



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 929**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830045 .8**

96 Fecha de presentación : **20.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1968967**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54

Título: **Derivados de 1,1-dioxo-tiomorfolinil-indolil-metanona para uso como moduladores de H3.**

30

Prioridad: **30.11.2005 EP 05111479**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

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;
Rodríguez Sarmiento, Rosa Maria y
Taylor, Sven

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 362 929 T3

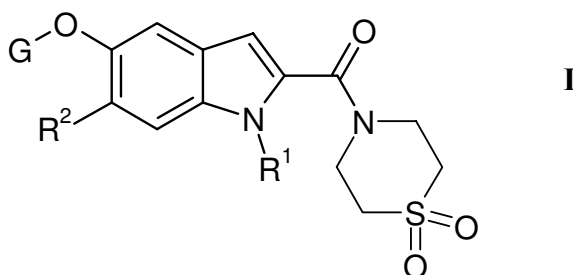
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

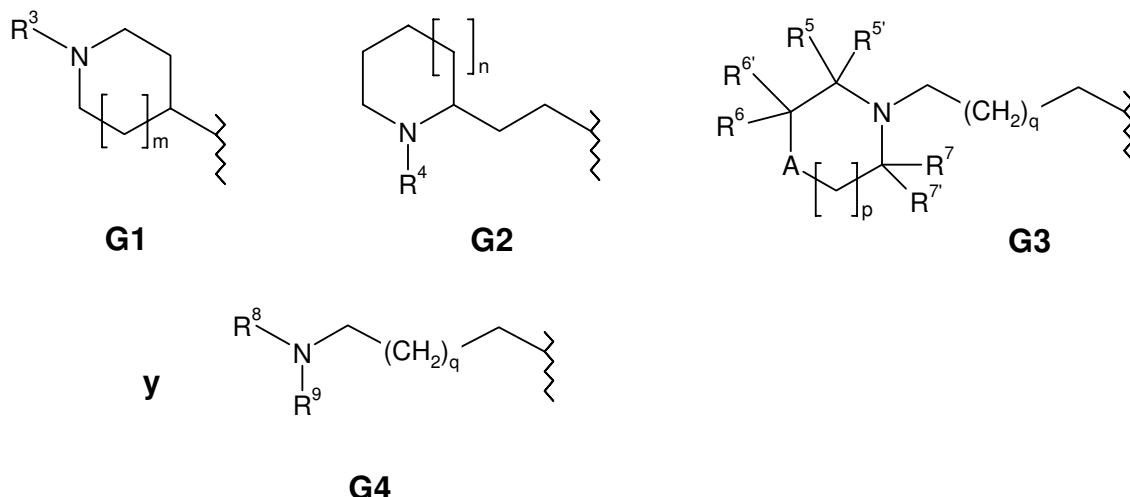
Derivados de 1,1-dioxo-tiomorfolinil-indolil-metanona para uso como moduladores de H3

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,1-dioxo-tiomorfolinil-indolil-metanona, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para tratar la obesidad y otros trastornos.

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



10 en la que
 R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcanóilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior,
 15 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, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;
 20 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, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y
 heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;
 25 R² es hidrógeno o halógeno;
 G es un resto elegido entre



30 en los que
 m es el número 0, 1 ó 2;
 R³ se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;
 n es el número 0, 1 ó 2;
 R⁴ es alquilo inferior;
 35 p es el número 0, 1 ó 2;
 q es el número 0, 1 ó 2;

A se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;
 R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁰ y R^{10'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o
 R⁶ y R¹⁰ forman, juntos, un doble enlace;
 R⁸ es alquilo inferior;
 R⁹ es alquilo C₃-C₆;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

La amplia distribución de los receptores 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.

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

Moduladores de H3 se describen en la EP-A-0 978 512 y en el documento intermedio WO2005/123716.

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 de H3.

