



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 739**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830046 .6**

96 Fecha de presentación : **20.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1957479**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54

Título: **Derivados de indol-2-il-amida 1,5-sustituida.**

30

Prioridad: **30.11.2005 EP 05111478**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73

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

72

Inventor/es: **Nettekoven, Matthias;**
Plancher, Jean-Marc;
Richter, Hans;
Roche, Olivier;
Runtz-Schmitt, Valerie y
Taylor, Sven

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 359 739 T3

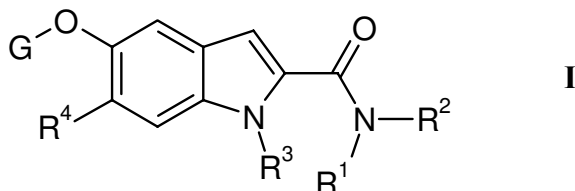
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol-2-il-amida 1,5-sustituída

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol-2-il-amida 1,5-sustituída, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a la utilización de los mismos como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para tratar la obesidad y otros trastornos.

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



10 en la que

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

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

20 R^3 está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

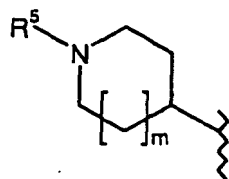
25 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

30 heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior, morfolino y ciano;

35 R^4 es hidrógeno o halógeno;

G es



G1

en donde

m es el número 0, 1 ó 2;

40 R^5 se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

R^6 es alquilo inferior;

p es el número 0, 1 ó 2;

q es el número 0, 1 ó 2;

45 A se elige entre $CR^{12}R^{12'}$, O y S;

R^7 , R^7 , R^8 , R^8 , R^9 , R^9 , R^{12} y R^{12} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de la histamina 3 (receptor H3).

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

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

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

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

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

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

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

60 El término “alquilo inferior” o “alquilo C₁-C₈”, solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada

que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de restos alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

5 El término “alquenilo inferior” o “alquenilo C_2-C_8 ”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y hasta 8 átomos de carbono, con preferencia hasta 6 y con preferencia especial hasta 4. Los ejemplos de grupos alquenilo son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

10 El término “alquinilo inferior” o “alquinilo C_2-C_8 ”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace y hasta 8 átomos de carbono, con preferencia hasta 6 y con preferencia especial hasta 4. Los ejemplos de grupos alquinilo son el etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo. Un ejemplo preferido es el 2-propinilo.

15 El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C_{3-7} ” significa un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son preferidos en especial el ciclopropilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo.

20 El término “cicloalquilalquilo inferior” o “(cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-8} ” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un grupo cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

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

30 El término “alcoxialquilo inferior” o “(alcoxi C_{1-8})-alquilo C_{1-8} ” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alcoxi, con preferencia metoxi o etoxi. Entre los restos alcoxialquilo inferior preferidos están el 2-metoxietilo y el 3-metoxipropilo.

35 El término “alquilsulfanilo” o “alquilsulfanilo C_{1-8} ” significa el resto $R'-S-$, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alquilsulfanilo el metilsulfanilo y el etilsulfanilo.

40 El término “alquilosulfanilalquilo inferior” o “(alquil C_{1-8})-sulfanilalquilo C_{1-8} ” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alquilsulfanilo, con preferencia metilsulfanilo. Un ejemplo de resto (alquilo inferior)sulfanilalquilo preferido es el 2-metilsulfaniletilo.

45 El término “alquilsulfonilo” o “alquilsulfonilo inferior” significa un grupo $R'-S(O)_2-$, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alquilsulfonilo entre otros el metilsulfonilo o el etilsulfonilo.

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

50 El término “halogenoalquilo inferior” o “halogenoalquilo C_{1-8} ” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos se hallan el trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo preferido en especial el trifluorometilo.

55 El término “halogenoalcoxi inferior” o “halogenoalcoxi C_{1-8} ” significa restos alcoxi inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenado están el trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo preferido en especial el trifluorometoxi.

60 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxi-alquilo C_{1-8} ” significa restos alquilo inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de restos hidroxialquilo inferior son entre otros el hidroximetilo y el hidroxietilo.

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

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

10 El término “alcanoílo inferior” significa un resto -CO-R', en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Es preferido un resto -CO-R' preferido, en el que R' sea metilo, por ejemplo el resto acetilo.

15 El término “(alcoxi inferior)carbonilo” o (alcoxi C₁₋₈)-carbonilo” indica un grupo -COOR', en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Es preferido un grupo -COOR', en el que R' es metilo.

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

20 El término “dialquilcarbamoílo” o “di(alquil C₁₋₈)-carbamoílo” indica un grupo -CO-NR'R”, en el que R' y R” son alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Un grupo dialquilcarbamoílo preferido es el dimetilcarbamoílo.

25 El término “di(alquilo inferior)carbamoilalquilo” o “di(alquil C₁₋₈)-carbamoil-alquilo C₁₋₈” indica grupos alquilo inferior, ya definidos antes, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un resto dialquilcarbamoílo, ya definido antes. Un grupo di(alquilo inferior)-carbamoílo-alquilo preferido es el dimetilcarbamoilmetilo.

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

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

40 El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroaril-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por un resto heteroarilo ya definido antes.

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

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

55 La expresión “forman un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre” significa un anillo N-heterocíclico saturado, que opcionalmente puede tener otro átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo. Un “anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 eslabones” significa un anillo heterocíclico ya definido antes, que contiene un doble enlace, por ejemplo 2,5-dihidropirrolilo o 3,6-dihidro-2H-piridinilo. A “un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 eslabones que contiene un grupo sulfínico o un grupo sulfónico” significa un anillo N-heterocíclico que contiene un grupo -S(O)- o un grupo -SO₂-, por ejemplo el 1-oxotiomorfolinilo o el 1,1-dioxotiomorfolinilo. El anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo. El anillo heterocíclico puede estar condensado con un anillo fenilo,

60

dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno. Un ejemplo de anillo heterocíclico condensado es la 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

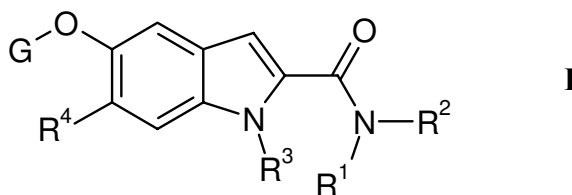
- 5 El término “oxo” significa que un átomo de C del anillo heterocíclico puede haberse sustituido por =O, indicando de este modo que el anillo heterocíclico puede contener uno o varios grupos carbonilo (-CO-).

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

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

30 “Isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza y el orden de sus átomos o en la disposición de dichos átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares que coinciden exactamente cuando se ponen uno sobre otro se denominan “enantiómeros” o, en ocasiones, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

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



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

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

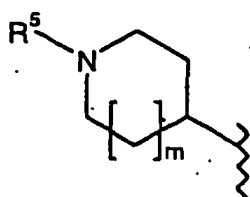
50 R³ se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

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

5 fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior, morfolino y ciano;

10 R^4 es hidrógeno o halógeno;
G es



G1

en donde

15 m es el número 0, 1 ó 2;
 R^5 se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

R^6 es alquilo inferior;

p es el número 0, 1 ó 2;

20 q es el número 0, 1 ó 2;

A se elige entre $CR^{12}R^{12}$, O y S;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o

R^8 y R^{12} forman, juntos, un doble enlace;

25 R^{10} es alquilo inferior;

R^{11} es alquilo C_3-C_6 ;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En los compuestos de la fórmula I según la presente invención, R^1 y R^2 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4, 5, 6 ó 7 eslabones, que contiene opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o

35 sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R^1 y R^2 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

45 Aún mas preferentemente, R^1 y R^2 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por la morfolina, piperidina, 4-hidroxi-4-metilpiperidina, 4,4-difluoropiperidina y pirrolidina.

50 Con mayor preferencia, R^1 y R^2 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina o de 4,4-difluoropiperidina.

Son también compuestos de la presente invención los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, alcocarbonilo inferior,

fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

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

fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por cianoalquilo inferior, alcocarbonilo inferior,

fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

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

fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R^3 es cianoalquilo inferior o alcocarbonilo inferior.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior.

Son también compuestos preferidos de la presente invención aquellos, en los que R^3 es fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior.

