

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 356 942**

⑤① Int. Cl.:
C07D 209/40 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **07728868 .6**
⑨⑥ Fecha de presentación : **08.05.2007**
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **2029534**
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

⑤④ Título: **Derivados de 1H-indol-5-il-piperizin-1-il-metanona.**

③⑩ Prioridad: **16.05.2006 EP 06113998**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2011

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2011

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

⑦② Inventor/es: **Nettekoven, Matthias, Heinrich y**
Roche, Olivier

⑦④ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 356 942 T3

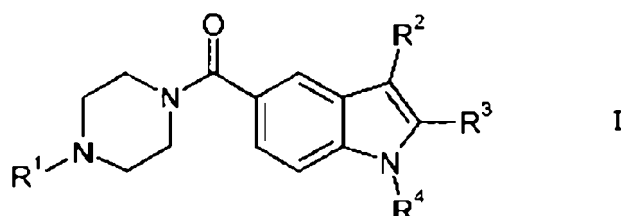
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 1H-indol-5-il-piperazin-1-il-metanona.

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de la 1H-indol-5-il-piperazin-1-il-metanona, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, son de utilidad en el tratamiento de la obesidad y de otros trastornos.

De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde,

R¹, es alquilo inferior o cicloalquilo;

R², es hidrógeno o halógeno;

R³, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴, es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$ ó $-(CR^5R^6)_n$ -heterociclilo,

en donde, m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo e hidroxialquilo inferior ó

R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo inferior;

n, es 0, 1, 2 ó 3; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina y morfina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxilalquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R¹¹, es alquilo inferior;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

La histamina (2-(4-imidazol)etilamina), es uno de los neurotransmisores aminérgicos el cual se distribuye extensamente a través de la totalidad del cuerpo, como por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp. 211-242). La histamina, regula una variedad de eventos patofisiológicos, como la secreción de ácidos gástricos, la motilidad intestinal (Leurs *et al.*, Br J. Pharmacol. 1991, 102, páginas 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales, y reacciones alérgicas (Raithel *et al.*, Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina, se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos, los cuales se encuentran, centralmente, en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo

ES 2 356 942 T3

basal posterior. Desde ahí, los cuerpos celulares, se proyectan a varias regiones del cerebro (Panula *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).

5 Según los conocimientos actuales, la histamina, media en sus acciones, en ambos, el sistema nervioso central (CNS) y la periferia, a través de cuatro receptores de histamina distintos, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

10 Los receptores H3, se encuentran predominantemente localizados en el CNS. Como un auto-receptor, los receptores H3, inhiben, de una forma constitutiva, la síntesis y la secreción de la histamina, desde las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, los receptores H3, modulan, también, la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, entre otros, en ambos, el sistema nervioso central y en los órganos periféricos, tales como los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.* en The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, páginas 15 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores H3, son constitutivamente activos, significando que, incluso sin histamina exógena, el receptor, se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitorio, tal como el receptor H3, esta actividad inherente, causa una inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Así, por lo tanto, podría ser importante el hecho de que, un antagonista H3R, tuviera, también, actividad agonista inversa, para 20 ambos, bloquear los efectos de histamina exógena inversa, y para cambiar el receptor desde su forma (inhibitoria) constitutivamente activa, a un estado neutral.

25 La amplia distribución de los receptores H3, en el CNS de los mamíferos, indica el rol interpretativo fisiológico de este receptor. Así, por lo tanto, se ha propuesto el potencial terapéutico, como objetivo, de un nuevo desarrollo de un fármaco, en varias indicaciones.

30 La administración de ligandos de H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influenciar los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores, en el cerebro, y en la periferia y, así, de este modo, puede ser de utilidad en el tratamiento de varios trastornos. Tales tipos de trastornos, incluyen a la obesidad (Masaki *et al.*; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, tales como el trastorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, ataques o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular, tales como Morbus Meniere, abuso de drogas, y cinetosis o enfermedad del movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 35 4-11).

40 Es por lo tanto un objeto de la presente invención,, el proporcionar antagonistas de receptores H3, o respectivamente, agonistas inversos, selectivos, que actúen directamente. Tales tipos de antagonistas/agonistas inversos, son de utilidad como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

45 En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono y, de una forma más preferible, de uno a diez átomos de carbono.

50 El término “alquilo inferior”, ó “alquilo C₁₋₇”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₇, de cadena lineal y de cadena ramificada, son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, y los heptilos isoméricos, de una forma preferible, metilo y etilo, y de una forma mayormente preferida, metilo.

55 El término “alqueno inferior” ó “alqueno C₂₋₇”, solo o en combinación, significa un radical hidrocarburo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que comprende un enlace olefínico, y hasta un número de 7, de una forma preferible, hasta un número de 6 y, de una forma particularmente preferida, hasta un número de 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.

60 El término “alquino inferior” ó “alquino C₂₋₇”, solo o en combinación, significa un residuo hidrocarburo, de cadena lineal o de cadena ramificada, que comprende un enlace triple, y hasta un número de 7, de una forma preferible, hasta un número de 6 y, de una forma particularmente preferida, hasta un número de 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino, son etinilo, 1-propinilo, ó 2-propinilo. Un ejemplo preferido, es el 2-propinilo.

65 El término “cicloalquilo” ó “cicloalquilo C₃₋₇”, significa un grupo carbocíclico, saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo. Se prefieren, especialmente, el ciclobutilo y el ciclopentilo.

ES 2 356 942 T3

El término “alcoxi” o “alcoxi inferior”, se refiere al grupo R'-O, en donde, R', es alquilo inferior y, el término “alquilo inferior”, tiene el significado proporcionado anteriormente, arriba. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, metoxi.

El término “alcoxialquilo inferior” ó “alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi, de una forma preferible, metoxi ó etoxi. De entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos, se encuentran el 2-metoxietilo ó 3-metoxipropilo.

El término “halógeno”, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el flúor, el cloro, y el yodo.

El término “halógenoalquilo inferior” ó “halógeno-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo ó el 2,2-difluoroetilo.

El término “fenilalquilo inferior” ó “fenil-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo fenilo. Los grupos fenilalquilo inferior preferidos, son el bencilo y el fenetilo.

El término “cianoalquilo inferior”, ó “ciano-alquilo C₁₋₇”, se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se definen anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo ciano. Un grupo cianoalquilo inferior preferido, es el cianometilo.

El término “heterociclilo”, se refiere, de una forma general, a un anillo saturado o parcialmente saturado, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos, seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterocíclicos, incluyen a los aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepínilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, oxiranilo, oxetanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

El término “anillo N-heterocíclico”, se refiere a grupos heterociclilo, los cuales contienen por lo menos un átomo de nitrógeno. Los ejemplos de “anillos heterocíclicos”, incluyen al aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepínilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, pero incluyen, también, a anillos los cuales contienen, adicionalmente, un grupo carbonilo, tal como la 2-pirrolidin-2-ona. Los grupos “N-heterocíclicos”, son el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y pirrolidin-2-ona.

El término “forma un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno a azufre, se refiere a un anillo N-heterocíclico, saturado, que puede contener, opcionalmente, un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno ó azufre, tal como aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo ó azepanilo. El anillo heterocíclico, puede encontrarse insustituido o sustituido por alquilo inferior.

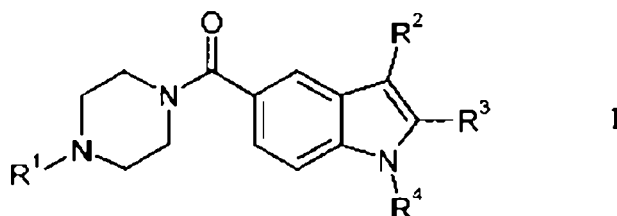
El término “sales farmacéuticamente aceptables”, se refiere a aquéllas sales que retienen la efectividad biológica de las sales libres o ácidos libres, las cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. Las sales, se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y por el estilo. Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de una base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base orgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de poliamina y por el estilo. Los compuestos de la fórmula I, pueden también encontrarse presentes, en forma de iones híbridos o bipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables, preferidas, de compuestos de la fórmula I, son las sales consistentes en clorhidratos.

Los compuestos de la fórmula I, pueden solvatar, como por ejemplo, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso de los procesos de fabricación, o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto, inicialmente, anhidro, de la fórmula I (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables”, incluye, también, a solvatos fisiológicamente aceptables.

ES 2 356 942 T3

Los “isómeros”, son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza de las secuencias de enlace a sus átomos, o en la forma de distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos, en el espacio, se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes simétricas, en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan “diastereoisómeros” y, los estereoisómeros que no son imágenes superpuestas, simétricas, en el espejo, se denominan “enantiómeros” y, algunas veces, isómeros ópticos.