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

- 5 El término “alquilo inferior” o “alquilo C₁-C₈”, solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de restos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.
- 10 El término “alquenilo inferior” o “alquenilo C₂-C₈”, 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.
- 15 El término “alquinilo inferior” o “alquinilo C₂-C₈”, 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.
- 20 El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₇” 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.
- 25 El término “cicloalquilalquilo inferior” o “(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un grupo cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.
- 30 El término “alcoxilalquilo inferior” o “(alcoxi C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definido 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 alcoxilalquilo inferior preferidos están el 2-metoxietilo y el 3-metoxipropilo.
- 35 El término “alquilsulfanilo” o “alquilsulfanilo C₁₋₈” significa el resto R'-S-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado definido anteriormente. Son ejemplos de restos alquilsulfanilo el metilsulfanilo y el etilsulfanilo.
- 40 El término “alquilsulfanilalquilo inferior” o “(alquil C₁₋₈)-sulfanilalquilo C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos alquilo inferior se ha reemplazado por un resto alquilsulfanilo, con preferencia metilsulfanilo. Un ejemplo de resto (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 C₁₋₈” significa restos alquilo inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo inferior está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenado preferidos se hallan el trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo preferido en especial el trifluorometilo.
- 55 El término “halogenoalcoxi inferior” o “halogenoalcoxi C₁₋₈” significa restos alcoxi inferior ya definidos anteriormente en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenado están el trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo preferido en especial el trifluorometoxi.
- 60 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxialquilo C₁₋₈” 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 definido 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 definido 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, tetrahidropiranilo y tiamorfolinilo. Un resto heterociclilo preferido es el piperidinilo.

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

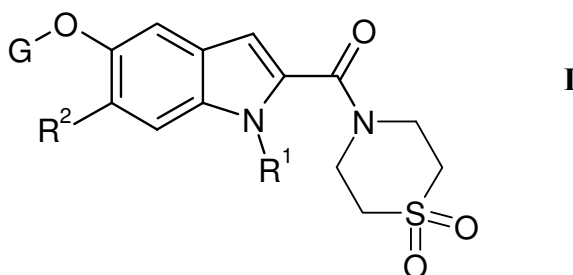
55 El término “sales farmacéuticamente aceptables” significa aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son molestas ni en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo 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 poliimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar también presente

en forma de zwitterión. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son con preferencia especial sales clorhidrato.

5 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.

10 “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”.

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



en la que

20 R^1 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcanilo inferior, alcocarbonilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo 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;

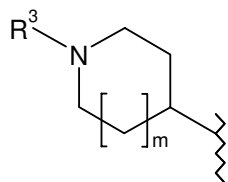
25 fenilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, halógeno, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior;

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, ciano, halogenoalquilo inferior, alcoxi inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior; y

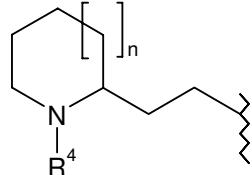
30 heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano;

R^2 es hidrógeno o halógeno;

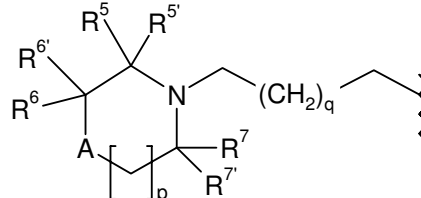
G es un resto elegido entre



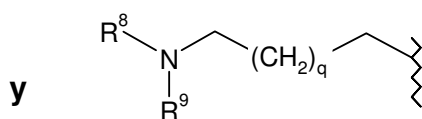
G1



G2



G3



y

G4

35 en los que

- m es el número 0, 1 ó 2;
 R^3 se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior;
 n es el número 0, 1 ó 2;
 5 R^4 es alquilo inferior;
 p es el número 0, 1 ó 2;
 q es el número 0, 1 ó 2;
 A se elige entre $CR^{10}R^{10}$, O y S;
 $R^5, R^5, R^6, R^6, R^7, R^7, R^{10}$ y R^{10} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o
 10 R^6 y R^{10} forman, juntos, un doble enlace;
 R^8 es alquilo inferior;
 R^9 es alquilo C_3-C_6 ;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Además, son preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior y fenilo 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.