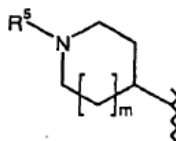
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, ciano, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que el fenilo está sustituido con halógeno, alcoxi inferior o ciano.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R^3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, pirimidinilo, furanilo y tienilo.

R^4 es hidrógeno o halógeno. Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^4 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro y bromo.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que R^4 es hidrógeno.

Además en compuestos de la fórmula I según la invención G significa



G1

en la que m es el número 0, 1 ó 2 y R⁵ se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior.

Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es alquilo inferior.

5

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

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-bencenosulfonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 [1-bencil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 10 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-bencil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-carboxilato de metilo,
 [2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-acetronitrilo,
 [1-(3,5-difluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 [1-(6-cloro-piridin-3-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 20 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(3-fluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 [1-(3-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-fenil-1H-indol-2-il]-metanona,
 25 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-p-tolil-1H-indol-2-il]-metanona,
 [1-(4-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 [1-(3,4-dicloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 5-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 30 3-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-fenil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [1-(4-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [1-(3,4-dicloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 35 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-p-tolil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 4-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-2-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 5-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-2-fluor-benzonitrilo,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-indol-2-il]-metanona,
 40 4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-tiofen-3-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-piridin-2-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-tiofen-2-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona,
 45 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-[4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il]-
 metanona,
 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 50 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-
 metanona,
 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-[4,4-difluor-piperidin-1-il]-metanona,
 (4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-[4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il]-metanona,
 55 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 a título individual formas preferidas de ejecución de la presente invención.

60

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Son preferidas las sales

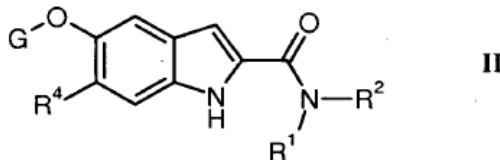
clorhidrato. Forman también parte de la presente invención los solvatos e hidratos de compuestos de la fórmula I y sus sales.

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

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

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

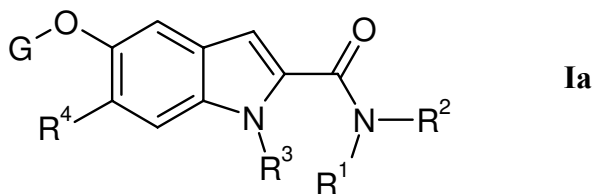
a) tratar un compuesto de la fórmula II



en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, con una base apropiada en un disolvente idóneo en condiciones anhidras y hacer reaccionar el anión intermedio con un agente alquilante o acilante de la fórmula III



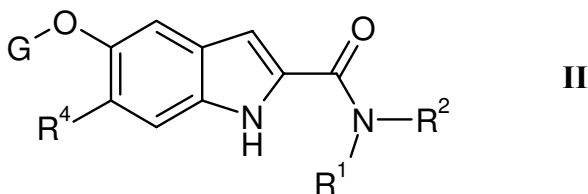
en la que X significa un grupo saliente y R^3 se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, fenilalquilo inferior opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo inferior y fenilsulfonilo opcionalmente sustituido,



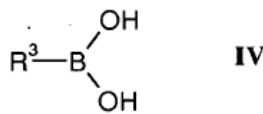
en la que R^3 se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, fenilalquilo inferior opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo inferior y fenilsulfonilo opcionalmente sustituido,

y, si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o como alternativa:

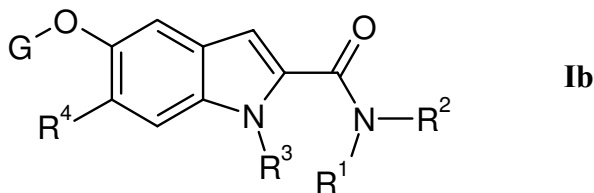
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, con un ácido fenil- o heteroaril-borónico opcionalmente sustituido de la fórmula IV



en la que R³ significa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, en presencia de un catalizador y condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que R³ significa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

y, si se desea,

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

10 Tratar el compuesto de la fórmula II con una base idónea en un disolvente idóneo en condiciones anhidras significa p.ej. tratar el compuesto con hidruro sódico en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) para obtener un anión intermedio que se hace reaccionar a continuación con un agente alquilante o acilante R³-X, en el que X significa un grupo saliente, p.ej. yoduro, bromuro, metanosulfonato o cloruro, para obtener un compuesto de la fórmula Ia, en la que R³ se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo inferior, cianoalquilo inferior, fenilalquilo inferior opcionalmente sustituido, alcocarbonilo inferior y fenilsulfonilo opcionalmente sustituido. Los compuestos de la fórmula Ib, en la que R³ significa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo

15 opcionalmente sustituido, se obtienen por reacción de un compuesto de la fórmula II con un ácido fenilborónico opcionalmente sustituido utilizando un catalizador apropiado (p.ej. acetato de cobre (II)) y una base (p.ej. piridina) en un disolvente idóneo, p.ej. diclorometano.

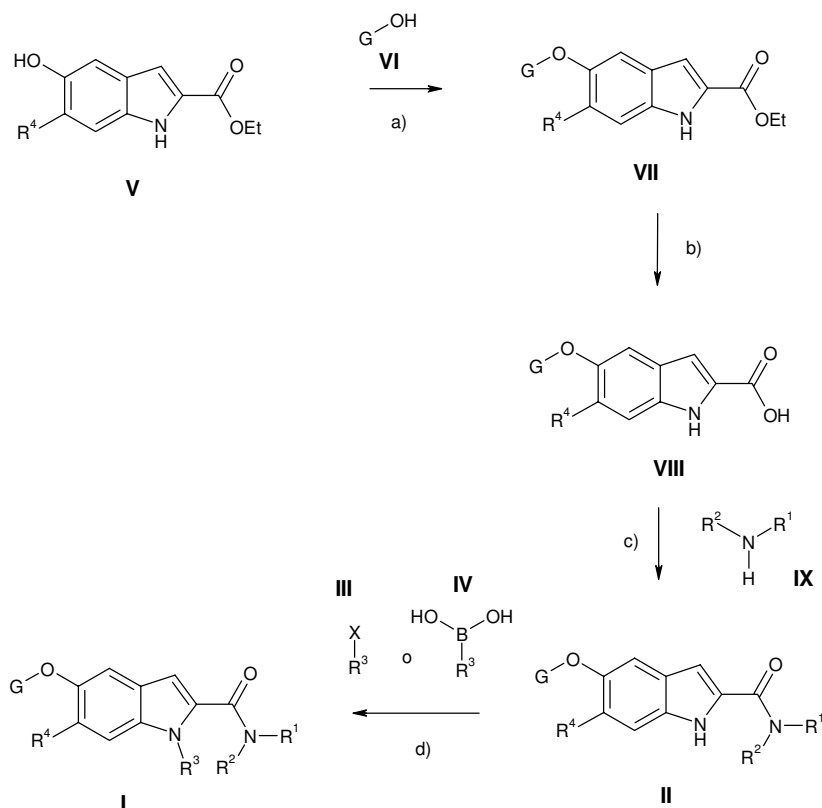
20 Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos facilitados en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas para cada uno de los pasos de reacción ya son conocidas por los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se describen a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o

25 por otros métodos ya conocidos de química orgánica.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se presentan en los esquemas siguientes. Las técnicas requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes ya son conocidas

30 de los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



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

- 5 a) Los métodos de síntesis de los éteres de la fórmula VII se describen ampliamente en la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (en lo que respecta a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativa a estas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2^a edición, Richard C. Larock; editorial John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). La transformación puede realizarse aplicando
- 10 las condiciones de reacción que se utilizan habitualmente para la llamada "reacción de Mitsunobu", que los expertos en química orgánica ya conocen y se ha descrito ampliamente (Hughes, David L., The Mitsunobu reaction; Organic Reactions, Nueva York, 1992, 42, 335-656.) Hemos considerado conveniente unir el hidroxindol V con alcoholes VI (productos comerciales o accesibles por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede) en condiciones en las que se emplea una fosfina, por ejemplo la tributilfosfina, trifenilfosfina y similares y un compuesto diazo, por ejemplo el azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo (fijado opcionalmente sobre un polímero), azo-
- 15 dicarboxilato de di-tert-butilo, tetrametil-azodicarboxamida y similares, en un disolvente empleado habitualmente en tales transformaciones, por ejemplo el tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano y similares. No existe una limitación particular a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción ni en los reactivos empleados y con la condición de que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede efectuarse en un amplio intervalo de temperaturas; la temperatura precisa de reacción no es crítica en esta invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento, desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, dependiendo de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días puede ser normalmente suficiente para obtener los a compuestos de la fórmula VII.
- 20
- 25
- 30 b) Los compuestos de la fórmula VII se transforman en los ácidos libres VIII en condiciones básicas, por ejemplo utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado.
- c) La reacción de ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito ampliamente en la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (en lo que respecta a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativa a estas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive

Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock; editorial John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido carboxílico VIII puede transformarse de modo conveniente en la amida correspondiente II por reacción con una amina IX (producto comercial o compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica; si procede) empleando agentes de adición apropiados. Por ejemplo, para efectuar esta transformación pueden utilizarse también reactivos de adición tales como el N,N'-carbonyldiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares. Hemos considerado conveniente efectuar la reacción en un disolvente y en presencia de una base. No hay ninguna limitación especial a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos empleados y con la condición de que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna medida. Los ejemplos de disolventes idóneos incluyen a: la N,N-dimetilformamida, el diclorometano, el dioxano, tetrahidrofurano y similares. No hay ninguna limitación especial a la naturaleza de la base empleada en esta etapa y aquí puede utilizarse por igual cualquier base que se utilice habitualmente para este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen a la trietilamina y diisopropiltilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de la reacción no es crítica para esta invención.

Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será suficiente en general para obtener los derivados de amida II.

d) Los compuestos II pueden someterse a una reacción, en la que el NH del indol se sustituirá por sustituyentes alquilo inferior, sustituyentes bencilo, sustituyentes alquil- y aril-sulfonilo mediante la reacción con un agente alquilante o acilante III (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). Las condiciones aplicadas habitualmente en este tipo de transformación se han descrito ampliamente en la bibliografía técnica y son conocidas de los químicos orgánicos. El grupo saliente X puede ser cualquier grupo halógeno (cloruro bromo, yodo) o un grupo pseudo-halógeno (p.ej. trifluormetilmetano-sulfonilo, para-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares). La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente y con preferencia en presencia de una base. Se utilizan de modo conveniente disolventes del tipo N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter de dietilo, dioxano, acetonitrilo, butanona y similares. No hay ninguna limitación especial a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos empleados y con la condición de que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna medida. Habitualmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases idóneas incluyen al hidruro sódico, diisopropiltilamina, carbonato sódico, carbonato de cesio y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas y la temperatura exacta no es crítica en la invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será suficiente por lo general para obtener los compuestos deseados de la fórmula I.

Como alternativa, un compuesto de la fórmula II puede arilarse con un ácido borónico o con un éster de ácido borónico de la fórmula IV (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). Las condiciones aplicadas en general para estos tipos de transformación se describen en la bibliografía técnica y ya son conocidas de los químicos orgánicos (p.ej. Mederski, W.W.K.R.; Lefort, M.; Germann, M.; Kux, D.; Tetrahedron 55, 12757, 1999). R³ puede ser cualquier resto arilo o heteroarilo.

Como alternativa, el compuesto VII puede arilarse con el compuesto III (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). La transformación puede tener lugar del modo que los expertos ya conocen y se ha descrito ampliamente (p.ej. Watanabe, M.; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y.; Tetrahedron Letters 41, 481, 2000; Old, D.W.; Harris, M.C.; Buchwald, S.; L. 2, 10, 1403, 2000; Klapars, A.; Antilla, J.C.; Huang, X.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 123, 7727, 2001). El grupo saliente X puede ser cualquier grupo halógeno (cloruro bromo, yodo) o grupo pseudo-halógeno (p.ej. trifluormetilmetanosulfonilo, paratoluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares) y R³ puede ser cualquier resto arilo o heteroarilo.

Los compuestos de la fórmula I, en la que G significa G4, puede obtenerse también por el método descrito en el esquema 2.

e) el compuesto X puede someterse a una reacción, en la que el NH del indol se sustituirá por sustituyentes alquilo inferior, sustituyentes bencilo, sustituyentes alquil- y aril-sulfonilo mediante la reacción con un agente

alquilante o acilante III (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). Las condiciones aplicadas habitualmente en este tipo de transformación se han descrito ampliamente en la bibliografía técnica y son conocidas de los químicos orgánicos. El grupo saliente X puede ser cualquier grupo halógeno (cloro, bromo, yodo) o un grupo pseudo-halógeno (p.ej. trifluormetilmetano-sulfonilo, paratoluensulfonilo, metanosulfonilo y similares). La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente y con preferencia en presencia de una base. Se utilizan de modo conveniente disolventes del tipo N,N-dimetil-acetamida, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter de dietilo, dioxano, acetonitrilo, butanona y similares. No hay ninguna limitación especial a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos empleados y con la condición de que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna medida. Habitualmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases idóneas incluyen al hidruro sódico, diisopropiletilamina, carbonato sódico, carbonato de cesio y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas y la temperatura exacta no es crítica en la invención. Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días normalmente será suficiente para obtener los compuestos de la fórmula XI.

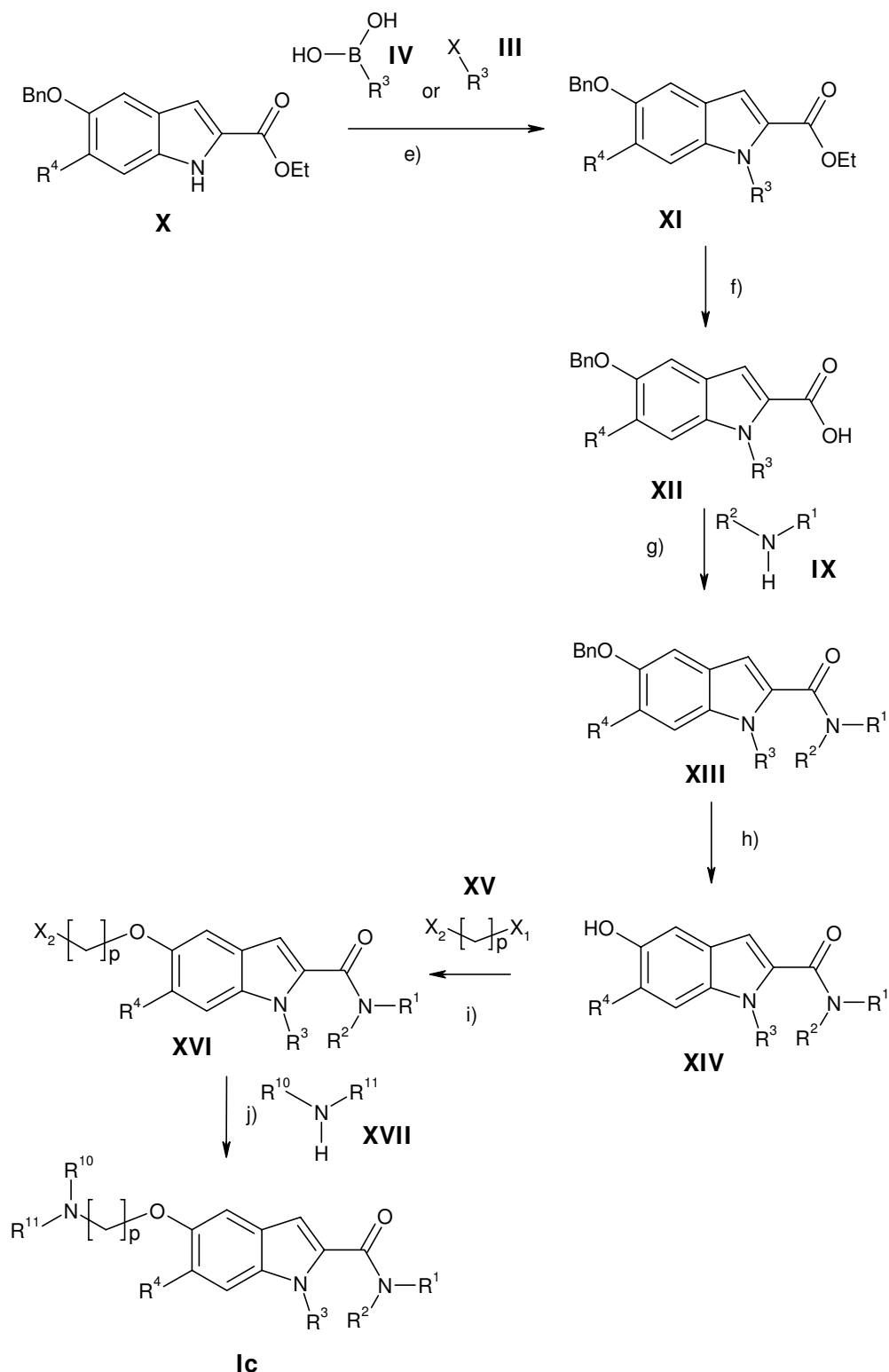
Como alternativa, un compuesto de la fórmula X puede arilarse con un ácido borónico o con un éster de ácido borónico de la fórmula IV (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). Las condiciones aplicadas en general para estos tipos de transformación se describen en la bibliografía técnica y ya son conocidas de los químicos orgánicos (p.ej. Mederski, W.W.K.R.; Lefort, M.; Germann, M.; Kux, D.; Tetrahedron 55, 12757, 1999). R³ puede ser cualquier resto arilo o heteroarilo.

