil-piperazin- 1-il)-{5-[2-(1-me- til-pirrolidin-2- il)-etoxi]-1H-in- dol-2-il}-metanona	370,5	ácido 5-[2-(1-metil-pi- rrolidin-2-il)-etoxi]- 1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-metil-piperazina (producto comercial)	371,3

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 125	(3-metoxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,4
20 25 126	(4-bencil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	445,6	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-bencil-piperidina (producto comercial)	446,3
30 35 40 127	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	371,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-hidroxi-piperidina (producto comercial)	372,3
45 50 128	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	391,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4,4-difluor-piperidina (producto comercial)	392,2
55 60 129	(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	353,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo (prod. comercial)	354,3
65 130	(3-metil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-me-	369,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-	370,4

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10	til-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona		1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 3-metil-piperidina (producto comercial)	
15 20	131 (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	385,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 4-hidroximetil-piperidina (producto comercial)	386,4
25 30 35	132 (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-{5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-metanona	389,5	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y 1,3-dihidro-isoindol (producto comercial)	390,3
40 45 50	133 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il)-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona	409,4	ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 5 / paso 2) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (producto comercial)	410,5
55 60	134 {5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il)-((S)-2-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona	409,4	ácido 5-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 2) y (S)-2-trifluormetil-pirrolidina (prod. comercial)	410,5

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 135

[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

5 a) paso 1: *5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

Se agita a temperatura ambiente durante 17 h una mezcla de 20,5 g (0,1 moles) de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo, 23 g (0,13 moles) de (R)-1-bencil-pirrolidina, 58 ml (0,2 moles) de tri-n-butyl-fosfina y 50 g (0,2 moles) de 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina en 600 ml de THF. Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en 100 ml de una mezcla 1/1 de heptano/DCM, se filtra el precipitado y se lava con 100 ml de una mezcla 1/1 de heptano/DCM. Se concentra el líquido filtrado a sequedad y se recoge el residuo en 100 ml de DCM y se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano de 1/3 a 2/1. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad y se purifican de nuevo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 99/1 de DCM/NH₃ 2N en MeOH hasta 19/1. Se obtienen 6,2 g de producto puro después de la recogida y concentración de las fracciones puras. Se recristaliza el producto en éter de dietilo y heptano y se lava con éter de dietilo/heptano, obteniéndose 3,5 g de producto puro, EM (m/e): 365,1 (MH⁺, 100%). Se obtienen 26 g de producto impuro por recogida y concentración de las fracciones correspondientes. Se recristaliza este producto en éter de dietilo y heptano y se lava con éter de dietilo/heptano, obteniéndose 9,0 g de producto puro. Se reúnen todos los líquidos filtrados y se concentran a sequedad, obteniéndose 14 g de producto ligeramente impuro que se utiliza sin más purificación en los pasos siguientes.

b) paso 2: *[5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 14 g de 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 1,45 g (0,035 moles) de hidróxido de litio monohidratado en 100 ml de una mezcla 1/1 de THF/MeOH y 25 ml de agua y seguidamente se eliminan todos los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se añaden 100 ml de agua (0°C) y se extrae la mezcla con 2 x 100 ml de éter de dietilo. Se ajusta la fase acuosa a pH = 2 con HCl 4 N y se decanta el agua del precipitado formado. Se seca la mezcla a 50°C con vacío, obteniéndose 8,5 g de una espuma parduzca. Se recoge en 100 ml de DMF y se trata a 0°C con 9,6 g (0,03 moles) de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 2,6 g (0,03 moles) de morfolina y 25,8 ml (0,15 moles) de N-etildiisopropilamina y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se le añaden 200 ml de acetato de etilo, 200 ml de agua y 200 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%. Se extrae la fase acuosa con 200 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a sequedad. Se suspende el residuo en 100 ml de una mezcla 9/1 de éter de dietilo/metanol, se filtra, se lava con 30 ml de una mezcla 9/1 de éter de dietilo/metanol y se seca a 30°C con vacío, obteniéndose 6 g (0,014 mmoles) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e): 406,5 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: *morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

Se hidrogena a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 4,6 g (0,016 moles) de [5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 480 mg de paladio al 10% sobre carbón en 250 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/ácido acético. Se filtra, se concentra el líquido filtrado a sequedad y se recoge el residuo en 250 ml de DCM y 150 ml de una solución de Na₂CO₃ al 10%. Se extrae la fase acuosa con 2 x 100 ml de DCM, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad, obteniéndose 2,77 g (77%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 316,1 (MH⁺, 100%).

d) paso 4: *[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Se calienta a 50°C durante 16 h una mezcla de 315 mg (1 mmoles) de morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, 615 mg (5 mmoles) de 2-bromopropano y 173 mg (1,25 mmoles) de K₂CO₃ en 3 ml de DMF. Se concentra la mezcla a sequedad y se recoge en 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 19/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 85/15. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, se tratan con éter de dietilo. Se filtra el precipitado y se lava con una porción pequeña de éter de dietilo. Se seca el compuesto epigrafiado a 30°C con vacío, obteniéndose 172 mg (48%) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,3 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al método descrito antes para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el correspondiente enantiómero [5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona de modo similar partiendo de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo y de (S)-1-bencil-pirrolidina. EM (m/e): 358,3 (MH⁺, 100%).