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



en donde,

R¹, es alquilo inferior o cicloalquilo;

R², es hidrógeno o halógeno;

R³, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴, es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$ ó $-(CR^5R^6)_n$ -heterociclilo,

en donde, m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo e hidroxialquilo inferior ó

R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo inferior;

n, es 0, 1, 2 ó 3; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina y morfina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcohalquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R¹¹, es alquilo inferior;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,

R⁴, es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R⁹, es hidrógeno ó alquilo inferior;

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo inferior; y

ES 2 356 942 T3

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina y morfolina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R^{11} , es alquilo inferior.

5

10

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquéllos en donde,

R^4 , es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

15

R^9 , es hidrógeno ó alquilo inferior;

R^{10} , es hidrógeno o alquilo inferior; y

20

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina y pirrolidin-2-ona, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R^{11} , es alquilo inferior.

25

Se prefieren especialmente, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,

R^4 , es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

30

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R^9 , es hidrógeno ó alquilo inferior;

35

R^{10} , es hidrógeno o alquilo inferior; y

heterociclilo, es pirrolidin-3-ilo, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R^{11} , es alquilo inferior.

40

Otro grupo de compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, incluye a aquéllos, en donde,

45

R^4 , es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

50

R^9 , es hidrógeno ó alquilo inferior;

R^{10} , es hidrógeno o alquilo inferior; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre piperidina y morfolina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R^{11} , es alquilo inferior.

55

60

Se prefieren, especialmente, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,

R^4 , es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

65

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R^9 , es hidrógeno ó alquilo inferior;

ES 2 356 942 T3

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo inferior; y

heterociclilo, es piperidin-3-ilo, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo inferior.

Adicionalmente, además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde, el átomo de nitrógeno del grupo heterociclilo, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo inferior, cicloalquilo, fenilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, halógenoalquilo inferior, alcoxialquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalquilo inferior, y halógeno.

De una forma preferible, R⁹ y R¹⁰, son hidrógeno.

El número entero n, tiene los significados 0, 1, 2 ó 3, de una forma preferible, n es 0, 1 ó 2. De una forma más preferible, n es 0 ó 1.

Otros compuestos adicionalmente preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquellos, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, e hidroxialquilo inferior ó

R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo inferior.

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquellos, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶, es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo inferior, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, e hidroxialquilo inferior.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquellos, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3, R⁵ y R⁶, son hidrógeno, y R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo inferior.

ES 2 356 942 T3

El número entero m, tiene los significados 2 ó 3. De una forma preferible, m es 2.

R⁵ y R⁶, de una forma preferible, son hidrógeno.

5 De una forma más preferible, los compuestos de la fórmula I en concordancia con la presente invención, son aquéllos, en donde,

10 R⁴, es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$, y en donde,

15 m, es 2 ó 3, R⁵ y R⁶, son hidrógeno y R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo consistente en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina azepan, morfolina y tiomorfolina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo inferior.

Se prefieren especialmente, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,

20 R⁴, es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$, y en donde,

25 m, es 2, R⁵ y R⁶, son hidrógeno, y R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidina, piperidina y azepan.

Se prefieren, adicionalmente, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R¹, es alquilo inferior, siendo especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R¹, es isopropilo ó tert.-butilo.

30 Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R¹, es cicloalquilo, siendo especialmente preferidos, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, R¹, es ciclobutilo.

35 Así, de esta forma, los compuestos en donde, R¹, se selecciona de entre el grupo consistente en isopropilo, tert.-butilo, ciclobutilo y ciclopentilo, son los que se prefieren de una forma especial.

R², es hidrógeno ó halógeno. De una forma preferible, R², es hidrógeno ó cloro.

40 Son más preferidos, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, R², es hidrógeno.

R³, es hidrógeno o alquilo inferior. De una forma preferible, R³, es hidrógeno o metilo.

45 Son más preferidos, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde, R³, es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de la presente invención, son los siguientes:

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,

50 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,

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

55 [1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

60 [1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-1-metil-pirrolidin-2-ona,

65 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,

[1-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,

ES 2 356 942 T3

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
5 [1-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(1-etil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
10 [1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
15 4-[5-(4-ciclobutil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-1-metil-pirrolidin-2-ona,
(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
20 Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
25 [1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(1-bencil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
30 Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
35 Éster tert.-butílico del ácido 2-{2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-etil}-piperidin-1-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
1-(3,4-dicloro-fenil)-4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-2-ona,
40 (4-isopropil-piperazin-1-il)-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-{1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-metanona,
45 Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(1-bencil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,
50 Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
55 Éster tert.-butílico del ácido 2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-morfolin-4-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido 2-{2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-etil}-piperidin-1-carboxílico,
60 Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
65 4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-1-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-2-ona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-metanona,

ES 2 356 942 T3

Éster tert.-butílico del ácido (R)-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
Éster tert.-butílico del ácido (S)-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
5 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico,
10 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etil]-1H-indol-5-il}-metanona,
Éster tert.-butílico del ácido (R)-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
15 Éster tert.-butílico del ácido (S)-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-metanona,
20 [1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
{1-[2-(etil-m-tolil-amino)-etil]-1H-indol-5-il}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
25 {1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-1H-indol-5-il}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
30 [1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-{1-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il}-metanona,
35 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dietilamino-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-fenilamino-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[2-(etil-m-tolil-amino)-etil]-1H-indol-5-il}-metanona,
40 {1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-1H-indol-5-il}-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
45 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
50 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,
55 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il}-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-5-il}-metanona,
60 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,
65 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil}-1H-indol-5-il)-metanona,
[1-(2-aziridin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,

ES 2 356 942 T3

(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
5 (4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-metanona,
10 [1-(1-etil-piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[3-Cloro-1-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
15 [3-Cloro-1-(1-etil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-propil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo,
20 {1-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-propil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
25 (4-isopropil-piperazin-1-il)-{1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-metanona,
{(R)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo,
[1-((S)-1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
30 {(S)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo,
[1-((S)-1-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
35 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona,
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

40 Se prefieren, de una forma especial, los siguientes compuestos:

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
45 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(1-etil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
50 (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
[1-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
55 [1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-(1-bencil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
60 [1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-(1-metil-piperidin-2-il)-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,
65 [1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,

ES 2 356 942 T3

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,

[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,

5 (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,

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

[1-((S)-1-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

10

y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

15 Adicionalmente, además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, constituyen, individualmente, las formas de presentación de la presente invención.

20 Los compuestos de la fórmula I, pueden formar sales de adición de ácidos, con ácidos, tales como los ácidos convencionalmente aceptables, como por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato, y metanosulfonato. Se prefieren las sales de clorhidratos. Los solvatos y los hidratos de los compuestos de la fórmula I, y sus sales, forman también parte de la presente invención.

25 Los compuestos de la fórmula I, pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en forma de anantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o mediante cromatografía asimétrica (cromatografía con absorbentes o eluyentes quirales). La invención, abarca a todas estas formas.

30

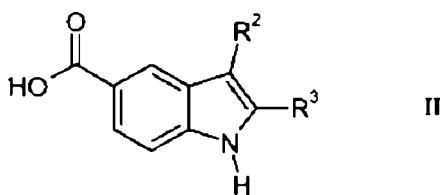
Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, en esta invención, pueden derivatizarse como grupos funcionales, para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse, de nuevo, en el compuesto progenitor, *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos progenitores, *in vivo*, se encuentran, también, dentro del ámbito de la presente invención.

35

Un aspecto adicional de la presente invención, es el procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se definen anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende

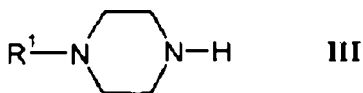
40 hacer reaccionar una amina de la fórmula II

45



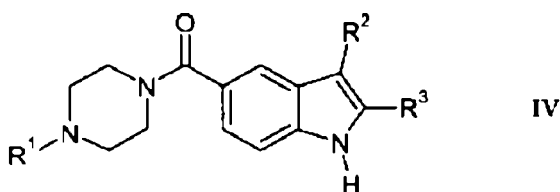
50 en donde, R² y R³, son tal y como se han definido anteriormente, arriba, con una piperazina de la fórmula III

55



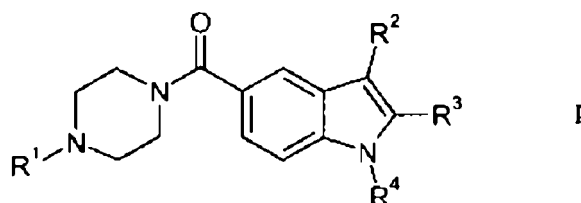
60 en donde, R¹, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, en presencia de un agente de acoplamiento, bajo condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula IV