Como alternativa, el compuesto X puede arilarse con el compuesto III, en el que R³ puede ser cualquier grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos (producto comercial o compuesto accesible por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica, si procede). La transformación puede tener lugar del modo que los expertos ya conocen y se ha descrito ampliamente (p.ej. Watanabe, M.; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y.; Tetrahedron Letters 41, 481, 2000; Old, D.W.; Harris, M.C.; Buchwald, S.; L. 2, 10, 1403, 2000; Klapars, A.; Antilla, J.C.; Huang, X.; Buchwald, S.L.; J. Am. Chem. Soc. 123, 7727, 2001). El grupo saliente X puede ser cualquier grupo halógeno (cloruro bromo, yodo) o grupo pseudo-halógeno (p.ej. trifluormetilmetanosulfonilo, paratoluenosulfonilo, metanosulfonilo y similares)

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

g) La reacción de ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito ampliamente en la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (en lo que respecta a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativa a estas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock; editorial John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido carboxílico XII puede transformarse de modo conveniente en la correspondiente amida XIII por reacción con la amina IX (producto comercial o compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica; si procede) empleando agentes de adición apropiados. Por ejemplo, reactivos de adición tales como el N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio y similares. Hemos considerado conveniente efectuar la reacción en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, y en presencia de una base. No hay ninguna limitación especial en la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga efectos adversos en la reacción ni en los reactivos que intervienen en ella y con la condición de que disuelva a los reactivos, por lo menos en alguna medida. Los ejemplos de disolventes idóneos incluyen a: la dimetilformamida, el diclorometano, el dioxano, el tetrahidrofurano y similares. No hay ninguna limitación especial a la naturaleza de la base empleada en esta etapa y aquí puede utilizarse por igual cualquier base que se utilice habitualmente para este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen a la trietilamina y diisopropiletilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de la reacción no es crítica para esta invención.

Esquema 2



Hemos considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será suficiente en general para obtener los derivados de amida XIII.

5 h) La eliminación de los grupos protectores bencilo se efectúa aplicando condiciones que se emplean habitualmente para este tipo de transformación y son ampliamente conocidas por los expertos en química orgánica (en lo tocantes a las condiciones descritas en la bibliografía técnica, relativas a estas reacciones, véase por ejemplo: Protective groups in organic synthesis, 3ª edición, Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts, Wiley Interscience 1999). Hemos considerado conveniente emplear paladio adsorbido sobre carbón activo como catalizador, en un disolvente idóneo, p.ej. acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol y similares, solos o en forma de mezclas. El hidrógeno gaseoso está presente en una presión parcial comprendida entre 1 atm y 100 atm, obteniéndose el compuesto de la fórmula XIV.

10 i) Se obtiene el éter la fórmula XVI a partir del 5-hidroxi-indol XIV y un halógeno idóneo (cloro, bromo, yodo) o un pseudo-halogenoalcano (p.ej. trifluormetilmecanosulfonilo, paratoluensulfonilo, metanosulfonilo y similares) obteniéndose el compuesto XV en las condiciones descritas en el apartado e)

15 j) Se obtienen los compuestos deseados Ib en las condiciones descritas en el apartado e) empleando aminas secundarias cíclicas o acíclicas XVII (producto comercial o compuesto accesible por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de química orgánica; si procede).

20 Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

25 En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3” significa enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse con la modulación de los receptores H3. Tales enfermedades abarcan, pero no se limitan a: la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), las enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la disfunción de la memoria relacionada con la edad, el desequilibrio cognitivo leve, el déficit cognitivo, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, la epilepsia, el dolor neuropático, el dolor inflamatorio, la migraña, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la apoplejía, el vértigo, la esquizofrenia, la depresión, la adicción, la náusea y los trastornos de sueño, incluida la narcolepsia y otras enfermedades, incluida el asma, la alergia, las respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, la congestión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los trastornos gastrointestinales.

35 En un aspecto preferido, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3” se refiere a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X) y a otros trastornos de ingestión de comida, siendo especialmente preferida la obesidad.

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

40 Además, la invención se refiere a compuestos ya definidos anteriormente, destinados al uso de sustancias terapéuticamente activas, en particular de sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

45 Aquí se describe también un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I a un ser humano o a un animal. Es preferido un método para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

50 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3.

55 Además, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores H3. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de la obesidad.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente, que ya está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa y, en particular, en el caso de que el inhibidor de lipasa sea el orlistato.

60 Se describe también un método para el tratamiento o la prevención de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos de ingestión de comida, de manera que juntos produzcan el alivio

deseado. Los fármacos adicionales idóneos incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de lipasa, agentes anoréticos, inhibidores de reabsorción selectivos de la serotonina (SSRI) y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes recién citados pueden abarcar la administración separada, sucesiva o simultánea.

5 El término "inhibidor de lipasa" indica aquellos compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo las lipasas gástricas o pancreáticas. Por ejemplo, el orlistato y la lipstatina descritos en la patente US-4,598,089 son potentes inhibidores de lipasas. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano y el orlistato es el resultado de la hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de lipasas son los pertenecientes
10 al grupo de compuestos denominados habitualmente panclicinas. Las panclicinas son análogos de orlistato (Mutoh y col., 1994). El término "inhibidor de lipasa" indica también un inhibidor de lipasas fijado sobre un polímero, por ejemplo el descrito en la solicitud de patente internacional WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se caracterizan porque están sustituidos por uno o varios grupos que inhiben lipasas. El término "inhibidor de lipasa" abarca también las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El
15 término "inhibidor de lipasa" indica con preferencia la tetrahidrolipstatina. Es preferida en especial la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrahidrolipstatina.

20 La tetrahidrolipstatina (orlistato) es un compuesto conocido, útil para el control o la prevención de la obesidad y de hiperlipidemia, véase la patente US-4,598,089, publicada con fecha 1 de julio de 1986, que también describe procesos para la obtención del orlistato y la patente US-6,004,996, que describe composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas idóneas se describen, por ejemplo en las solicitudes de patente internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. En las publicaciones de solicitudes de patente europea nº 0 185 359, 0 189 577, 0 443 449 y 0 524 495 se describen procesos adicionales de obtención del orlistato.

25 Los agentes anoréticos idóneos para el uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzofetamina, bupropiona, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, metreleptin, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extracto de plantas esteroideas (p.ej. P57) y TM30338 y sales farmacéuticamente
30 aceptables de los mismos.

35 Los agentes anoréticos más preferidos son la sibutramina, el rimonabant y la fentermina.

Los inhibidores idóneos de reabsorción selectiva de serotonina que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
40

Los agentes idóneos que estimulan el metabolismo de la grasa corporal incluyen, pero no se limitan a: un agonista de hormona de crecimiento (p.ej. el AOD-9604).

45 Es también un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la obesidad en un paciente que recibe además tratamiento con un compuesto elegido entre el grupo formado por un inhibidor de lipasa, un agente anorético, un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina y un agente que estimula el metabolismo de la grasa corporal.