65

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 136

[5-((S)-1-ciclopropilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

- 5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y bromometil-ciclopropano. El compuesto epigrafiado se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 370,3 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 137

Morfolin-4-il-[5-((S)-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

- 15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis de la [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la morfolin-4-il-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y 1-yodopropano. El compuesto epigrafiado se obtiene en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,4 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 138

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

- 25 a) paso 1: *6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

Se agita a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 1 g (4,8 mmoles) de 6-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (Journal of the American Chemical Society (1967), 89(13), 3349-50), 0,81 g (6,3 mmoles) de 1-isopropil-3-pirrolidinol, 2,83 ml de (11 mmoles) de tri-n-butil-fosfina y 2,56 g (9,75 mmoles) de 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina en 50 ml de THF. Se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 99/1 de DCM/NH₃ 2N en MeOH hasta 19/1. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite marrón que se cristaliza en éter de dietilo y heptano, obteniéndose 0,5 g de cristales parduzcos (MS (m/e): 317,1 (MH⁺, 100%)). Después de la concentración del líquido filtrado se obtienen 0,6 g de un producto ligeramente impuro que se utiliza en el paso posterior sin más purificación.

35

b) paso 2: *[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

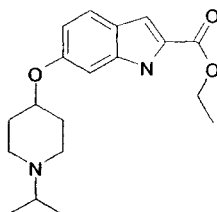
Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 0,6 g de 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 0,088 g (2,1 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 20 ml de una mezcla 1/1 de THF/MeOH y 5 ml de agua y después se eliminan todos los componentes orgánicos volátiles a presión reducida. Se añaden 10 ml de agua (0°C) y se ajusta el pH = 2 con HCl 4 N. Se eliminan todos los volátiles a presión reducida, obteniéndose 680 mg de espuma parduzca. Esta se recoge en 5 ml de DMF y se trata con 0,61 g (1,9 mmoles) de tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, 165 mg (1,9 mmoles) de morfolina y 1,63 ml (9,5 mmoles) de N-etildiisopropilamina y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se le añaden 50 ml de acetato de etilo, 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa Na₂CO₃ al 10%. Se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 19/1 de DCM/NH₃ 2N en MeOH hasta 85/15. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a sequedad. Se recoge el residuo en 5 ml de éter de dietilo, se filtra y se lava de nuevo con 5 ml de éter de dietilo. Después de un secado a 50°C con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (165 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 358,4 (MH⁺, 100%).

50

55 Compuesto intermedio 3

6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

60



65

ES 2 306 170 T3

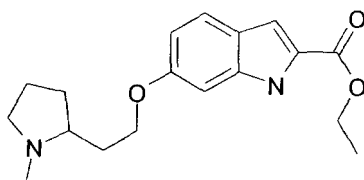
Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138/paso 1 se obtiene el 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo a partir del 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 15% en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 331,1 (MH⁺, 100%).

5

Compuesto intermedio 4

6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10



15

20

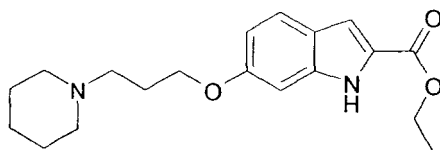
Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138/paso 1 se obtiene el 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo y del 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH⁺, 100%).

25

Compuesto intermedio 5

6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30



35

40

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138/paso 1 se obtiene el 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo partiendo del 6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77% en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH⁺, 100%).

45

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 138/paso 2 se obtienen además derivados de indol partiendo de 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, de 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, de 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, respectivamente, con la amina correspondiente que se menciona en la tabla 2. Los resultados se recogen en la tabla 2 y abarcan desde el ejemplo 139 al ejemplo 162.

50

55

60

65

ES 2 306 170 T3

TABLA 2

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
139	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona	371,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y morfolina (producto comercial)	372,4
140	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	387,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y tiomorfolina (prod. comercial)	388,5
141	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	369,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y piperidina (producto comercial)	370,3
142	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	383,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-metil-piperidina (prod. comercial)	384,5
143	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	399,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	400,6
144	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	355,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y pirrolidina (producto comercial)	356,5

ES 2 306 170 T3

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 145	[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona	369,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 2-metil-pirrolidina (producto comercial)	370,1
20 25 146	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	383,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y azepano (producto comercial)	384,1
30 35 147	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	399,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	400,0
40 45 50 148	ciclopropilmetilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	355,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y ciclopropilmetilamina (producto comercial)	356,5
55 60 149	4-fluor-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	409,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 3) y 4-fluor-bencilamina (producto comercial)	410,3
65 150	(furan-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-pipe-	381,5	6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo	382,4

ES 2 306 170 T3

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	ridin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico		(intermedio 3) y furan-2-ilmetil-amina (producto comercial)	
10 15	151 azepan-1-il-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-metanona	369,5	6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 4) y azepano (producto comercial)	370,3
20 25	152 {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 4) y pirrolidina (producto comercial)	342,1
30 35	153 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona	373,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y tiomorfolina (producto comercial)	374,5
40 45	154 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona	355,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y piperidina (producto comercial)	356,5
50 55 60 65	155 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona	369,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 4-metil-piperidina (producto comercial)	370,3