65



ES 2 356 942 T3

en donde, R^1 , R^2 y R^3 , son tal y como se han definido anteriormente, arriba, y transfiriendo en un compuesto de la fórmula I



en donde, R^4 , es un grupo tal y como se ha definido anteriormente, arriba,

y, en caso deseado,

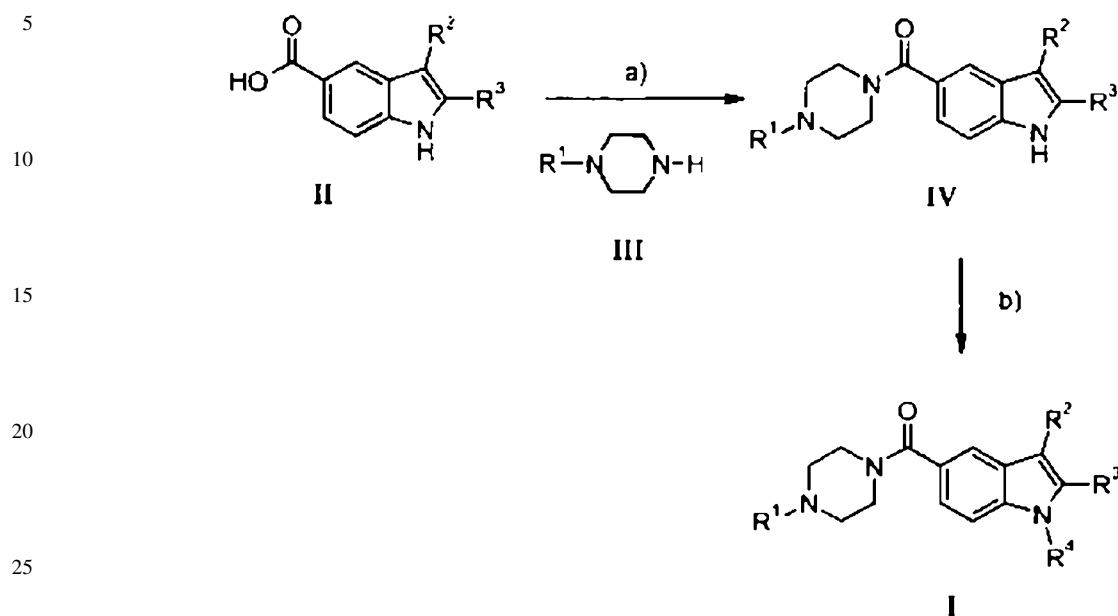
convertir el compuesto obtenido, en una sal de ácido, farmacéuticamente aceptable.

Los agentes de acoplamiento apropiados son, por ejemplo, el N,N' -carbonilimidazol (CDI), la N,N' -diclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), el 1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]-piridinio-3-óxido hexafluorofosfato de 1[bis(dimetilamino)metileno] (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N' -tetrametilamonio (TBTU). De una forma preferible, se utiliza un agente de acoplamiento seleccionado de entre el grupo consistente en el 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio-3-óxido hexafluorofosfato de 1[bis(dimetilamino)-metileno] (HATU), el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), y el tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N' -tetrametilamonio (TBTU). La reacción, se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, la dimetilformamida (DMF) ó el dioxano, en presencia de una base apropiada. Es preferible una base tal como la trietilamina o la diisopropiletilamina.

Transferir en un compuesto de la fórmula IB, significa tratar el compuesto de la fórmula IA, con una base apropiada, en un disolvente apropiado, bajo condiciones anhidras (como por ejemplo, hidruro sódico en DMF) y hacer reaccionar el anión intermediario, con un agente alquilante o acilante R^4-X , en donde, X, significa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, yoduro, bromuro, metanosulfonato ó cloruro, para obtener un compuesto de la fórmula IB, en donde, R^3 , significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halógeno alquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcanóilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, ó fenilsulfonilo ó, de una forma alternativa, transferir en un compuesto de la fórmula IB, significa hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IA; con un ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, utilizando un catalizador apropiado (como por ejemplo, acetato de cobre (II), y una base (como por ejemplo, piridina), en un disolvente apropiado, como por ejemplo, diclorometano, par obtener un compuesto de la fórmula IB, en donde, R^4 , significa un grupo heterociclilo.

En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden llevarse a cabo mediante vías o rutas sintéticas, secuenciales o convergentes. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción, y para la purificación de los productos resultantes, son conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado indicado anteriormente, arriba, a menos que se indique de forma contraria. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se limita a la que se exhibe en el esquema I y, de cualquier modo, en dependencia de lo materiales de partida y de su respectiva reactividad, la secuencia de las etapas de reacción, puede modificarse libremente. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

Esquema I



30 a) Los ácidos indol-5-carboxílicos II, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden sintetizarse vía procedimientos que son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. (Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). No obstante, consideramos que es conveniente, el transformar los derivados de ácidos so indol-5-carboxílicos II, en la respectiva amida IV piperazina, mediante el acoplamiento de la amida, con piperazinas sustituidas (las cuales, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien son accesibles mediante procedimientos descritos en referencias, o bien mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; según sea apropiado), mediante la utilización de un agente de acoplamiento. La reacción, puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente o de una base. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista un efecto adverso en la reacción o los disolventes involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. Los Ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a: la DMF, el THF, el dioxano, y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a Net_3 , ó DIPEA, ó por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza del agente de acoplamiento a ser utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier agente de acoplamiento usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de agentes de reducción, incluyen a los N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido-hexafluorofosfato de 1[bis-(dimetilamino)metileno] (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilamonio (TBTU), y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula IV.

60 b) El nitrógeno de indol en IV, puede sustituirse de varias formas, y mediante unas condiciones de reacción variables, la cuales son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. No obstante, consideramos que es conveniente, el hacer reaccionar los derivados de indol IV, con tosilatos, mesilatos ó halogenuros, de la forma apropiada (los cuales, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos son accesibles mediante procedimientos que se encuentran descritos en referencias, o bien mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que sea apropiada). La reacción, puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente o de una base. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista un efecto adverso en la reacción o los disolventes involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. Los Ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a los: THF, dioxano, y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier base usual-

mente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a KotBu ó NaH, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula I.

Complementariamente a este procedimiento, los derivados de indol IV, pueden hacerse reaccionar con alcoholes apropiados, (los cuales, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos son accesibles mediante procedimientos que se encuentran descritos en referencias, o bien mediante procedimientos que son conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma que sea apropiada), en presencia de un agente de acoplamiento y de un disolvente. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza del agente de acoplamiento a ser utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier agente de acoplamiento usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de agentes de reducción, incluyen al cianometil-etil-en-tri-n-butil-fosforano ó al cianometil-etil-trimetilfosforano, y semejantes (Lit: THL 2002, 43, 2187-2190). No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista un efecto adverso en la reacción o los disolventes involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. Los Ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a: tolueno, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener los compuestos de la fórmula I. No obstante, el compuesto resultante, es un derivado de un compuesto de la fórmula I, el cual contiene un anillo N-heterocíclico, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra insustituido (retirada de un grupo protector ($R' = -COOR^9$) de cualquier átomo de nitrógeno, representado en R^4 , para llevar a compuestos de la fórmula $R' = H$). Estos derivados, se encuentran sujetos a reacciones consecutivas, bajo muchas condiciones de reacción posibles. No obstante, consideramos conveniente, el proceder a sustituir dicho nitrógeno desprotegido, vía alquilación, o aminación reductora, bajo unas condiciones que sean apropiadas. La alquilación, puede realizarse con cualquier agente alquilante, en presencia o en ausencia de una base, y en presencia o en ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista un efecto adverso en la reacción o los disolventes involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. Los Ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a los: THF, dioxano, y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a KotBu ó NaH, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula I. Las aminaciones reductoras, pueden llevarse a cabo bajo condiciones ácidas, ó en presencia o en ausencia de un disolvente y de un agente reductor. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que no exista un efecto adverso en la reacción o los disolventes involucrados, y que éste pueda disolver los reactivos, por lo menos, en cierta extensión. Los Ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a los: THF, dioxano, y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al ácido acético, y por el estilo.

No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza del agente de reducción a ser utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier agente de reducción usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de agentes de reducción, incluyen al triacetoxiborhidrato de sodio, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I, pueden contener varios centros asimétricos, y pueden existir en forma de anan-tiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o mediante cromatografía asimétrica (cromatografía con absorbentes o eluyentes quirales).

ES 2 356 942 T3

Tal y como se describe anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden utilizarse como medicamentos, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de los receptores H3.

5 En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3”, significa enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas, mediante la modulación de receptores de H3. Tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, al síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit
10 de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

15 En un aspecto preferido, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de receptores de H3”, se refiere a la obesidad, al síndrome metabólico (síndrome X) y otros trastornos del comer, siendo la obesidad, el trastorno preferido.

20 La invención, se refiere por lo tanto, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto, tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y un portador y/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

25 Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos tal y como se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

30 Se da también a conocer, un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención, de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3, procedimiento éste, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente activa, de un compuesto de la fórmula I, a un ser humano o a un animal. Se prefiere, un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

35 La invención, se refiere, adicionalmente, además, al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se definen anteriormente, arriba, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

40 Adicionalmente, además, la invención, se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3. Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

45 Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa y, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es orlistat.