50 Es también un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que recibe además tratamiento con un inhibidor de lipasa, con preferencia con la tetrahidrolipstatina.

55 Se describe también un método de tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM)) en una persona humana, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de lipasa, en particular, cuando el inhibidor de lipasa es el orlistato. Es también objeto de la invención el método descrito anteriormente para la administración separada, sucesiva o simultánea de un compuesto según la fórmula I y un inhibidor de lipasa, en particular la tetrahidrolipstatina.

60 Se describe también un método de tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM)) en una persona humana, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antidiabético.

El término “agente antidiabético” indica compuestos elegidos entre el grupo formado por: 1) agonistas de PPAR γ , por ejemplo la pioglitazona (actos) o la rosiglitazona (avandia) y similares; 2) biguanidas, por ejemplo la metformina (glucófago) y similares; 3) sulfonilureas, por ejemplo la glibenclamida, glimepirida (amaril), glipizida (glucotrol), gliburida (DiaBeta) y similares; 4) ureas no de sulfonilo, por ejemplo la nateglinida (starlix), repaglimida (prandin) y similares; 5) agonistas de PPAR α/γ , por ejemplo el GW-2331 y similares 6) inhibidores de DPP-IV, por ejemplo el LAF-237 (vildagliptina), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptina) o GSK23A y similares; 7) activadores de glucoquinasa, por ejemplo los compuestos descritos p.ej. en WO 00/58293 A1 y similares; 8) inhibidores de α -glucosidasa, por ejemplo la acarbosa (precosa) o miglitol (glyset) y similares.

Es también objeto de la invención el método descrito para la administración simultánea, separada o sucesiva de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antidiabético.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la diabetes de tipo II en un paciente que recibe también tratamiento con un agente antidiabético.

Se describe también un método de tratamiento o prevención de dislipidemias en un humano, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que disminuye el nivel de lípidos.

El término “agente que disminuye el nivel de lípidos” indica compuestos elegidos entre el grupo formado por: 1) secuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo la colestiramina (questran), el colestipol (colestid) y similares; 2) inhibidores de reductasa HMG-CoA, por ejemplo la atorvastatina (lipitor), la cerivastatina (baycol), la fluvastatina (lescol), la pravastatina (pravachol), la simvastatina (zocor) y similares; 3) inhibidores de absorción de colesterol, por ejemplo la ezetimiba y similares; 4) los inhibidores de CETP, por ejemplo el torcetrapib, el JTT 705 y similares; 5) agonistas de PPAR α , por ejemplo el beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip) y similares; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, por ejemplo la niacina y similares; y 7) agonistas de receptores de niacina, por ejemplo el ácido nicotínico y similares.

Es también un objeto de la invención el método descrito antes para la administración simultánea, separada o sucesiva de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que disminuya el nivel de lípidos.

Es también un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de dislipidemias en un paciente que recibe también tratamiento con un agente que disminuye el nivel de lípidos.

Se describe también un método de tratamiento o prevención de la hipertensión en un humano, que consiste en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de agente antihipertensivo.

El término “agente antihipertensivo” o “agente que disminuye la presión sanguínea” indica compuestos elegidos entre el grupo formado por: 1) inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina (ACE), incluidos el benazepril (lotensin), captopril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik) y similares; 2) antagonistas de receptor de angiotensina II, incluidos el candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan) y similares; 3) bloqueadores adrenérgicos (periféricos o centrales), por ejemplo los bloqueadores beta-adrenérgicos, incluidos el acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlone), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; topol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (nderal), timolol (blockadren) y similares; bloqueadores alfa/beta-adrenérgicos, incluidos el carvedilol (coreg), labetalol (normodyne) y similares; bloqueadores alfa-1-adrenérgicos, incluidos el prazosin (minipress), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), fenoxibenzamina (dibencilina) y similares; bloqueadores adrenérgicos-neuronales periféricos, incluidos el guanadrel (hilorel), guanetidina (ismelin), reserpina (serpasil) y similares; bloqueadores alfa-2-adrenérgicos, incluidos el α -metildopa (aldomet), clonidina (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacina (tenex) y similares; 4) vasodilatadores (vasodilators), incluidos la hidralazina (apresolina), minoxidil (lonitren), clonidina (catapres) y similares; 5) bloqueadores de canales de calcio, incluidos la amlodipina (norvasc), felodipina (plendil), isradipina (dynacirc), nifedipina (procardia, adalat), nisoldipina (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil) y similares; 6) diuréticos, por ejemplo las tiazidas y agentes de tipo similar a las tiazidas, incluidos la hidroclorotiazida (hidrodiuril, microzida), clorotiazida (diuril), clortalidona (hygroton), indapamida (lozol), metolazona (mykrox) y similares; diuréticos de bucle, por ejemplo la bumetanida (bumex) y furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex) y similares; diuréticos con ahorro de potasio, incluidos la

amilorida (midamor), triamtereno (dyrenium), espironolactona (aldactone) y la tiamenidina (symcor) y similares; 7) inhibidores de tirosina-hidroxilasa, incluida la metirosina (demser) y similares; 8) inhibidores de endopeptidasas neutras, incluidos el BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinorfan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sampatrilat) y similares; y 9) antagonistas de endotelina, incluidos el tezosentan (RO0610612), el A308165 y similares.

Es también un objeto de la invención el método descrito antes para la administración simultánea, separada o sucesiva de un compuesto según la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antihipertensivo.

Es también un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la hipertensión en un paciente que recibe también un tratamiento con un agente antihipertensivo.

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

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

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

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

Se incuba una cantidad apropiada de membrana (de 60 a 80 μ g de proteína/hoyo) con concentraciones crecientes de diclorhidrato de la (R) α -metilhistamina-H³ (de 0,10 a 10 nM). No se determina una fijación específica cuando se utiliza un exceso 200 mayor de dibromhidrato de (R) α -metilhistamina frío (concentración final: 500 nM). Se lleva a cabo la incubación a temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, agitando durante tres horas). El volumen final de cada hoyo es de 250 μ l. Después de la incubación se realiza una filtración rápida en filtros GF/B (preimpregnados con 100 μ l de PEI al 0,5% en tampón Tris 50 mM agitando a una velocidad de 200 rpm durante dos horas). La filtración se efectúa utilizando un recolector de células y después se lavan las placas del filtro cinco veces con un tampón de lavado enfriado con hielo, que contiene NaCl 0,5 M. Después de la recolección se secan las placas a 55 °C durante 60 min, después se les añade líquido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros a cada hoyo) y se determina la cantidad de radiactividad en el filtro en un aparato Packard top-counter después de haber agitado las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención presentan valores K_i dentro de un margen comprendido entre 0,1 nM y 1000 nM, con preferencia entre 0,1 nM y 100 nM y con mayor preferencia entre 0,1 nM y 30 nM. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K _i (nM)
Ejemplo 5	3
Ejemplo 9	2

La demostración de las actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención puede efectuarse mediante ensayos "in vitro", "ex vivo" e "in vivo", que los expertos en la materia conocen perfectamente. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico en el tratamiento de trastornos relativos a la obesidad, por ejemplo la diabetes, el síndrome X o la enfermedad aterosclerótica y trastornos afines, por ejemplo la hipertrigliceridemia y hipercolesteremia, pueden aplicarse los ensayos siguientes.

Método para medir los niveles de glucosa en sangre

Se sangran ratones db/db (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) (ya sea de la vena ocular, ya sea de la caudal) y se agrupan con arreglo a niveles equivalentes de glucosa promedio en sangre. Se les administra por vía oral (con un vehículo farmacéuticamente aceptable) el compuesto a ensayar, una vez al día durante un período de 7 a 14 días. Al término de la administración se sangran de nuevo los animales por la vena ocular o caudal y se determinan los niveles de glucosa en sangre.

Método para medir los niveles de triglicéridos

Se sangran ratones hApoAI (obtenidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) (ya sea del ojo, ya sea de la caudal) y se agrupan con arreglo a niveles equivalentes de triglicéridos promedio en sangre. Se les administra por vía oral (con un vehículo farmacéuticamente aceptable) el compuesto a ensayar, una vez al día durante un período de 7 a 14 días. Al término de la administración se sangran de nuevo los animales por la vena ocular o caudal y se determinan los niveles de triglicéridos en suero.