ES 2 306 170 T3

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5 10 15 156	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	385,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 4-metoxi-piperidina (producto comercial)	386,5
20 25 157	[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	341,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y pirrolidina (producto comercial)	342,1
30 35 158	azepan-1-il-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	369,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y azepano (prod. comercial)	370,3
40 45 50 159	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona	385,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y 2,6-dimetil-morfolina (producto comercial)	386,5
55 60 160	ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico	341,5	6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 138/ paso 1) y ciclopropilmetil-amina (producto comercial)	342,3
65 161	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (inter-	371,5	6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (inter-	371,6

ES 2 306 170 T3

ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5			medio 5) y	
10	poxi)-1H-indol-2-il]-metanona		4,4'-difluoropiperidina (producto comercial)	
15	162	341,5	6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 5) y morfolina (producto comercial)	342,3
20	ciclopropilmetilamida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico			

Ejemplo 163

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanotona

Se agita a temperatura ambiente durante 68 h una mezcla de 0,1 g (0,28 mmoles) de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 141 mg (0,47 mmoles) del reactivo de Lawson en 10 ml de THF. Se concentra la mezcla a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 97/3 de DCM/NH₃ 2N en metanol hasta 19/1, de este modo se obtienen 56 mg (54%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla. EM (m/e): 374,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 164

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

a) paso 1: *4-benciloxi-3-fluor-benzaldehído*

Se calienta a 55°C durante 2 h una mezcla de 18,6 g (0,133 moles) de 3-fluor-4-hidroxi-benzaldehído, 24,9 g (0,146 moles) de bromuro de bencilo y 22 g (0,159 moles) de K₂CO₃ en 150 ml de DMF. Se filtra, se lava el residuo con 30 ml de DMF y se eliminan todos los volátiles con vacío. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo y salmuera y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran, se concentran y se recrystaliza el residuo en acetato de etilo/heptano y se utiliza sin más purificación. EM (m/e): 231,1 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *6-benciloxi-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de metilo*

Se hace reaccionar a 0°C durante 3 h una mezcla de 2-azidoacetato de metilo, 4-benciloxi-3-fluor-benzaldehído y metanolato sódico (en metanol) en tolueno. Se filtra la suspensión, se lava el residuo con metanol, se reparte entre acetato de etilo y una solución de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se concentran a sequedad, se recoge el residuo en p-xileno y se mantiene en la temperatura de reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla, se deja cristalizar, se filtran los cristales formados y se lavan con tolueno. Después de secar a 40°C con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos. EM (m/e): 300,3 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: *5-fluor-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo*

Se trata una solución de 20,2 g (0,067 moles) de 6-benciloxi-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de metilo en 800 ml de acetato de etilo con 2 g de Pd (al 10%) sobre C y se hidrogena con una presión de 1 bar durante 2 h. Se filtra, se concentra y se recrystaliza el residuo en acetato de etilo. Se filtran los cristales, se lavan con éter de dietilo y se secan a 40°C con vacío, obteniéndose 10,9 g (74%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e): 208,1 (MH⁺, 100%).

ES 2 306 170 T3

d) paso 4: *5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo*

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 2) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial) en un rendimiento del 48% y en forma de cristales blancos. EM (m/e): 335,4 (MH⁺, 100%).

e) paso 5: *ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico*

10 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de hidróxido de litio y se utiliza sin más purificación en el paso siguiente. EM (m/e): 321,4(MH⁺, 100%).

f) paso 6: *[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de morfolina (producto comercial) en un rendimiento del 68%. EM (m/e): 390,4(MH⁺, 100%).

20 Ejemplo 165

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

25 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y tiomorfolina (producto comercial). EM (m/e): 406,3 (MH⁺, 100%).

30 Ejemplo 166

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il-metanona

35 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de piperidina (producto comercial). EM (m/e): 388,0 (MH⁺, 100%).

40 Ejemplo 167

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

45 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la 4-metil-piperidina (producto comercial). EM (m/e): 402,3 (MH⁺, 100%).

50 Ejemplo 168

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona

55 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la 4-metoxi-piperidina (producto comercial). EM (m/e): 418,1 (MH⁺, 100%).

60 Ejemplo 169

[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

65 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y pirrolidina (producto comercial). EM (m/e): 374,0 (MH⁺, 100%).

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 170

Azepan-1-il-[5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

5 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de azepano (producto comercial). EM (m/e): 402,1 (MH⁺, 100%).

10 Ejemplo 171

Ciclopropil-metil-amida del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

15 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 164) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y de la ciclopropilmetilamina (producto comercial). EM (m/e): 374,0 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 172

20 *[1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Se calienta a 60°C durante 1 h una mezcla de 0,179 g (0,5 mmoles) de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, 0,094 g (0,6 mmoles) de yodoetano y 0,022 g (0,5 mmoles) de NaH en forma de suspensión al 55% en aceite en 2 ml de N,N-dimetilacetamida. Se evaporan todos los volátiles, se recoge el residuo en 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de DCM/NH₃ 2N en MeOH y se concentran las fracciones de contienen producto, obteniéndose un aceite amarillo que se cristaliza en éter de dietilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado (0,051 g (26%)) en forma de sólido blanco. EM (m/e): 386,5 (MH⁺, 100%).

30 Ejemplo 173

[1-isopropil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

35 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la [1-etil-5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 172) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y 2-yodopropano (producto comercial). EM (m/e): 400,5 (MH⁺, 100%).