50 Se da también a conocer un procedimiento, para el tratamiento y la prevención de la obesidad, y de los trastornos relacionados con la obesidad, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos del comer, de tal forma que, conjuntamente, éstos proporcionen un alivio efectivo. Los otros fármacos apropiados, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agentes anorécticos, los inhibidores de lipasa, los inhibidores selectivos de la reingesta de serotonina (SSR1), y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriormente mencionados, arriba, pueden abarcar la administración por separado, secuencial o simultánea.

55 El término “inhibidor de lipasa”, se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, como por ejemplo, las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, el orlistat y la lipstatina, tal y como se describe en la patente estadounidense US nº 4.598.089, son potentes inhibidores de lipasas. La lipstatina, es un producto natural de origen microbiano y, el orlistat, es el resultado de una hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de lipasa, incluyen una clase de compuestos a los cuales se les hace usualmente referencia como panclicinas. Las panclicinas, son
60 análogos del orlistat (Mutoh *et al.*, 1994). El término “inhibidor de lipasa”, se refiere a inhibidores de lipasas, ligados a polímeros, como por ejemplo, tal y como se describen en la solicitud de patente internacional WO 99/34 786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros, se caracterizan por el hecho de que, éstos, se han sustituido con uno o más grupos que inhiben lipasas. El término “inhibidor de lipasa”, comprende, también, sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa”, de una forma preferible, se refiere a la tetrahidrolipstatina. Se
65 prefiere, especialmente, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina.

ES 2 356 942 T3

La tetrahidrolipstatina (orlistat), es un compuesto conocido, de utilidad para el control o la prevención de la obesidad y de la hiperlipidemia. Véase la patente estadounidense US n° 4.598.089, publicada el 1 de julio de 1986, la cual da también a conocer procedimientos para fabricar el orlistat, y la patente estadounidense US n° 6.004.996, la cual da a conocer composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas apropiadas, adicionales, se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patentes internacionales WO 00/09 122 y WO 00/09 123. Procedimientos adicionales para la preparación de orlistat, se dan a conocer en las publicaciones de patente europea EP 0 185 359, EP 0 189 577, EP 0 443 449, y EP 0 524 495.

Los agentes anorécticos apropiados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axokine, benzofetamina, bupropión, clorofentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextromfetamina, dietil-propión, difemitoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metenfepramona, metanfetamina, metrelepina, norpseudofredina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extracto de plantas esteroidales (como por ejemplo, P57), y TM30338, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los agentes anorécticos mayormente preferidos son sibutramina, rimonabant y fentermina.

Los inhibidores selectivos de reingesta de serotonina de uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los agentes apropiados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas de la hormona del crecimiento (por ejemplo, AOD-9604).

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en un inhibidor de lipasa, un agente anoréctico, un inhibidor selectivo de reingesta de serotonina y una agente que estimule el metabolismo de la grasa corporal, es también un objeto de la presente invención.

Se da también a conocer, el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa, de una forma preferible, con tetrahidrolipstatina.

Se da también a conocer, de una forma adicional, un procedimiento para el tratamiento o la prevención de diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es tetrahidrolipstatina. Es también un objeto de la presente invención, un procedimiento, según se describe anteriormente, arriba, para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y de un inhibidor de lipasa, particularmente, la tetrahidrolipstatina.

Se da también a conocer, adicionalmente, un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), en un humano, el comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El término "antidiabético", se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en 1) agonistas de PPAR γ , tales como pioglitazona (actos) o rosiglitazona (avandia), y por el estilo; 2) biguanidas tales como la metformina (flucófago) y por el estilo; 3) sulfonilureas, tales como glibenclamida, glimerpirida (Amaryl) glipizida (Glucotrol), gliburida (DiaBeta), y por el estilo; 4) ureas no sulfonílicas, tales como la nateglidina (Starlix) repaglimida (Prandin) y por el estilo. 5) agonistas de PPAR α/γ , tales como GW-2331 y por el estilo; 6) inhibidores de DPP-IV, tales como LAF-235 (Vidalgliptin); MK-0431, BMS-477118 (Saxagliptin) ó GSK23A, y por el estilo; 7) activadores de glucocinasa, tales como los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO 00/58 293 A1, y por el estilo; 8) inhibidores de α -glucosidasa, tales como acarbosa (Procese) o miglitol (Glyset), y por el estilo.

Es también un objeto de la presente invención, un procedimiento, según se describe anteriormente, arriba, para la administración simultánea, por separado, o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente efectiva, de un agente antidiabético.

Se da también a conocer, el uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la diabetes del tipo II, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-diabético.

ES 2 356 942 T3

Se da también a conocer, un procedimiento para el tratamiento o la prevención de las dislipidemias, en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

5 El término “agente reductor de lípidos”, se refiere a un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en 1) secuestrantes de ácidos biliares, tal como la colestiramina (Questran), colestipol (Colestid) y por el estilo; 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como la atorvastatina (Lipitor), cerivastatina (Baycol), fluvastatina (Lescol), pravastatina (Pravachol), simvastatina (Zocor), y por el estilo; 3) inhibidores de colesterol por absorción, tales como la ezetimiba y por el estilo; 4) inhibidores de CETP, tales como el torcetrapib, JTT 705 y por el estilo; 5) agonistas de PPAR α , tales como el beclofibrato, el gemfibrozilo (Lopid), el fenofibrato (Lipidil), bezafibrato (Bezalip) y por el estilo; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, tales como la niacina, y por el estilo; y 7) agonistas de receptores de niacina, tales como el ácido nicotínico y por el estilo.

15 Se da también a conocer, el procedimiento, según se describe anteriormente, arriba, para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

20 Se da también a conocer, el uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de dislipemias, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente reductor de lípidos.

25 Se da también a conocer, un procedimiento para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

30 El término “agente anti-hipertensivo”, o “agente reductor de la presión sanguínea”, se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo consistente en 1) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), incluyendo al benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), peraindopril (Coversum), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), trandolapril (Mavik) y por el estilo; 2) Antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo al candesartan (Atacand), eprosartan (Teveten), irbersartan (Avapro), losartan (Cozaar), telmisartan (Micardisc), valsartan (Diovan), y por el estilo; 3) bloqueantes adrenérgicos (periféricos o centrales), tales como los bloqueantes beta-adrenérgicos, incluyendo al acebutolol (Secrol), atenolol (Ternormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), metropolol (Lopressor; Toprol-XL), nadolol (Corgard), penbutolol (Levatol), pindolol (Visken), propranolol (Inderal), timolol (Blockadren), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa/beta, incluyendo el carvedilol (Coreg), labetalol (Normodyne), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-1, incluyendo al prazosin (Minipress), doxazosin (Cardura), terazosin (Hytrin), fenoxibenzamina (Dibenzylina), y por el estilo; bloqueantes neuronales adrenérgicos periféricos, incluyendo al guanadrel (Hylorrel), guanetidina (Ismelin), reserpina (Serparil), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-2, incluyendo a la α -metildopa (Aldomet), clonidina (Catapres), guanabenz (Wytensin), guanfacina (Tenex), y por el estilo; 4) dilatadores de los vasos sanguíneos (vasodilatadores), incluyendo a la hidralazina (Apresoline), minoxidil (Lonitren), clonidina (Catapres), y por el estilo; 5) bloqueantes de los canales de calcio, incluyendo a la amlodipina (Norvasc), felodipina (Plendil), isradipina (Dynarcirc), nicardipina (Cardine sr), nifedipina (Procardia, Adalat), nisoldipina (Sular), diltiazem (Cardizem), verapamil (Isoptil) y por el estilo; 6) Diuréticos, tales como las tiazidas, y los agentes semejantes a las tiazidas, incluyendo a la hidroclorotiazida (Hydrodiuril, Microzida), clorotiazida (Diuril), clorotalidona (Hygroton), indapamida (Lozol), metalozona (Mykrox), y por el estilo; diuréticos de bucle, tales como la bumetanida (Bumex) y la furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), torsemida (Demadex), y por el estilo; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo a la amilorida (Midamor), triamtereno (Dyrenium), espironolactona (Aldactona), y la tiamenidina (Symcor), y por el estilo; 7) Inhibidores de tirosina-hidroxilasa, incluyendo a la metirosina (Demser), y por el estilo; 8) Inhibidores de la endopeptidasa neutra, incluyendo al BMS-186716 (Omapatrilat), UK-79300 (Candoxatril), ecadotril (Sinorphan), BP-1137 (Fasidotril), UK-79300 (Sampatrilat) y por el estilo; y 9) Antagonistas del endotelio, incluyendo al tezosentan (RO0610612), A308165, y por el estilo.

55 Se da también a conocer, el procedimiento tal y como se describe anteriormente, arriba, para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

60 Se da también a conocer, el uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la hipertensión, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-hipertensivo.

65 Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen unas propiedades farmacológicas valiosas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos antagonistas y/o agonistas inversos de receptores de la histamina 3 (H3R).