Método para determinar los niveles de colesterol HDL

Para determinar los niveles de colesterol HDL en plasma se sangran ratones hApoAI y se agrupan con arreglo a los niveles equivalentes de colesterol HDL medio en plasma. Se administra a los ratones por vía oral una vez al día el compuesto a ensayar o un vehículo durante un período de 7 a 14 días y al día siguiente se sangran de nuevo. Se analiza el plasma para determinar el colesterol HDL.

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

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

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

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

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente individual y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a las peculiaridades del individuo en cada caso. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 1 mg a 100 mg. En función de la dosis diaria, es conveniente administrarla dividida en varias subdosis.

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

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

Ejemplos

Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

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

a) Paso 1: 1-isopropil-piperidin-4-ol

A una solución fría de 1-isopropilpiperidona (suministrado por Chemie Brunschwig AG, 100 g, 1,0 eq.) en etanol (500 ml) se le añade borhidruro sódico (19,3 g, 0,7 eq.) en pequeñas porciones. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Después de concentrar la mezcla con vacío, se añaden agua-hielo (1 kg), una solución acuosa de hidróxido sódico (al 28% en peso, 0,5 l) y diclorometano (1 l). Se agita la mezcla vigorosamente durante 4 h y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se purifican por destilación fraccionada con vacío (20 mbar). Se aísla una fracción (de punto de ebullición = 95 °C a 20 mbar), obteniéndose 61,3 g (60%) del producto deseado en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 144,5 (MH⁺, 100%).

b) Paso 2: 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución fría (0 °C) de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (suministrado por Biosynth, ref. H-6350, 20 g, 1,0 eq.), 1-isopropilpiperidin-4-ol (compuesto intermedio 1, paso 1, 16,75 g, 1,2 eq.) y trifenilfosfina (30,68 g, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añade lentamente una solución de azodicarboxilato de di-tert-butilo (26,93 g, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (100 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h, después se concentra a sequedad con vacío y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes desde diclorometano / acetato de etilo 19:1 hasta diclorometano / metanol / hidróxido amónico 95:5:0,25. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 21,53 g (66%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 331,1 (MH⁺, 100%).

c) Paso 3: sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 equivalente de cloruro de litio

Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 1, paso 2, 21 g, 1,0 eq.), hidróxido de litio monohidratado (3,23 g, 1,21 eq.), agua (80 ml), metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (150 ml), después se concentra hasta un volumen de 50 ml. Se ajusta el pH a 1-2 con una solución de ácido clorhídrico (2N). Se eliminan los componentes volátiles con vacío y se disuelve el sólido en bruto en etanol / metanol 1:1. Se separa el sólido por filtración y se concentran las aguas madres con vacío. Se añade éter de metilo y tert-butilo (100 ml), se filtra el sólido resultante y se seca con vacío, obteniéndose 16,69 g (69%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 303,0 (MH⁺, 100%).

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

Se agita a temperatura ambiente durante 17 h una mezcla de sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 equivalente de cloruro de litio (compuesto intermedio 1, paso 3, 5,0 g, 1,0 eq.), tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (5,26 g, 1,2 eq.), clorhidrato de la 4,4'-difluoropiperidina (2,48 g, 1,2 eq.) y N-etildisopropilamina (11,46 ml, 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (75 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se añade éter de metilo

y tert-butilo (40 ml). Se filtra el precipitado, se lava con éter de metilo y tert-butilo y se seca con vacío, obteniéndose 4,96 g (93%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 406,3 (MH⁺, 100%).

Compuesto intermedio 2

5

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con un equivalente de cloruro de litio (compuesto intermedio 1, paso 3) y morfolina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 372,5 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 1

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

15

Se añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 24 mg, 1,1 eq.) a una mezcla de (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1, 200 mg, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se agita a 70 °C durante 30 min. Se añade el cloruro de 4-fluorbencenosulfonilo (115 mg, 1,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 70 °C durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran a sequedad y se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano / metanol 49:1, de este modo se obtienen 167 mg (60%) del producto deseado en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 564,4 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 2

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

25

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y bromuro de bencilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 4 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 462,2 (MH⁺, 100%).

30

Ejemplo 3

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

35

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y bromuro de 4-fluor-bencilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 5 % en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 514,3 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo 4

2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-carboxilato de metilo

45

Se agita a temperatura ambiente durante 48 h una solución de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1, 100 mg, 1,0 eq.), bis-(trimetilsilil)amida de litio (solución 1M en tetrahidrofurano, 271 µl, 1,1 eq.) y cloroformiato de metilo (26 mg, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml), después se vierte sobre salmuera, se extrae con diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra, se concentra a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano / metanol de 98:2 a 97:3, obteniéndose 18 mg (15%) del producto deseado en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 464,2 (MH⁺, 100%).

50

Ejemplo 5

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

55

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y bromoacetonitrilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 445,2 (MH⁺, 100%).

60

Ejemplo 6[1-(3,5-difluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

5 Se agita a temperatura ambiente durante 2 días una mezcla de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1, 100 mg, 1,0 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (90 mg, 2,0 eq.), ácido 3,5-difluorfenilborónico (123 mg, 3 eq.) y piridina (80 µl, 4 eq.) en diclorometano (2,5 ml), se concentra a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano / metanol de 98:2 a 95:5, de este modo se obtienen 79 mg (61%) del producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 518,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 7(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona

15 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-trifluorometoxibenceno-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 566,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 8(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona

25 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-trifluorometoxibenceno-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 84 % en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 566,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 9[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

35 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y del ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 10 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 517,2 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 10[1-(6-cloro-piridin-3-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

45 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 2-cloropiridina-5-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 36 % en forma de espuma anaranjada. EM (m/e) = 517,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 11(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona

55 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 2-metoxifenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 7 % en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 512,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 12(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

60 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

(compuesto intermedio 1) y ácido 4-fluorbenzenoborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 500,2 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 13

5

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-fluorbenzenoborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 97 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 500,1 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 14

15

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-clorofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 71 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 516,2 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 15

25

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-metoxifenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 516,2 (MH⁺, 100%).

30

Ejemplo 16

35

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-(trifluormetil)fenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 550,2 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo 17

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido fenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 48 % en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 482,3 (MH⁺, 100%).

45

Ejemplo 18

50

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-metilfenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 496,1 (MH⁺, 100%).

55

Ejemplo 19

60

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-

metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-clorofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 93 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 516,2 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 20

5

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3,4-diclorofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 550,2 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 21

15

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y 2-cianopiridina-5-boronato de pinacolilo. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 51 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 508,4 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 22

25

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-metoxifenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 38 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 512,2 (MH⁺, 100%).

30

Ejemplo 23

35

3-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-benzonitrilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-cianofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 46 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 507,3 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo 24

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 4-cianofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 45 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 507,4 (MH⁺, 100%).

45

Ejemplo 25

50

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y ácido fenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 448,2 (MH⁺, 100%).

55

Ejemplo 26

60

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

(compuesto intermedio 2) y ácido 4-clorofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 482,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 27

5

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y ácido 3,4-diclorobencenoborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 516,2 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 28

15

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y ácido 4-metilbencenoborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 57 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 462,2 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 29

25

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y ácido 4-metoxifenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 56 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 478,2 (MH⁺, 100%).

30

Ejemplo 30

4-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-2-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-il]-benzonitrilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (compuesto intermedio 2) y ácido 4-cianofenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 31 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 473,2 (MH⁺, 100%).

35

Ejemplo 31

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-ciano-4-fluorfenilborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 22 % en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 525,2 (MH⁺, 100%).

45

Ejemplo 32

50

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 2-metoxi-5-pirimidinaborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 9 % en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 514,3 (MH⁺, 100%).

55

Ejemplo 33

60

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-

metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 3-tiofenoborónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 5 % en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 488,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 34

5

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

Se agita a reflujo durante 3 d una mezcla de (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1, 100 mg, 1,0 eq.), 5-bromopirimidina (44 mg, 1,1 eq.), trans-1,2-diaminociclohexano (18 mg, 0,65 eq.), yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,12 eq.) y fosfato potásico tribásico (110 mg, 2,1 eq.) en dioxano (2,0 ml). Se añade carbonato potásico (72 mg, 2,1 eq.) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 1 d, se concentra a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano / metanol / hidróxido amónico de 49:1:0 a 95:5:0,25, de este modo se obtienen 121 mg (100%) del producto deseado en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 484,4 (MH⁺, 100%).