40 Ejemplo 174

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

45 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 3 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico y 3,3'-difluorpiperidina (producto comercial). EM (m/e): 406,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 175

50 *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

a) paso 1: *[5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona*

55 Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y de la 4,4-difluorpiperidina. EM (m/e): 440,4 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

60 Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona por hidrogenación. EM (m/e): 350,5 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

65 Con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 135 se sintetiza el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona y 2-yodopropano. EM (m/e): 392,3 (MH⁺, 100%).

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 176

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

5 Con arreglo al método descrito antes para la síntesis de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 75) se obtiene el correspondiente enantiómero (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-((R)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona de modo similar partiendo del 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo y de (R)-1-bencil-pirrolidina. EM (m/e): 392,4 (MH⁺, 100%).

10 Ejemplo 177

[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

15 a) paso 1: *5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

Se hidrogena con H₂ a temperatura ambiente durante 16 h una mezcla de 18 g (49 mmoles) de 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, 28,3 ml de ácido acético y 2 g de Pd al 10% sobre C. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se recoge el residuo en 500 ml de DMF y se añaden 34,1 g (247 mmoles) de K₂CO₃ y 42 g (247 mmoles) de 2-yodopropano y se agita la mezcla a 50°C durante 4 h. Se filtra, se concentra, se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/MeOH (NH₃, 2N) hasta 92/8, se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose un 60% del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e): 317,3 (MH⁺, 100%).

25 b) paso 2: *ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, clorhidrato 1:1*

Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de 8,9 g (28 mmoles) de 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 1,3 g (31 mmoles) de LiOH monohidratado en 100 ml de THF, 50 ml de agua y 10 ml de metanol y se eliminan los disolventes orgánicos a presión reducida. Se añade una solución acuosa 4 N de HCl, se concentra la mezcla a sequedad y se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 289,3 (MH⁺, 100%).

30 c) paso 3: *[5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona*

35 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, clorhidrato 1:1, y pirrolidina en condiciones de adición, empleando TBTU y DIPEA en DMF. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde 98/2 de DCM/MeOH (NH₃, 2N) hasta 94/6. Se concentran las fracciones que contienen producto, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. (m/e): 342,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 178

40 *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

a) paso 1: *5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo*

45 Con arreglo al procedimiento descrito antes para la síntesis de la 5-fluor-6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (ejemplo 164/paso 4) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de 5-fluor-6-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (producto comercial). EM (m/e): 335,4 (MH⁺, 100%).

50 b) paso 2: *ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de metilo y de hidróxido de litio y se utiliza sin más purificación en el paso siguiente. EM (m/e): 321,4 (MH⁺, 100%).

55 c) paso 3: *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona*

60 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo del ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). EM (m/e): 424,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 179

[5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

65 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5 (paso 3) se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de ácido 5-fluor-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y morfolina (producto comercial). EM (m/e): 390,5 (MH⁺, 100%).

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 180

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del 2-bromopropano (producto comercial). EM (m/e): 448,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 181

10

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del éter de 2-bromoetil-metilo (producto comercial). EM (m/e): 464,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 182

20

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-etil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del bromoetano (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 183

25

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

30 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 184

35

[1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del bromometil-ciclopropano (producto comercial). EM (m/e): 434,5 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo 185

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

45 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona (ejemplo 90) y del trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 437,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 186

50

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

55 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 92) y del trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 454,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 187

60

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 174) y del trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (producto comercial). EM (m/e): 488,5 (MH⁺, 100%).

65

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 188

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

5 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatolano (producto comercial). EM (m/e): 488,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 189

10 *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona*

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y del cloruro de metanosulfonilo (producto comercial). EM (m/e): 484,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 190

20 *1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 172 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102) y cloruro de acetilo (producto comercial). EM (m/e): 448,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 191

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona

30 a) paso 1: *4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-5-iloxi]-1-isopropil-1-metil-piperidinio en forma de sal sulfato de monometilo*

35 Se agita a temperatura ambiente durante 6 h una mezcla de (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 102, 400 mg, 0,99 mmoles, 1,0 eq.), carbonato de cesio (1,26 g, 3,85 mmoles, 3,9 eq.) y sulfato de dimetilo (0,744 g, 5,72 mmoles, 5,8 eq.) en acetona (16 ml). Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con acetona. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 926 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado, que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 434,3(M⁺, 100%).

40 b) paso 2: *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona*

45 A una mezcla de 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-5-iloxi]-1-isopropil-1-metil-piperidinio en forma de sal sulfato de monometilo (120 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.), hidruro de litio (5 mg, 0,5 mmoles, 2,5 eq.) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se le añade etanotiol (0,05 ml, 0,6 mmoles, 2,7 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, después se filtran y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 19/1 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 89 mg (96%) del compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e): 420,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 192

[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

55 a) paso 1: *1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ona*

60 A una suspensión de (bromometil)ciclopropano (500 mg, 4 mmoles, 1,0 eq.) y clorhidrato de la 4-piperidona hidratada (579 mg, 4 mmoles, 1,0 eq.) en acetonitrilo (30 ml) se le añade carbonato sódico (1,148 g, 11 mmoles, 3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante 16 h. Se filtra la suspensión resultante y se lava el sólido con acetonitrilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 339 mg (62%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM (m/e): 154,2 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol*

65 A una solución enfriada (0°C) de la 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ona (314 mg, 2 mmoles, 1,0 eq.) en etanol (4 ml) se le añade borhidruro sódico (61 mg, 2 mmoles, 0,75 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añaden agua, hidróxido sódico y diclorometano y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato

ES 2 306 170 T3

sódico, se filtran y después se concentran a sequedad con vacío, obteniéndose 160 mg (50%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro, que se utiliza para el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e): 156,3 (MH⁺, 100%).

c) paso 3: *[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

5

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-ol (ejemplo 192, paso 2). (m/e): 384,4 (MH⁺, 100%).