Se procedió a llevar a cabo el siguiente test de ensayo, con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

ES 2 356 942 T3

Ensayo de enlace con ^3H -(R) α -metilistamina

Los experimentos de enlace o unión, a saturación, se realizaron utilizando membranas de HR3-CHO, preparadas según se describe en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Se procedió a incubar una cantidad apropiada de membrana (60 a 80 μg /hoyo), con una concentración incrementante de ^3H -(R) α -metilistamina diclorhidrato (0,10 a 10 nM). Se determinó una unión (enlace) no específica, utilizando un exceso correspondiente a un factor de 200 veces, de (R) α -metilistamina dibromhidrato (500 nM de concentración final). La incubación, se llevó a cabo a la temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, procediendo a agitar durante un transcurso de tiempo de tres horas). El volumen final de cada hoyo, era de 250 μl . A la incubación, le siguió una rápida filtración sobre filtros de GF/B (pre-empapados con 100 μl de 0,5% PEI en Tris 50 mM, agitando, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de dos horas. El filtrado, se realizó utilizando un recolector celular, y las placas de filtrado, se lavaron, a continuación, cinco veces, con un tampón de lavado, enfriado con hielo, que contenía 0,5 M NaCl. Después de la recolección, las placas, se secaron a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos y, a continuación, se procedió a añadir líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros cada pozo) y, la cantidad de radioactividad, en el filtro, se determinó mediante un contador superior del tipo Packard top-counter, después de proceder a agitar las placas, durante un transcurso de tiempo de dos horas, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, a la temperatura ambiente.

Tampón de enlace: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,5 M NaCl pH 7,4.

Mediciones indirectas de afinidad de los agonistas inversos al receptor H3: doce concentraciones incrementantes (correspondientes a valores comprendidos dentro de unos márgenes que van de 10 μM a 0,3 nM) de los compuestos seleccionados, se sometieron a test de ensayo, siempre en experimentos de enlace competitivos, utilizando la membrana de la línea celular HR3-CHO humana. Se procedió a incubar una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo, aproximadamente enlace o unión de 500 cpm de RAMH a Kd, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, en un volumen total de 250 μl , en placas de 96 hoyos, en presencia de ^3H (R) α -metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). El enlace (unión) no específico, se determinó utilizando un exceso de 200 veces de (R) α -metilhistamina dibromhidrato.

Todos los compuestos, se sometieron a test de ensayo, a una concentración simple, por duplicado. Los compuestos que mostraban una inhibición de [^3H]-RAMH de más de un 50%, se sometieron otra vez a test de ensayo, para determinar el valor de IC_{50} , en un experimento individual de dilución, en serie. Los K_i 's, se calcularon a partir del IC_{50} , basándose en la ecuación de Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973). Biochem Pharmacol 22, 2099-3108).

Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de K_i , correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 nM, y de una forma más preferible, desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 30 nM y, de una forma mayormente preferible, desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 20 nM. La tabla que se facilita a continuación, muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K_i (nM)
Ejemplo 6	5,9
Ejemplo 11	12,1
Ejemplo 59	15,4

La demostración de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención, puede efectuarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, los cuales son bien conocidos por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, tales como la diabetes, Síndrome X, ó la enfermedad de la aterosclerosis y trastornos relacionados, tales como la hipertrigliceridemia, y la hipercolesteremia, puede procederse a realizar los siguientes ensayos.

Procedimiento para medir los niveles de la glucosa en la sangre

Se procede a hacer sangrar ratones db/db (obtenidos de Jackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de glucosa en

ES 2 356 942 T3

sangre. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). En este punto, los animales, se hacen sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de glucosa.

5 *Procedimiento para medir los niveles de triglicéridos*

Se procede a hacer sangrar ratones hApoA1 (obtenidos de Jackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de triglicéridos en el suero. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). Los animales, se hacen sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de triglicéridos.

15 *Procedimiento para medir los niveles de HDL-colesterol*

Para determinar los niveles de HDL-colesterol, se procede a hacer sangrar ratones hApoA1, y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de HDL-colesterol. Los ratones, se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días y, a continuación, éstos se hacen sangrar, al día siguiente. Se procede a analizar el HDL-colesterol en plasma.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, de cremas o de aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticamente aceptables, puede realizarse de una forma que será familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, procediendo a llevar a los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma galénica de administración, conjuntamente con materiales portadores o de soporte apropiados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales portadores o de soporte, apropiados, no son únicamente materiales portadores inorgánicos, sino también, materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, pueden utilizarse como materiales portadores o de soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores o de soporte apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente, no se requiere, no se requiere, no obstante, ningún portador o soporte, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores o de soporte apropiados, para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o de soporte apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para las preparaciones tópicas son, los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, agentes conservantes, agentes humectantes y agentes emulsionantes, agentes promotores de consistencia, agentes promotores del sabor (condimentos), las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes, y los antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dentro de unos amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosificación diaria que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, especialmente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En dependencia de la dosificación, es conveniente el proceder a administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 0,1-500 mg, de una forma preferible, 0,5-100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la presente invención, en mayor detalle. Éstos no pretenden, no obstante, limitar en modo alguno su alcance.

Ejemplos*Intermediarios*

5 Intermediario 1

(1H-Indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

Se procedió agitar una mezcla de 3,23 g (20 mmol) de ácido indol-5-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado), 3,07 g (24 mmol) de 1-(2-propil)-piperazina (comercialmente disponible en el mercado), 8,03 g (25 mmol) de TBTU y 10,3 ml (60 mmol) de DIPEA, en 50 ml de DMF, durante un transcurso de tiempo de horas, a la temperatura ambiente. Después de la evaporación de todos los volátiles, el residuo, se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron hasta secado. El residuo, se purificó, a continuación, mediante cromatografía de columna de evaporación instantánea (cromatografía flash), eluyendo con una mezcla formada a partir de DCM, MeOH y NH₃ acuoso, para proporcionar, después de la evaporación de las fracciones combinadas de producto, 5,1 g (94%) del compuesto del epígrafe, como una espuma de color marrón claro. MS(m/e): 272,3 (MH⁺).

20 Intermediario 2

(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis de (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1), se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido indol-5-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 284,0 (MH⁺).

30 Intermediario 3

(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido indol-5-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y 1-ciclopentil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 298,5 (MH⁺).

40 Intermediario 4

(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido indol-5-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y 1-tert.-butil-piperazina (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 286,1 (MH⁺).

50 Intermediario 5

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

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis de (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del ácido 2-metil-1H-indol-5-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y 1-(2-propil)-piperazina (comercialmente disponible en el mercado). MS (m/e): 158,3 (MH⁺ - i-propil-piperazina).

60 Intermediario 6

Éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

Se procedió a agitar una mezcla de 2,07 g (16 mmol) de 1-metil-3-piperidinometanol, 3,35 g (18 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo, 0,58 g (5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 2,23 ml (16 mmol) de NEt₃ en 30 ml de DCM, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se lavó con agua, y se evaporó hasta secado, para proporcionar 4.5 g (99%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo, el cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. MS(m/e): 284,1 (MH⁺).

ES 2 356 942 T3

Intermediario 7

Éster 1-isopropil-pirrolidin-3-ílico, del ácido tolueno-4-sulfónico

5 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6) se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del 1-isopropil-3-pirrolidinol (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 284,0 (MH⁺).

10

Intermediario 8

Éster 1-etil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

15 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6), se preparó el compuesto del epígrafe, a partir de 1-etil-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 270,0 (MH⁺).

20

Intermediario 9

Éster 1-metil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

25 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6), se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del 1-metil-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 256 (MH⁺).

30

Intermediario 10

Éster 1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

35 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido p-tolueno-4-sulfónico (intermediario 6) se preparó el compuesto del epígrafe, a partir de 1-bencil-pirrolidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 332 (MH⁺).

40

Intermediario 11

Éster 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico

45 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6), se preparó el compuesto del epígrafe, a partir de la 4-hidroxa-1-metil-pirrolidin-2-ona (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 270 (MH⁺).

50

Intermediario 12

Éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

a) Etapa 1

Éster tert.-butílico del ácido 3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidin-1-carboxílico

60

En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6), se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 270 (MH⁺-Boc).

65

ES 2 356 942 T3

b) Etapa 2

Clorhidrato del éster piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

5 Se procedió a evaporar, hasta secado, una mezcla de 8,5 g (23 mmol) de éster tert.-butílico del ácido 3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-piperidin-1-carboxílico y 28,7 ml (115 mmol) de HCl 4N en dioxano, en 30 ml dioxano. Esto proporcionó 7,57 g (97%) del compuesto del epígrafe, como un aceite viscoso de color amarillo, se cual se utilizó, sin ninguna purificación adicional. MS(m/e): 270 (MH⁺).