15

Ejemplo 35

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y 2-yodopiridina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 88 % en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 483,3 (MH⁺, 100%).

20

Ejemplo 36

25

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y 2-yodotiofeno. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 51 % en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e) = 488,4 (MH⁺, 100%).

30

Ejemplo 37

35

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y ácido 2-morfolino-5-piridina borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 7 % en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 568,4 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo 38

45

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (compuesto intermedio 1) y 3-yodopiridina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 82 % en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e) = 483,3 (MH⁺, 100%).

50

Ejemplo 39

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

55

a) Paso 1: 6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Solución A: se añade nitrito sódico (4,756 g, 1,12 eq.) a una mezcla enfriada (0 °C) de 3-cloro-p-anisidina (10 g, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico concentrado (15,4 ml, 3,0 eq.), agua (20 ml) e hielo (10 g). Se añade acetato sódico (5,554 g, 1,1 eq.) para ajustar el pH a 3.

60

Solución B: se disuelve hidróxido potásico (4,417 g, 1,1 eq.) en agua (5 ml) y se añade a una solución de 2-metilacetoacetato de etilo (9,6 ml, 1,1 eq.) en etanol (45 ml).

Se añade la solución A a la solución B a 0°C y se agita la mezcla en un baño de hielo durante 2 h, se extrae con acetato de etilo, se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 15,073 g de un aceite rojo.

5

Se disuelve este aceite rojo en ácido clorhídrico 3N en etanol (223 ml, 14,0 eq.) y se agita en reflujo durante 3 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 12,1 g de un líquido de color marrón oscuro.

10

En atmósfera de nitrógeno se disuelve este líquido marrón en cloroformo (100 ml) y se le añade etileterato de trifluoruro de boro (5,61 ml, 1,0 eq.). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 20 h, después se reparte entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico al 10 %. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran a sequedad y se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / diclorometano de 2:1 a 1:2, de este modo se obtienen 990 mg (6%) del producto deseado en forma de sólido anaranjado. EM (m/e) = 253,1 (M⁺, 70%).

15

20

b) Paso 2: 6-cloro-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una solución enfriada (-78°C) de 6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 39, paso 1, 930 mg, 1,0 eq.) en diclorometano (20 ml) se le añade lentamente una solución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (7,33 ml, 2,0 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se reparte entre acetato de etilo y agua-hielo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran a sequedad y se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo de 4:1 a 3:1, de este modo se obtienen 655 mg (74%) del producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 239,2 (M⁺, 35%).

25

30

c) Paso 3: 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 2 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 6-cloro-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 39, paso 2). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 365,0 (MH⁺, 100%).

35

d) Paso 4: sal clorhidrato del ácido 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 3 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 39, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 337,0 (MH⁺, 100%).

40

e) Paso 5: [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 6-cloro-sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 39, paso 4). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 440,3 (MH⁺, 100%).

45

f) Paso 6: [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 39, paso 5). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 518,2 (MH⁺, 100%).

50

55

Ejemplo 40

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

60

a) Paso 1: [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 6-cloro-sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 39, paso 4) y 4-metil-piperidin-4-ol (CAS nº 3970-68-1). Se

obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 72 % en forma de espuma amarilla. EM (m/e) = 434,3 (MH⁺, 100%).

b) Paso 2: [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 40, paso 1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 47 % en forma de espuma anaranjada. EM (m/e) = 512,3 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 41

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

a) Paso 1: 3-bromo-4-metoxi-fenilamina

Se añade cloruro estannoso (96,839 g, 5,0 eq.) a una solución de 2-bromo-4-nitroanisol (23,7 g, 1,0 eq.) en etanol (250 ml) y se agita la mezcla a 70 °C durante 2 h, se reparte entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico al 10 %. Se ajusta el pH a 9 con una solución 1N de hidróxido sódico y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se concentran a sequedad y se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexano / acetato de etilo, obteniéndose 13,82 g (67%) del producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 204,1 (MH⁺, 100%).

b) Paso 2: 6-bromo-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 39, paso 1 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 3-bromo-4-metoxi-fenilamina (ejemplo 41, paso 1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 12 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 299,0 (MH⁺, 95%).

c) Paso 3: 6-bromo-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 39, paso 2 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 41, paso 2). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 282,2 (M-H, 100%).

d) Paso 4: 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 2 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 41, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 56 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 409,0 (MH⁺, 100%).

e) Paso 5: sal clorhidrato del ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 3 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 41, paso 4). Se obtiene el compuesto epigrafiado en rendimiento cuantitativo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 381,0 (MH⁺, 100%).

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

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 41, paso 5) y morfolina. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 75 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 450,1 (MH⁺, 100%).

g) Paso 7: [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 41, paso 6) y ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 12 % en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 561,4 (MH⁺, 100%).

5

Ejemplo 42

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

10 a) Paso 1: [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 41, paso 5). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 486,2 (MH⁺, 100%).

15

b) Paso 2: [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

20 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 42, paso 1) y del ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 20 % en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 595,1 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 43

25

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

a) Paso 1: 4-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

30 Se añade el azodicarboxilato de diisopropilo (10,56 ml, 1,6 eq.) a una mezcla enfriada (0°C) de 3-metil-4-nitrofenol (5 g, 1,0 eq.), 1-tert-butiloxycarbonil-4-hidroxi-piperidina (9,96 g, 1,6 eq.) y trifetilfosfina (13,85 g, 1,6 eq.) en tetrahidrofurano (205 ml). Después de 1 h de agitación se concentra la mezcla a sequedad y se disuelve en éter de metilo y tert-butilo. Se lava la fase orgánica con una solución 0,5M de hidróxido sódico y una solución de cloruro sódico al 5%, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad. Se recristaliza el producto en metanol, obteniéndose 9,498 g (88%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e) = 336,2 (M, 10%).

35

b) Paso 2: 4-[3-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etil)-4-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

40 Se añade por goteo una solución de 4-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 43, paso 1, 41,9 g, 1,0 eq.) y oxalato de dietilo (18,77 ml, 1,1 eq.) en tetrahidrofurano (241,7 ml) a una solución enfriada (0-5°C) de tert-butilato potásico (28,54 g, 2,0 eq.) y etanol (43,64 ml, 6,0 eq.) en tetrahidrofurano (1,022 l). Se agita la mezcla a 0-5 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 18,5 h y se vierte sobre una solución 1M de ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa 3 veces con éter de metilo y tert-butilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran a sequedad con vacío y se cristalizan en etanol, obteniéndose 44,09 g (81%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e) = 436,2 (M, 5%).

45

c) Paso 3: 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

50

Se hidrogena a 30 °C durante 9 h una mezcla de 4-[3-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etil)-4-nitro-fenoxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 43, paso 2, 42,25 g, 1,0 eq.), paladio al 10 % sobre carbón activo (2,111 g, 0,02 eq.) en etanol (950 ml). Se filtra la mezcla, se lava con etanol y se concentra a sequedad. Se recristaliza el producto en acetato de etilo y heptano, obteniéndose 25,998 g (69%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos. EM (m/e) = 388,2 (M, 45%).

55

d) Paso 4: sal clorhidrato del ácido 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio

60 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 3 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 43, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 100 % en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 359,2 (M-H, 100%).

e) Paso 5: 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-5-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 43, paso 4). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 464,3 (MH⁺, 75%).

f) Paso 6: (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Se añade el ácido trifluoroacético (4,13 ml, 10,0 eq.) a una solución enfriada (0 °C) de 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-1H-indol-5-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 43, paso 5, 2,5 g, 1,0 eq.) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se concentra a sequedad y se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano / metanol / hidróxido amónico, de este modo se obtienen 1,7 g (86%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 364,4 (MH⁺, 100%).

g) Paso 7: [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

Se agita a 55 °C durante 1 h una mezcla de (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 43, paso 6, 350 mg, 1,0 eq.), ácido acético (0,17 ml, 3,0 eq.) y ciclobutanona (138 mg, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (6 ml). Se le añade a temperatura ambiente el acetoxiborhidruro sódico (421 mg, 2,0 eq.) y se agita la mezcla a 65°C durante 16 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran a sequedad y se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano / metanol / hidróxido amónico de 49:1:0 a 95:5:0,25, de este modo se obtienen 265 mg (65%) del producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 418,1 (MH⁺, 100%).

h) Paso 8: [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona (ejemplo 43, paso 7). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73 % en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 496,4 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 44

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

a) Paso 1: 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 34 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 43, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 63 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 467,3 (MH⁺, 45%).

b) Paso 2: 5-(piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 43, paso 6 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la 5-(1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 44, paso 1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 367,0 (MH⁺, 100%).

c) Paso 3: 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 43, paso 7, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 44, paso 2) y acetona. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 46 % en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e) = 409,4 (MH⁺, 100%).

d) Paso 4: sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 3 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 44, paso 3). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 100 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 381,1 (MH⁺, 100%).