10 Ejemplo 193

[5-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

15 Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene el compuesto epigrafiado partiendo de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-bencil-4-hidroxi-piperidina (producto comercial). (m/e): 419,52 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 194

20 *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}metanona en forma de sal del ácido fórmico*

a) paso 1: *5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo*

25 A una solución de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (15 g, 73 mmoles, 1,0 eq.) y 1-bromo-3-cloropropano (8,8 ml, 88 mmoles, 1,2 eq.) en 2-butanona (200 ml) se le añade carbonato potásico (12,1 g, 88 mmoles, 1,2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 160 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, después se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía
30 de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 9/1 de ciclohexano/acetato de etilo, de este modo se obtienen 15,3 mg (74%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 282,7 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico*

35

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 2 se obtiene el ácido [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico] partiendo del 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 98% en forma de sólido blanco mate. EM (m/e): 253,1 (M, 100%).

40 c) paso 3: *[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 3 se obtiene la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona partiendo del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 76% en forma
45 de sólido blanco mate. EM (m/e): 357,8 (MH⁺, 100%).

d) paso 4: *(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(metil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}metanona en forma de sal del ácido fórmico*

50 A una mezcla de [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona (42 mg, 0,12 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato potásico (50 mg, 0,35 mmoles, 3,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añade la N-metil-N-propilamina (13 mg, 0,18 mmoles, 1,5 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 40 h y se enfría, después se purifica la mezcla en bruto directamente por HPLC en una columna YMC CombiprepTM eluyendo con una mezcla
55 90/10/0,1 de agua/acetonitrilo/ácido fórmico, de este modo se obtienen 2,1 mg (4%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e): 440,5 (MH⁺, 100%).

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 194/paso 4 se pueden obtener otros derivados de indol partiendo de la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y de la correspondiente amina que se menciona en la tabla 3. Los resultados se recogen en la tabla 3 y abarcan del ejemplo 195 al ejemplo
60 208.

65

ES 2 306 170 T3

TABLA 3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
195	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(etil-propil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y N-etil-N-propilamina (producto comercial)	408,5
196	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(isopropil-metil-amino)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	393,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y N-metil-N-isopropilamina (producto comercial)	394,5
197	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal de ácido fórmico	391,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y pirrolidina (producto comercial)	392,5
198	[5-(3-azepan-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona en forma de sal del ácido fórmico	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y hexametenimina (producto comercial)	420,6
199	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y (rac)-	420,5

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
5	indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico		3-metilpiperidina (producto comercial)	
10 15 20 25	200 (4,4-difluor-piperi- din-1-il)-{5-[3- (2,6-cis-dimetil-pi- peridin-1-il)-pro- poxi]-1H-indol-2- il}-metanona en for- ma de sal del ácido fórmico	433,5	[5-(3-cloro-propoxi)- 1H-indol-2-il]-(4,4- difluor-piperidin-1- il)-metanona y cis- 2,6-dimetil-piperidina (producto comercial)	434,5
30 35	201 (4,4-difluor-piperi- din-1-il)-[5-(3-tio- morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]- metanona en forma de sal de ácido fórmico	423,5	[5-(3-cloro-propoxi)- 1H-indol-2-il]-(4,4- difluor-piperidin-1- il)-metanona y tiomorfolina (producto comercial)	424,5
40 45 50	202 (4,4-difluor-piperi- din-1-il)-{5-[3- (2,5-dihidro-pirrol- 1-il)-propoxi]-1H- indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	389,5	[5-(3-cloro-propoxi)- 1H-indol-2-il]-(4,4- difluor-piperidin-1- il)-metanona y 3-pirrolina (producto comercial)	390,4
55 60 65	203 (4,4-difluor-piperi- din-1-il)-{5-[3-(2- metil-pirrolidin-1- il)-propoxi]-1H-in- dol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	405,5	[5-(3-cloro-propoxi)- 1H-indol-2-il]-(4,4- difluor-piperidin-1- il)-metanona y rac-2-metil-pirroli- dina (producto comer- cial)	405,6

ES 2 306 170 T3

Ej. n°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM (M+H) ⁺
204	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2,5-cis/trans-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	419,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y cis/trans-2,5-dimetil-pirrolidina (producto comercial)	420,6
205	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3S-hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y 3S-hidroxi-pirrolidina (producto comercial)	408,6
206	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal de ácido fórmico	434,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y rac-2-N,N-dimetilamino-pirrolidina (producto comercial)	435,6
207	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	405,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y piperidina (prod. comercial)	406,5
208	(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona	407,5	[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona y morfolina (prod. comercial)	408,5

ES 2 306 170 T3

Ejemplo 209

[5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

5 a) paso 1: *[5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 5/paso 3 se obtiene la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona partiendo del ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico y de morfolina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 92% en forma de sólido blanco mate.
10 EM (m/e): 323,9 (MH⁺, 100%).