10

c) Etapa 3

Éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

15 Se procedió a calentar, a una temperatura de 90°C, una mezcla de 1,4 g (4,6 mmol) de clorhidrato del éster piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico, 2,43 g (23 mmol) de benzaldehído (comercialmente disponible en el mercado), 2,62 ml (46 mmol) de ácido acético, y 2,9 g (14 mmol) de triacetoxiborhidrato de sodio en 25 ml de THF. Después de la evaporación de los volátiles, se añadió insoluble, y a continuación, se procedió a purificar mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea), con una mezcla formada a partir de DCM, MeOH y NH₃ acuoso, para proporcionar, después de la evaporación de las fracciones combinadas del producto, 1,03 g (50%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo claro. MS(m/e): 360 (MH⁺).

20

Intermediario 13

25

Éster 1-etil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

30 Se procedió a agitar, a una temperatura de 65°C, y durante el transcurso de toda la noche, una mezcla de 1 g (3,2 mmol) de clorhidrato del éster piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico, 1,02 g (7 mmol) yoduro de etilo (comercialmente disponible en el mercado) y 0,6 g (10 mmol) de carbonato sódico en 20 ml de acetonitrilo. Se añadió hidrógenocarbonato sódico acuoso y, la mezcla, se extrajo con DMC. Las fracciones orgánicas combinadas, se evaporaron hasta secado y, el residuo, se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo un con gradiente formado a partir de acetonitrilo/agua /Net₃. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 40 mg (4%) del compuesto del epígrafe, como un aceite de color amarillo: 298 (MH⁺).

35

Intermediario 14

Éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico

40 En concordancia con el procedimiento descrito para la síntesis del éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6), se preparó el compuesto del epígrafe 2-Morfolin-4-il-etanol (comercialmente disponible en el mercado) y cloruro de p-toluenosulfonilo (comercialmente disponible en el mercado). MS(m/e): 300,1 (MH⁺).

45

Intermediario 15

(3-Cloro-1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

a) Etapa 1

Éster metílico del ácido 3-cloro-1H-indol-5-carboxílico

55

Se procedió a agitar una mezcla de 1,4 g (8 mmol) de éster metílico del ácido 1H-indol-5-carboxílico y 1,28 g (9,6 mmol) de N-clorosuccinimida en 40 ml de metanol, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se evaporó hasta secado y se recogió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso 1N, se secó con MgSO₄, se filtró, y se evaporó hasta secado, proporcionar 1,05 g (62%) del compuesto del epígrafe. MS(m/e): 210,1 (MH⁺).

60

65

ES 2 356 942 T3

b) Etapa 2

(3-Cloro-1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

5 Se procedió a agitar una mezcla de 1,05 g (5 mmol) de éster metílico del ácido 3-cloro-1H-indol-5-carboxílico y 1,05 g (25 mmol) de LiOH·H₂O en THF, metanol, y agua, a una temperatura de 50°C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. la mezcla, se evaporó hasta secado y, el correspondiente ácido, se utilizó sin ninguna purificación adicional, en la etapa siguiente. Se añadieron 0,77 g (6 mmol) de 1-(2-propil)-piperazina, 2,4 g (7,5 mmol) de TBTU, 10 2,5 g (25 mmol) de NEt₃ y 20 ml de DMF y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Se procedió a añadir NaHCO₃ 1N y, la mezcla, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (de evaporación instantánea) sobre sílice, eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano, acetato de etilo, metanol y NEt₃. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 0,67 g (44%) del compuesto del epígrafe, como un sólido de color marrón claro. MS(m/e): 306,3 (MH⁺).

15

Ejemplo 1

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona

20

Se procedió a agitar una mezcla de 1,06 g (3,9 mmol) de (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1); 0,484 g (4,3 mmol) de KOtBu y 1,33 g (4,7 mmol) de éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6) en 20 ml THF, a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. después de la evaporación de todos los volátiles, se procedió a añadir una mezcla de acetato de etilo, y se lavó con agua. La fase orgánica, se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta secado. El residuo, se purificó mediante 25 cromatografía de columna sobre sílice, con una mezcla de disolvente formada a partir de DCM, metanol y NEt₃. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 1,44 g (91%) del compuesto del epígrafe, como una goma de color amarillo claro. MS(m/e): 383,5 (MH⁺).

30

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la (4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona (ejemplo 1), se procedió a sintetizar otros derivados adicionales de indol, a partir de sus respectivos materiales de partida, mencionados en la tabla 1. La purificación de los compuestos, puede llevarse a cabo, de una forma alternativa, mediante purificación por HPLC preparativa en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua, y NEt₃. Los ejemplos, se proporcionan en la tabla 1, y éstos comprenden desde el ejemplo 2 hasta el ejemplo 21.

35

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 356 942 T3

TABLA 1

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
2	398,6	(4-isopropil-piperazin-1-il) - [1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 3-morfolin-4-il-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 14)	399,2
3	382,6	(4-isopropil-piperazin-1-il) - [1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 1-isopropil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 7)	383,4
4	368,52	[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 1-etil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 8)	369,0
5	380,54	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-metil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 9)	381,4
6	394,56	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1-(1-metil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-etil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 8)	395,5
7	456,63	[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 10)	457,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre el compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
8	408,59	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il-1H-indol-5-il)]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-isopropil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 7)	409,5
9	394,52	(4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-il]-1-metil-pirrolidin-2-ona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 12)	395,4
10	408,59	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6)	409,5
11	484,69	[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 12)	485,4
12	422,62	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster 1-etil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 13)	423,4
13	430,6	[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-Indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 10)	431,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
14	458,65	[1-(1-bencil-piperidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-Indol-5-il)-(4-iso-propil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 12)	459,4
15	396,58	[1-(1-etil-piperidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-Indol-5-il)-(4-iso-propil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster 1-etil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 13)	397,3
16	380,54	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-etil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 8)	381,4
17	442,61	[1-(1-bencil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-bencil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 10)	443,4
18	394,56	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-isopropil-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 7)	395,4
19	380,49	(4-[5-(4-ciclobutil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-1-metil-pirrolidin-2-ona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 11)	381,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
20	394,56	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 6)	395,4
21	470,66	[1-(1-bencil-piperidin-3-il-metil)-1H-indol-5-il]- (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona	(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 2) y éster 1-bencil-piperidin-3-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (intermediario 12)	471,4

Ejemplo 22

Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico

Se procedió a calentar una mezcla de 21,7 mg (0,08 mmol) de (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1), 24,1 mg (0,12 mmol) de 3-éster tert.-butílico del ácido hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado), 38,6 mg (0,16 mmol) de cianometilen-tri-n-butilfosforano en 1,5 ml de tolueno, a una temperatura de 110°C, durante un prolongado transcurso de tiempo. Después de la evaporación, el residuo, se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetonitrilo/agua/Net₃. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar 14,3 mg del compuesto del epígrafe. MS (m/e): 455,4 (MH⁺).

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 22, se prepararon derivados adicionales de indol, a partir de sus respectivos materiales de partida, tal y como se menciona en la tabla 2. Los ejemplos, se muestran en la tabla 2, y comprenden los ejemplos 22-84.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 356 942 T3

TABLA 2

5	N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
10	23	368,52	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-((S)-1-metil-pirrolidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y (S)-1-etil-2-pirrolidin-2-il)metano (comercialmente disponible en el mercado)	369,4
15	24	444,62	[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y (S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)metanol (comercialmente disponible en el mercado)	445,4
25	25	444,62	[1-(1-bencil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-bencil-piperidin-3-ol) comercialmente disponible en el mercado)	445,4
30	26	454,61	Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	455,4
35	27	468,64	Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	469,4
40	28	482,67	Éster tert.-butílico del ácido 2-[2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-etil]-piperidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido 2-(2-hidroxi-etil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	483,3
45	29	468,64	Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-metil]-piperidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido (S)-3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	469,4
65					

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
30	513,47	1-(3,4-dicloro-fenil)-4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-metil]-pirrolidin-2-ona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (comercialmente disponible en el mercado)	513,3
31	460,62	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-[1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-ol (preparado según se describe en WO 2004/033463)	461,4
32	498,59	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol (preparado según se describe en WO 2004/033463)	499,3
33	480,65	Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-metil]-pirrolidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 3-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	481,4
34	470,66	[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-[4-ciclopentil-piperazin-1-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y ((S)-1-bencil-pirrolidin-2-il)-metanol (comercialmente disponible en el mercado)	471,4
35	470,66	[1-(-1-bencil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-[4-ciclopentil-piperazin-1-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 1-bencil-piperidin-4-ol (comercialmente disponible en el mercado)	471,4
36	480,65	Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	481,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
5 10	37 494,68	Éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-4-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	495,4
15 20	38 496,65	Éster tert.-butílico del ácido 2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-morfolin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	497,4
25 30	39 508,71	Éster tert.-butílico del ácido 2-[2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-etil]-piperidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 2-(2-hidroxil-3-etil)-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	509,5
35 40	40 494,68	Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 2-(2-hidroxil-3-etil)-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	495,4
45 50	41 494,68	Éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido 3-(S)-hidroximetil-piperidin-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	495,5
55	42 593,51	4-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-1-(3,4-diclorofenil)-2-ona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 1-(3,4-dicloro-fenil)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-ona (comercialmente disponible en el mercado)	595,3
60 65	43 454,61	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-[1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 1-(4-metoxifenil)-piperidin-4-ol (preparado según se describe en la WO 2004/033463)	455,3