5

e) Paso 5: (4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4 se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 44, paso 4) y 4-metil-piperidin-4-ol (CAS n° 3970-68-1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 66 % en forma de espuma ligeramente marrón. EM (m/e) = 478,2 (MH⁺, 100%).

10

Ejemplo 45

15

[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona

a) Paso 1: 5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto del ejemplo 43, paso 7, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 44, paso 2) y ciclobutanona. Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 421,1 (MH⁺, 100%).

25

b) Paso 2: sal clorhidrato del ácido 5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 3, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del 5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxilato de etilo (ejemplo 45, paso 1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 391,2 (M-H, 100%).

30

c) Paso 3: [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona

35

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio 1, paso 4, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-carboxílico con 1 eq. de cloruro de litio (ejemplo 45, paso 2) y 4-metil-piperidin-4-ol (CAS n° 3970-68-1). Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53 % en forma de espuma de color blanco mate. EM (m/e) = 490,3 (MH⁺, 100%).

40

Ejemplo A

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

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

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

5

Ejemplo B

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

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

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

10

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

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

Ejemplo D

15

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

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

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

20

Ejemplo E

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

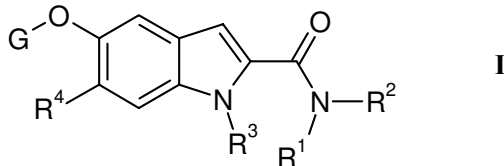
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

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

..-

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



5 en la que

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

10 dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo, hidroxil, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

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

15 R³ se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, alcocarbonilo C₁-C₈, fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, ciano, halogenoalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈;

20 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈;

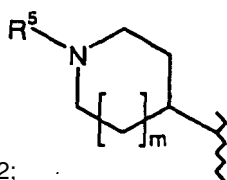
fenilalquilo C₁-C₈, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈; y

25 heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈, morfolino y ciano;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

G es

30



en donde

35 m es el número 0, 1 ó 2;

R⁵ se elige entre alquilo C₁-C₈, halogenoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo C₁-C₈ y fenilalquilo C₁-C₈; **G1**

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ y R² junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, dicho anillo heterocíclico está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo, hidroxil, alcoxi C₁-C₈, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o está condensado con un anillo fenilo, dicho anillo fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈ y halógeno.

45 3. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en la que R¹ y R² junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por morfolina, piperidina, 4,4-difluoropiperidina y pirrolidina.

50 4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R³ se elige entre el grupo formado por

55 cianoalquilo C₁-C₈, alcocarbonilo C₁-C₈,

fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, ciano, halogenoalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈;

5 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈; fenilalquilo C₁-C₈, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, ciano, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈; y

10 heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ y ciano.

5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R3 es cianoalquilo C1-C8 o alcoxicarbonilo C1-C8.
- 15 6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R3 es fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C1-C8, halógeno, ciano, halogenoalquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, halogenoalcoxi C1-C8 e hidroxialquilo C1-C8.
- 20 7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R3 es fenilalquilo inferior, cuyo anillo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C1-C8, halógeno, halogenoalquilo C1-C8, ciano, alcoxi C1-C8, halogenoalcoxi C1-C8 e hidroxialquilo C1-C8.
- 25 8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R3 es fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C1-C8, halógeno, halogenoalquilo C1-C8, ciano, alcoxi C1-C8, halogenoalcoxi C1-C8 e hidroxialquilo C1-C8.
- 30 9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R3 es heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C1-C8, alcoxi C1-C8, halógeno, halogenoalquilo C1-C8, halogenoalcoxi C1-C8 y ciano.
- 35 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 11, en la que R3 es un resto heteroarilo elegido entre piridilo, pirimidinilo, furanilo y tienilo.
- 40 11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en la que R4 es hidrógeno.
12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que R5 es alquilo C1-C8.
13. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

45 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-bencenosulfonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, [1-bencil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-bencil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, 2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-carboxilato de metilo, [2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-acetonitrilo, [1-(3,5-difluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,

50 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona, [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona, [1-(6-cloro-piridin-3-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,

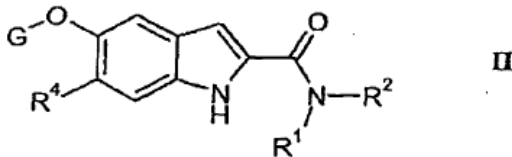
55 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(4-fluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[1-(3-fluor-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona, [1-(3-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,

60 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-fenil-1H-indol-2-il]-metanona, (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-p-tolil-1H-indol-2-il]-metanona, [1-(4-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona [1-(3,4-dicloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,

- 5- [2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 3-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 4-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 5 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-fenil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [1-(4-cloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [1-(3,4-dicloro-fenil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-p-tolil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 10 4-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-2-(morfolina-4-carbonil)-indol-1-il]-benzonitrilo,
 5-[2-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-2-fluor-benzonitrilo,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1H-indol-2-il]-metanona,
 4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-tiofen-3-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 15 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-piridin-2-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-tiofen-2-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (4,4-difluor-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
 20 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-
 metanona,
 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-
 metanona,
 25 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
 (4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

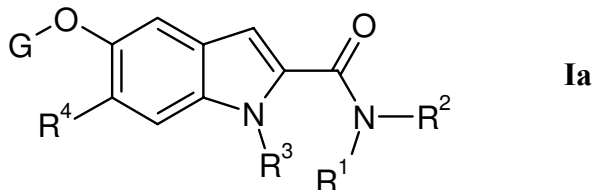
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 **14.** Un proceso para la obtención de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, cuyo proceso consiste en:
 a) tratar un compuesto de la fórmula II



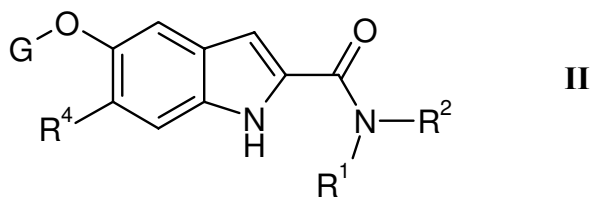
- 35 en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con una base apropiada en un disolvente idóneo en condiciones anhidras y hacer reaccionar el anión intermedio con un agente alquilante o acilante de la fórmula III

- 40 en la que X significa un grupo saliente y R³ se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, fenilalquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alcocarbonilo C₁-C₈ y fenilsulfonilo opcionalmente sustituido,

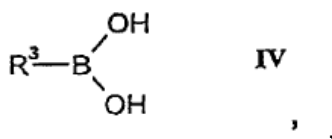


- 45 en la que R³ se elige entre el grupo formado por hidroxialquilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, fenilalquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alcocarbonilo C₁-C₈ y fenilsulfonilo opcionalmente sustituido,
 y, si se desea,
 convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o como alternativa:

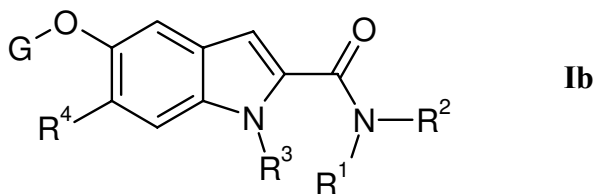
- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con un ácido fenil- o heteroaril-borónico opcionalmente sustituido de la fórmula IV



- 5 en la que R³ significa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos, en presencia de un catalizador y condiciones básicas para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R³ significa arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y, si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 10 **15.** Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 16.** Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 15 **17.** Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3.
- 18.** El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de H3.
- 20 **19.** El uso según la reivindicación 18 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.