b) paso 2: *[5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 194/paso 4 se obtiene la {5-[3-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona partiendo de la [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona y del clorhidrato de la 4,4'-difluoropiperidina (producto comercial). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 54% en forma de sólido marrón. EM (m/e): 408,5 (MH⁺, 100%).
15

20 Ejemplo 210

[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

25 a) paso 1: *3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propionato de etilo*

Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla de acrilato de etilo (30,0 g, 300 mmoles, 2,0 eq.) y ciclopropil-amina (8,5 ml, 149 mmoles, 1,0 eq.) en etanol absoluto (45 ml). Se purifica la mezcla en bruto por destilación fraccionada con vacío (20 mbar). Se recoge una fracción (punto de ebullición: 135°C a 20 mbar), obteniéndose 20,58 g (54%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 274,3 (MH⁺, 100%).
30

b) paso 2: *1-ciclopropil-piperidin-4-ona*

Se añade por goteo una solución de 3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propionato de etilo (10,0 g, 39 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (65 ml) a una solución de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 2,33 g, 58 mmoles, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (65 ml). A continuación se añade etanol absoluto (1,79 g, 39 mmoles, 1,0 eq.). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24 h. Se neutraliza la solución obtenida (pH: 7) con ácido acético diluido y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 10,2 g de un aceite rojizo.
40

Seguidamente se calienta este aceite en bruto a reflujo en ácido clorhídrico del 18% p/p (130 ml) durante 5 h. Se basifica con hidróxido sódico (aprox. 31 g, pH: aprox. 12) y se extrae la mezcla en bruto con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por destilación fraccionada con vacío (20 mbar). Se recoge una fracción (punto de ebullición: 75°C a 20 mbar), obteniéndose 3,6 g (67%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 140,0 (MH⁺, 100%).
45

c) paso 3: *1-ciclopropil-piperidin-4-ol*

A una solución enfriada (0°C) de 1-ciclopropil-piperidin-4-ona (1,5 g, 11 mmoles, 1,0 eq.) en etanol absoluto se el añade el borhidruro sódico (306 mg, 8 mmoles, 0,75 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 65 h. Se concentra la mezcla con vacío. Se añade agua-hielo (10 ml) y después una solución acuosa de hidróxido sódico (del 28% p/p, aprox. 10 ml) y diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica la mezcla en bruto a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 93/7 de DCM/NH₃ 2N en metanol, de este modo se obtienen 1,44 g (95%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e): 423,1 (MH⁺, 100%).
55

d) paso 4: *[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona*

Con arreglo al procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1/paso 2 se obtiene la [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona partiendo de la (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 1, paso 1) y 1-ciclopropil-piperidin-4-ol (ejemplo 201, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 14% en forma de sólido blanco. EM (m/e): 370,5 (MH⁺, 100%).
60

65

ES 2 306 170 T3

Ejemplo A

Se pueden fabricar tabletas recubiertas con una película que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
cubierta de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de tipo película mencionada antes.

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional.

Ingredientes	por cápsula
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas del tamaño 2.

ES 2 306 170 T3

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

5	compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	gelatina	150,0 mg
10	fenol	4,7 mg
	carbonato sódico, hasta	pH final de 7
15	agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

25	contenido de la cápsula	
	compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
30	cera amarilla	8,0 mg
	aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
35	aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
	aceite de soja	110,0 mg
40	peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
	cápsula de gelatina	
45	gelatina	75,0 mg
	glicerina del 85 %	32,0 mg
50	Karion 83	8,0 mg
		(materia seca)
	dióxido de titanio	0,4 mg
55	óxido de hierro amarillo	1,1 mg

60 Se disuelve el ingrediente activo en la masa fundida y caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

65

ES 2 306 170 T3

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

5	compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
15	polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	estearato magnésico	10,0 mg
20	aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio, se le añaden los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

30

35

40

45

50

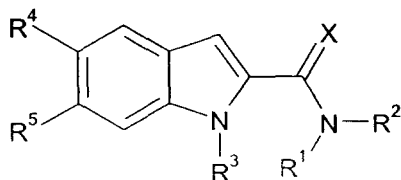
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5
10
15 en la que

X es O o S;

R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,

cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₈,

hidroxi-alquilo C₁-C₈,

alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

alquilsulfanilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

dialquilamino C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

dialquilcarbamoilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halogeno-alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈, fenil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈,

heteroaril-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈, y heterociclil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈;

R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,

alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,

cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C₁-C₈,

hidroxi-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

alquilsulfonilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

dialquilamino C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

dialquilcarbamoilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halogeno-alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈, fenil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ e hidroxi-alquilo C₁-C₈,

heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈, y

heterociclilalquilo inferior en el que el anillo hetero-ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈; o

ES 2 306 170 T3

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcional-mente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

estando dicho anillo heterocíclico saturado sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogeno-alquilo C₁-C₈, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

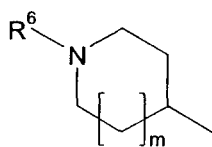
estando condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, halogeno-alquilo C₁-C₈, cicloalquilo-alquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈ y alcanofilo C₁-C₈;

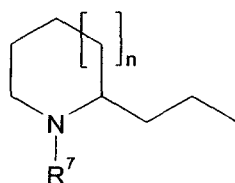
R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;