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
5 10 44	454,61	Éster tert.-butílico del ácido (R)-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido (R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	455,3
15 20 45	454,61	Éster tert.-butílico del ácido (S)-2-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	455,4
25 30 46	368,461	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-[1-(4-metil-piperidin-3-il)]-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-metil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	369,4
35 40 47	468,64	Éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y éster tert.-butílico del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	469,4
40 45 48	422,62	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etil]-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	423,3
50 55 49	480,65	Éster tert.-butílico del ácido (R)-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	481,4
60 65 50	480,65	Éster tert.-butílico del ácido (S)-2-[5-(4-ciclopentil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y éster tert.-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado)	481,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
51	408,59	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1-(1-etil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 1-etil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	409,5
52	524,63	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol (según se describe en WO 2004/033463)	525,3
53	342,49	[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 2-dimetilamino-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	343,4
54	432,61	[1-(2-etil-m-tolil-amino)-etil]-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 2-(etil-m-tolil-amino)-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	483,33
55	418,58	[1-(2-bencil-metil-amino)-etil]-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 2-(bencil-metil-amino)-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	419,3
56	396,58	[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 1-azepan-1-il-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	397,3
57	356,51	[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y N,N"-dimetil-propan-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	357,3
58	384,57	[1-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-1H-indol-5-il] - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 2,2,N,N-tetrametil-propan-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
59	410,61	(4-isopropil-piperazin-1-il) - [1- [3- (2-metil-piperidin-1-il) -propil] -1H-indol-5-il] -metanona	(1H-indol-5-il) - (4-isopropil-piperazin-1-il) -metanona (intermediario 1) y 3- (2-metil-piperidin-1-il) -propilamina (comercialmente disponible en el mercado)	411,5
60	396,58	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1- (2-dietil-amino-etil) -1H-indol-5-il] -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y N,N-dietilamino-etano-1,2-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	397,3
61	416,57	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1- (2-fenil-amino-etil) -1H-indol-5-il] -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y N, fenil-etano-1,2-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	417,4
62	458,65	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1- (2-etil-m-tolil-amino-etil) -1H-indol-5-il] -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y 2- (etil-m-tolil-amino) -etanol (comercialmente disponible en el mercado)	459,4
63	444,62	[1- [2- (bencil-metil-amino-etil)] -1H-indol-5-il] - (4-ciclopentil-piperazin-1-il) -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y 2- (bencil-metil-amino) etanol (comercialmente disponible en el mercado)	445,4
64	394,56	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1- (2-pirrolidin-1-il-etil) -1H-indol-5-il] -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y 2-pirrolidin-1-il-etilamina (comercialmente disponible en el mercado)	409,4
65	408,59	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - [1- (2-piperidin-1-il-etil) -1H-indol-5-il] -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y 2-piperidin-1-il-etilamina (comercialmente disponible en el mercado)	409,4
66	422,62	[1- (2-azepan-1-il-etil) -1H-indol-5-il] - (4-ciclopentil-piperazin-1-il) -metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - (1H-indol-5-il) -metanona (intermediario 3) y 2-azepan-1-il-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	423,4

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
67	410,56	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-morfolin-1-il-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	411,5
68	410,61	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(3-dimetil-amino-2,2-dimetil-propil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	411,5
69	422,62	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(3-piperidin-1-i-propil)-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 3-piperidin-1-il-propilamina (comercialmente disponible en el mercado)	423,4
70	463,64	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propil]-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamina (comercialmente disponible en el mercado)	437,4
71	408,59	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	409,4
72	396,58	(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-indol-5-il]-metanona	(1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y 3-piperidin-1-il-propilamina (comercialmente disponible en el mercado)	397,4
73	368,52	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetil-amino-etil)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-dimetilamino-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	369,4
74	396,58	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetil-amino-2-metil-propil)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina (comercialmente disponible en el mercado)	397,3

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
5 10	75 398,55	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil]-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	399,4
15 20	76 366,51	[1-(2-aziridin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona	(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 3) y 2-aziridin-1-il-etanol (comercialmente disponible en el mercado)	367,3
25	77 382,6	(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 4) y 1-metil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	383,3
30 35	78 396,6	(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-piperidin-3-il)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 4) y 1-etil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	397,3
40	79 396,6	(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-metil-piperidin-3-il)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 4) y (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (comercialmente disponible en el mercado)	307,3
45	80 396,6	(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1-1H-indol-5-il]-metanona	(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 4) y (comercialmente disponible en el mercado)	397,3
50	81 444,6	[-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-tert.-butil-piperazin-1-il)-metanona	(4-tert.-Butil-piperazin-1-il)-(1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 4) y (comercialmente disponible en el mercado)	445,4
55 60	82 396,6	[-(1-etil-piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(4-isopropil-piperazin-1-il)-(2-metil-1H-indol-5-il)-metanona (intermediario 5) y 1-etil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	397,4

65

ES 2 356 942 T3

N°	MW	Nombre del compuesto	Materiales de partida	[MH ⁺] en- contrado
83	403	[-3-cloro-1-(1-metil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(3-cloro-1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 15) y 1-metil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	403,4
84	417	[-3-cloro-1-(1-etil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona	(3-cloro-1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 15) y 1-etil-piperidin-3-ol (comercialmente disponible en el mercado)	417,3

Ejemplo 85

{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-propil-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]-metanona

Se procedió a tratar el éster metílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 26), con HCl 4N, y se evaporó hasta secado. El residuo, se utilizó en la etapa consecutiva, sin ninguna purificación adicional. El residuo, se disolvió en THF, y se trató con KOtBu. Se añadió yoduro de propilo, y se procedió a calentar, a una temperatura de 60°C. Después de la evaporación hasta secado, el residuo, se disolvió en metanol/DMF, y se sometió a purificación, mediante HPLC preparativa en fase inversa, con un gradiente formado a partir de acetonitrilo/agua/NEt₃. Las fracciones combinadas del producto, se evaporaron, para proporcionar el compuesto del epígrafe. MS (m/e): 397.3 (MH⁺).

Ejemplo 86

{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-il]-acetonitrilo

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 83, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 26) y yodoacetonitrilo (comercialmente disponible en el mercado) como materiales de partida. MS (m/e): 394,3 (MH⁺).

Ejemplo 87

{1-[1-(2,2-difluoro-etil)-piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 83, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 26) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (comercialmente disponible en el mercado) como materiales de partida. MS (m/e): 419,3 (MH⁺).

Ejemplo 88

{4-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-propil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 83, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 47) y yoduro de propilo (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 411,5 (MH⁺).

ES 2 356 942 T3

Ejemplo 89

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[1-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il]-metanona

5 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 83, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 47) y éter 2-bromoetil-metílico (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 427,3 (MH⁺).

10 Ejemplo 90

{(R)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo

15 De una forma análoga a la de los procedimientos descritos para las síntesis de los ejemplos 22 y 83, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1), el éster tert.-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y yodoacetoneitrilo (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 380,4 (MH⁺).

20 Ejemplo 91

[1-((S)-1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

25 De una forma análoga a la de los procedimientos descritos para las síntesis de los ejemplos 22 y 83, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1), el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y yoduro de etilo (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 369,4 (MH⁺).

Ejemplo 92

35 *{(S)-3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo*

De una forma análoga a la de los procedimientos descritos para las síntesis de los ejemplos 22 y 83, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1), el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado) y yodoacetoneitrilo (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 380,4 (MH⁺).

Ejemplo 93

45 *[1-((S)-1-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona*

El compuesto del epígrafe, se sintetizó a partir del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-[5-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico (accesible de una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de ejemplo 22, a partir de la (1H-indol-5-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (intermediario 1) y el éster tert.-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado), el subsiguiente escisión del grupo protector, y aminación reductora standard, con ciclopentanona (comercialmente disponible en el mercado) y triacetoxiborhidrato de sodio, y purificación de la mezcla de reacción, con HPLC preparativa en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetoneitrilo, agua y NEt₃. MS (m/e): 409,4 (MH⁺).

Ejemplo 94

60 *(4-isopropil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-metanona*

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para las síntesis de ejemplo 91, se preparó el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido 3-[5-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-indol-1-ilmetil]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 47) y acetona (comercialmente disponible en el mercado), como materiales de partida. MS (m/e): 411,5 (MH⁺).

ES 2 356 942 T3

Ejemplo A

Tabletas recubiertas con película, que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidrolizada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<u>Película de recubrimiento:</u>		
Hidroxipropilmetilcelulosa	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

El ingrediente activo, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con una solución de glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime, para proporcionar núcleos de 120 mg y 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con un solución/suspensión acuosa de la capa o película de recubrimiento anteriormente mencionada, arriba.

50 Ejemplo B

Cápsulas que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes, se tamizan y se llenan en cápsulas del tamaño 2.

ES 2 356 942 T3

Ejemplo C

Soluciones de inyección, pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de la fórmula I	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
10	Fenol	4,7 mg
	Carbonato sódico para obtener un pH final de 7	
15	Agua para soluciones de inyección	ad 1,0 ml

20 Ejemplo D

Cápsulas de gelatina blanda que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

25	Contenidos de las cápsulas	
	Compuesto de la fórmula I	5,0 mg
30	Cera amarilla	8,0 mg
	Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
35	Aceites de plantas parcialmente hidrogenados	34,0 mg
	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
40	Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
	<u>Cápsula de gelatina</u>	
45	Gelatina	75,0 mg
	Glicerina al 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 El ingrediente activo, se disuelve en un fundente caliente de los otros ingredientes y, la mezcla, se carga en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en concordancia con los procedimientos usuales.

65

ES 2 356 942 T3

Ejemplo E

Saquitos que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

5	Compuesto de la fórmula I	50,0 mg
	Lactosa en polvo fino	1015,0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
15	Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
	Estearato magnésico	10,0 mg
20	Aditivos condimentantes	1,0 mg

El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con estearato magnésico y los aditivos condimentantes (condimentos), y se carga en saquitos.

30

35

40

45

50

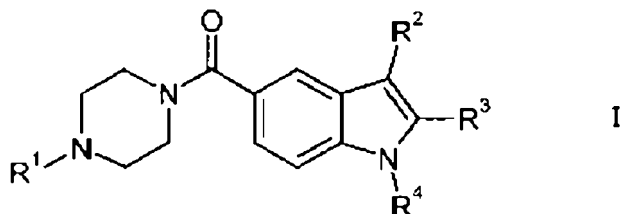
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en donde,

20 R^1 , es alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo;

R^2 , es hidrógeno o halógeno;

25 R^3 , es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

R^4 , es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$ ó $-(CR^5R^6)_n$ -heterociclilo,

en donde, m, es 2 ó 3;

30 R^5 , es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

R^6 , es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

35 R^7 y R^8 , de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_7 , fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo C_1-C_7 , fenilalquilo C_1-C_7 , o fenilo sustituido por alquilo C_1-C_7 , fenilalquilo e hidroxialquilo C_1-C_7 ó

40 R^7 y R^8 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo C_1-C_7 ;

n, es 0, 1, 2 ó 3; y

45 R^9 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_7 ;

R^{10} , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_7 ; y

50 heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina y morfolina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo, fenilalquilo C_1-C_7 , cianoalquilo C_1-C_7 , halógenoalquilo C_1-C_7 , alcoxialquilo C_1-C_7 , fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , halógenoalquilo C_1-C_7 , y halógeno, y $-COOR^{11}$; en donde, R^{11} , es alquilo C_1-C_7 ;

55 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I, en concordancia con la reivindicación I, en donde,

60 R^4 , es $-(CR^9R^{10})_n$ -heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

65 R^9 , es hidrógeno ó alquilo C_1-C_7 ;

ES 2 356 942 T3

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina y morfolina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo C₁-C₇.

3. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R⁹, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇;

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre pirrolidina y pirrolidin-2-ona, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo C₁-C₇.

4. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 a 3, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R⁹, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇;

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

heterociclilo, es pirrolidin-3-ilo, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo C₁-C₇.

5. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R⁹, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇;

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

heterociclilo, es un anillo N-heterocíclico, seleccionado de entre piperidina y morfolina, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo C₁-C₇.

6. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde,

n, es 0, 1, 2 ó 3;

R⁹, es hidrógeno ó alquilo C₁-C₇;

ES 2 356 942 T3

R¹⁰, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

heterociclilo, es piperidin-3-ilo, en donde, el átomo de nitrógeno, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno, y -COOR¹¹; en donde, R¹¹, es alquilo C₁-C₇.

7. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 a 6, en donde,

R⁴, es -(CR⁹R¹⁰)_n-heterociclilo, y en donde, el átomo de nitrógeno del grupo heterociclilo, se encuentra sustituido por un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, cicloalquilo, fenilalquilo C₁-C₇, cianoalquilo C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, alcoxialquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por uno a tres grupos seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógenoalquilo C₁-C₇, y halógeno.

8. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 a 7, en donde, R⁹ y R¹⁰, son hidrógeno.

9. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 a 8, en donde, n, es 0 ó 1.

10. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁶, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁-C₇, fenilalquilo C₁-C₇, e hidroxialquilo C₁-C₇ ó

R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo C₁-C₇.

11. Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 ó 10, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3;

R⁵, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁶, es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁷ y R⁸, de una forma independiente la una con respecto a la otra, se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilo C₁-C₇, fenilo insustituido o fenilo sustituido por alquilo C₁-C₇, fenilalquilo C₁-C₇, e hidroxialquilo C₁-C₇.

12. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 10, en donde,

R⁴, es -(CR⁵R⁶)_m-NR⁷R⁸, y en donde,

m, es 2 ó 3, R⁵ y R⁶, son hidrógeno, y R⁷ y R⁸, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, saturado, de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene, opcionalmente, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre oxígeno ó azufre, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo C₁-C₇.

ES 2 356 942 T3

13. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 y 12, en donde,

R^4 , es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$, y en donde,

5 m , es 2 ó 3, R^5 y R^6 , son hidrógeno y R^7 y R^8 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo consistente en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina azepan, morfolina y tiomorfolina, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido por alquilo C_1-C_7 .

10

14. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10, 12 y 13, en donde,

R^4 , es $-(CR^5R^6)_m-NR^7R^8$, y en donde,

15

m , es 2, R^5 y R^6 , son hidrógeno, y R^7 y R^8 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo consistente en pirrolidina, piperidina y azepan.

20

15. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde,

R^1 , es alquilo C_1-C_7 .

25

16. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde, R^1 , es isopropilo ó tert.-butilo.

17. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde, R^1 , es cicloalquilo.

30

18. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde, R^2 , es hidrógeno.

19. Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde, R^3 , es hidrógeno.

35

20. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en

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

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

40

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

[1-(1-etil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-etil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

45

(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[1-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,

[1-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,

50

[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

[1-(1-bencil-piperidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

55

[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona,

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

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-{1-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etil]-1H-indol-5-il}-metanona,

60

[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona)

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,

(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-metanona,

65

[1-(2-azepan-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona)

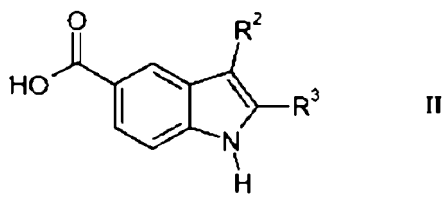
(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-1H-indol-5-il]-metanona,

ES 2 356 942 T3

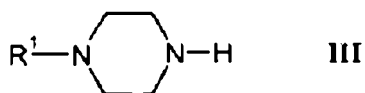
[1-(1-etil-piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
[1-((S)-1-ciclopentil-pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
5 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

21. Un procedimiento, para la fabricación de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20,
procedimiento éste, el cual comprende

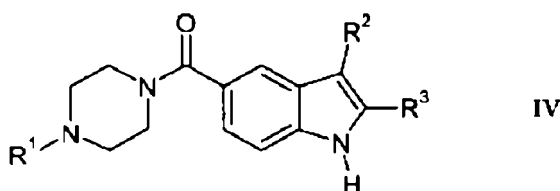
10 hacer reaccionar una amina de la fórmula II



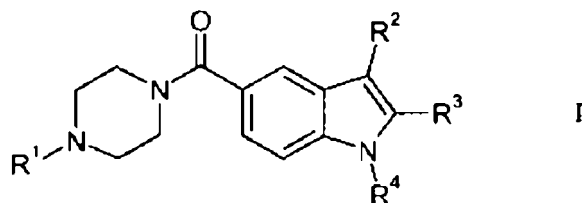
en donde, R² y R³, son tal y como se han definido en la reivindicación 1, con una piperazina de la fórmula III



en donde, R¹, es tal y como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento, bajo
condiciones básicas, para obtener un compuesto de la fórmula IV



en donde, R¹, R² y R³, son tal y como se han definido en la reivindicación 1, y transfiriendo en un compuesto de la
fórmula I



en donde, R⁴, es un grupo tal y como se ha definido en la reivindicación 1,
60 y, en caso deseado,
convertir el compuesto obtenido, en una sal de ácido, farmacéuticamente aceptable.

22. Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1
a 20, así como un portador o soporte/o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

ES 2 356 942 T3

23. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

5 24. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

10 25. El uso de compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

26. El uso, según la reivindicación 25, para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65