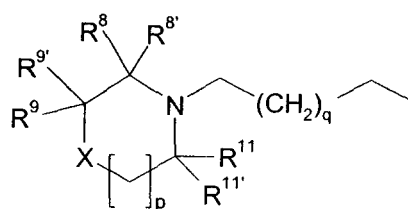
Het se elige entre



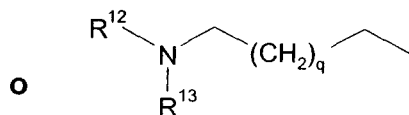
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

en la que

m es 0, 1 ó 2;

R⁶ se elige entre alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C₁-C₈ y fenil-alquilo C₁-C₈;

n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

q es 0, 1 ó 2;

X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, halógeno y di-alquilamino C₁-C₈, o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace;

R¹² es alquilo C₁-C₈;

R¹³ es alquilo C₃-C₆;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 306 170 T3

2. Compuestos según la reivindicación 1, en el que

X es O o S;

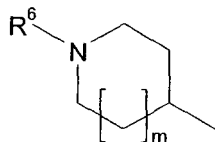
- 5 R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,
cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₈,
10 hidroxialquilo C₁-C₈,
alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
15 alquilsulfanilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
dialquilamino C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
dialquilcarbamoilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
20 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈,
halogeno-alcoxi C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈, fenil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo fenilo puede estar sin
sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno,
alcoxi C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈,
25 heteroaril-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos
grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-
C₈, y heterociclil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo hetero-ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o
dos grupos alquilo C₁-C₈;
- 30 R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,
cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₈,
35 hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
alquilsulfonilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
40 dialquilamino C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
dialquilcarbamoilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,
fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈,
45 halogeno-alcoxi C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-C₈, fenil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo fenilo puede estar sin
sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno,
alcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈,
heteroarilalquilo inferior en el que el anillo hetero-arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos
50 grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxialquilo C₁-
C₈, y
heterociclilalquilo inferior en el que el anillo hetero-ciclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos
grupos alquilo C₁-C₈; o
- 55 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, sa-
turado o parcialmente saturado que contiene opcional-mente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno
y azufre,
estando dicho anillo heterocíclico saturado sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con
60 independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogeno-alquilo C₁-C₈, hidroxialcoxi C₁-C₈, oxo, fenilo,
bencilo, piridilo y carbamoilo, o
estando condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno;
- 65 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;
- R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno, o

ES 2 306 170 T3

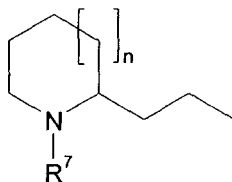
R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het;

Het se elige entre

5

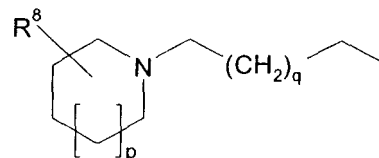


15 **Het 1**



15 **Het 2**

o



15 **Het 3'**

en la que

20 m es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

25 n es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

30 q es 0, 1 ó 2;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R¹ se elige entre el grupo formado por

alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,

40

cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C₁-C₈,

hidroxi-alquilo C₁-C₈, alcoxi-alquilo C₁-C₈,

alquilsulfanilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, di-alquilamino

45

C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, di-alquilcarbamoilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halogeno-alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈, fenil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ o hidroxi-alquilo C₁-C₈,

50

heteroarilalquilo C₁-C₈ en el que el anillo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, alcoxi C₁-C₈ e hidroxi-alquilo C₁-C₈, y heterociclil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo

55

heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, y

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈.

60

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R¹ se elige entre el grupo formado por

alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈,

65

fenil-alquilo C₁-C₈,

heteroaril-alquilo C₁-C₈, y

ES 2 306 170 T3

heterociclicil-alquilo C₁-C₈ en el que el anillo

heterociclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁-C₈, y

5 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₈.

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R¹ y R² son alquilo C₁-C₈.

10 6. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, saturado o parcialmente saturado que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogeno-alquilo C₁-C₈, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un
15 anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, en los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico saturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₈, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

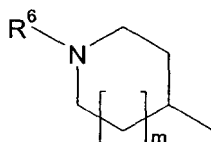
8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, en los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre morfolinilo, 2,6-dimetilmorfolinilo, azepanilo, piperidinilo, 2-metilpiperidinilo, 4-metilpiperidinilo, pirrolidinilo, 2-metilpirrolidinilo y azetidino.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈.

10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es -O-Het y R⁵ es hidrógeno.

35 11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que R⁴ es hidrógeno o flúor y R⁵ es -O-Het.

12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa



50 **Het 1** ,

55 en la que m es 0, 1 ó 2, y R⁶ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ y fenilalquilo C₁-C₈.

13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12, en los que R⁶ es alquilo C₁-C₈.

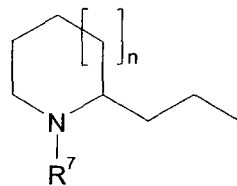
14. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 0.

60 15. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 12 ó 13, en los que m es 1.

65

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa

5



10

Het 2

15

en la que n es 0, 1 ó 2; y R⁷ es alquilo C₁-C₈.

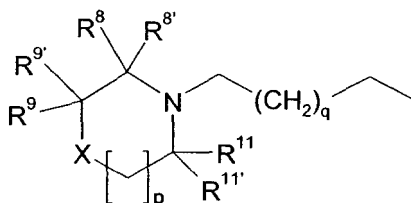
17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 16, en los que n es 0.

18. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 16, en los que n es 1.

20

19. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa

25



30

Het 3

35

en la que p es 0, 1 ó 2; q es 0, 1 ó 2; X se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S; y R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, halógeno y dialquilamino C₁-C₈, o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un doble enlace.

40

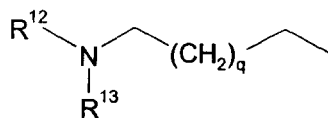
20. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19, en los que p es 0, 1 ó 2, q es 0, 1 ó 2, X es CR¹⁰R^{10'} y R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹ y R^{11'} son hidrógeno o alquilo C₁-C₈.

21. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19 ó 20, en los que p es 1.

45

22. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que Het significa

50



Het 4

en la que q es 0, 1 ó 2, R¹² es alquilo C₁-C₈ y R¹³ es alquilo C₃-C₆.

55

23. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

60

tert-butilamida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

65

(3-hidroxil-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

ES 2 306 170 T3

isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

5 (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

(1-etil-piperidin-3-il)-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

10 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

20 [5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

30 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

[1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

35 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanosulfonil-1H-indol-2-il]-metanona,

1-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona,

40 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,

[5-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

45 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-{5-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-metanona en forma de sal del ácido fórmico,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

50 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 24. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

60 [5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

65 isopropil-metil-amida del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

ES 2 306 170 T3

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

5 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(3,3-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metil-1H-indol-2-il]-metanona,

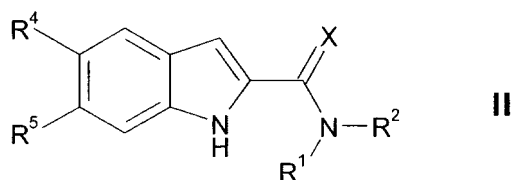
[5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 25. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, dicho proceso consiste en

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

25



30

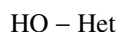
en la que X, R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y

35

uno de R⁴ y R⁵ es -OH y el otro es H,

con un alcohol de la fórmula III

40



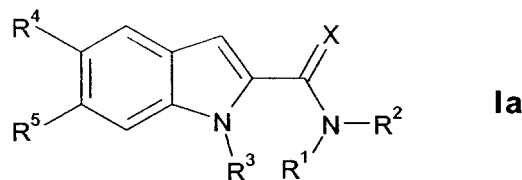
III

en la que Het tiene el significado definido en la reivindicación 1,

45

en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de la fórmula Ia

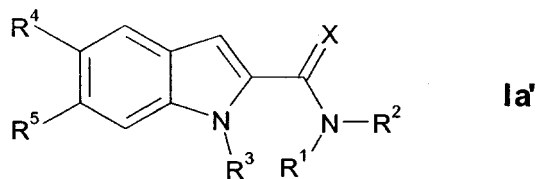
50



55

en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ia'

60



65

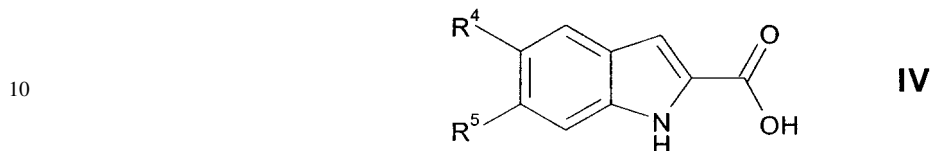
en la que R³ es alquilo C₁-C₈

ES 2 306 170 T3

y, si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, como alternativa,

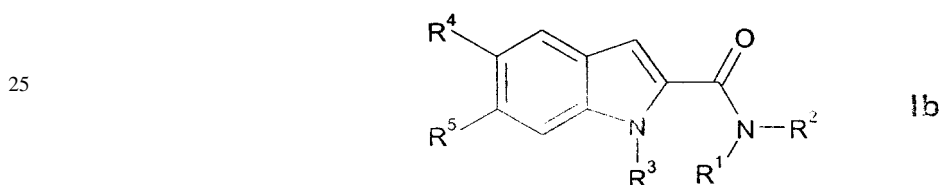
5 b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



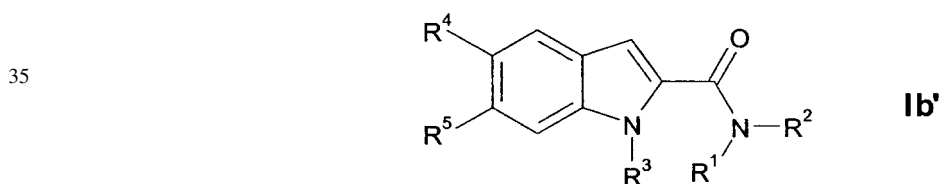
15 en la que uno de R⁴ y R⁵ es -O-Het ya definido antes y el otro es H, con una amina de la fórmula V



20 en la que R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, en condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula Ib



30 en la que R³ es hidrógeno y opcionalmente alquilar este compuesto para obtener un compuesto de la fórmula Ib'



40 en la que R³ es alquilo C₁-C₈,

y, si se desea,

45 convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

26. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 así como un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

50 27. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 26 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

28. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

55 29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para el uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

30. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

31. El uso según la reivindicación 30 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

65