20 Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y halogenoalquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^1 es hidrógeno, o aquellos compuestos, en los que R^1 es halogenoalquilo inferior. R^1 es con preferencia muy especial trifluoretilo.

25 Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R^1 es cianoalquilo inferior. Es preferido en especial el 1-cianoetilo (propionitrilo).

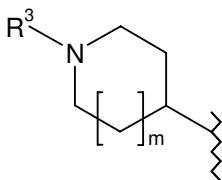
30 Son también compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención, en la que R^1 es hidroxialquilo inferior o alcoxialquilo inferior. R^1 se elige con mayor preferencia entre el grupo formado por 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo y 3-metoxipropilo.

35 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en la que R^1 es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, halogenoalcoxi inferior y ciano. Con preferencia especial, heteroarilo es piridilo o pirimidinilo.

40 R^2 es hidrógeno o halógeno. Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, cloro y bromo.

45 Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I según la invención aquellos, en los que R^2 es hidrógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que G significa



G1

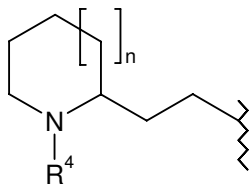
50 en la que m es el número 0, 1 ó 2 y R^3 se elige entre alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior y fenilalquilo inferior.

Dentro de este grupo son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es alquilo inferior. Con preferencia especial, R^3 es isopropilo.

55 Son preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que m es 1, significando de este modo aquellos compuestos, en los que G1 está representado por un grupo piperidinilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que m es 0, significando de este modo a los compuestos, en los que G1 está representado por un grupo pirrolidinilo.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que G significa

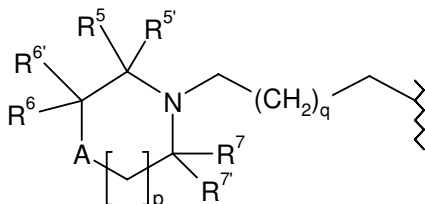


G2

5

en la que n es el número 0, 1 ó 2 y R⁴ es alquilo inferior.

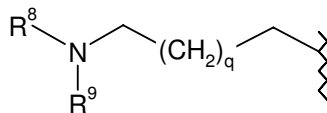
Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en la que G significa



G3

10 en la que p es el número 0, 1 ó 2, q es el número 0, 1 ó 2; A se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S; y R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁰ y R^{10'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o R⁶ y R¹⁰ forman, juntos, un doble enlace.

15 Son preferidos, además, los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en la que G significa



G4

en la que q es el número 0, 1 ó 2, R⁸ es alquilo inferior y R⁹ es alquilo inferior.

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

- 20 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,
 25 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 30 [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 35 [6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 (S)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 (R)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,

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.

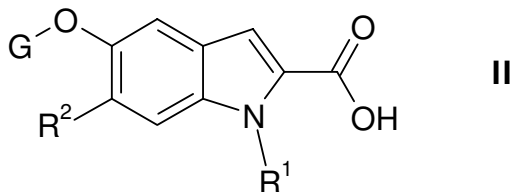
Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato.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

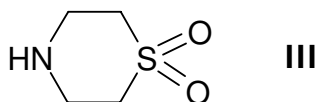
Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definidos anteriormente, dicho proceso consiste en:

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

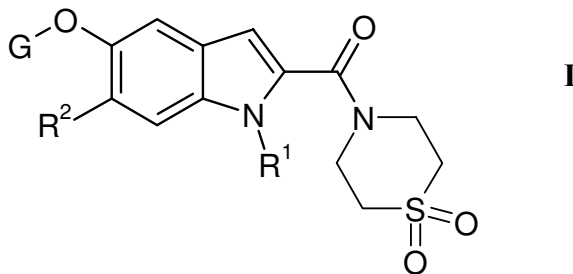


o una sal del mismo, en la que R¹ y R² tienen los significados definidos antes,

con la amina de la fórmula III



para obtener un compuesto de la fórmula I



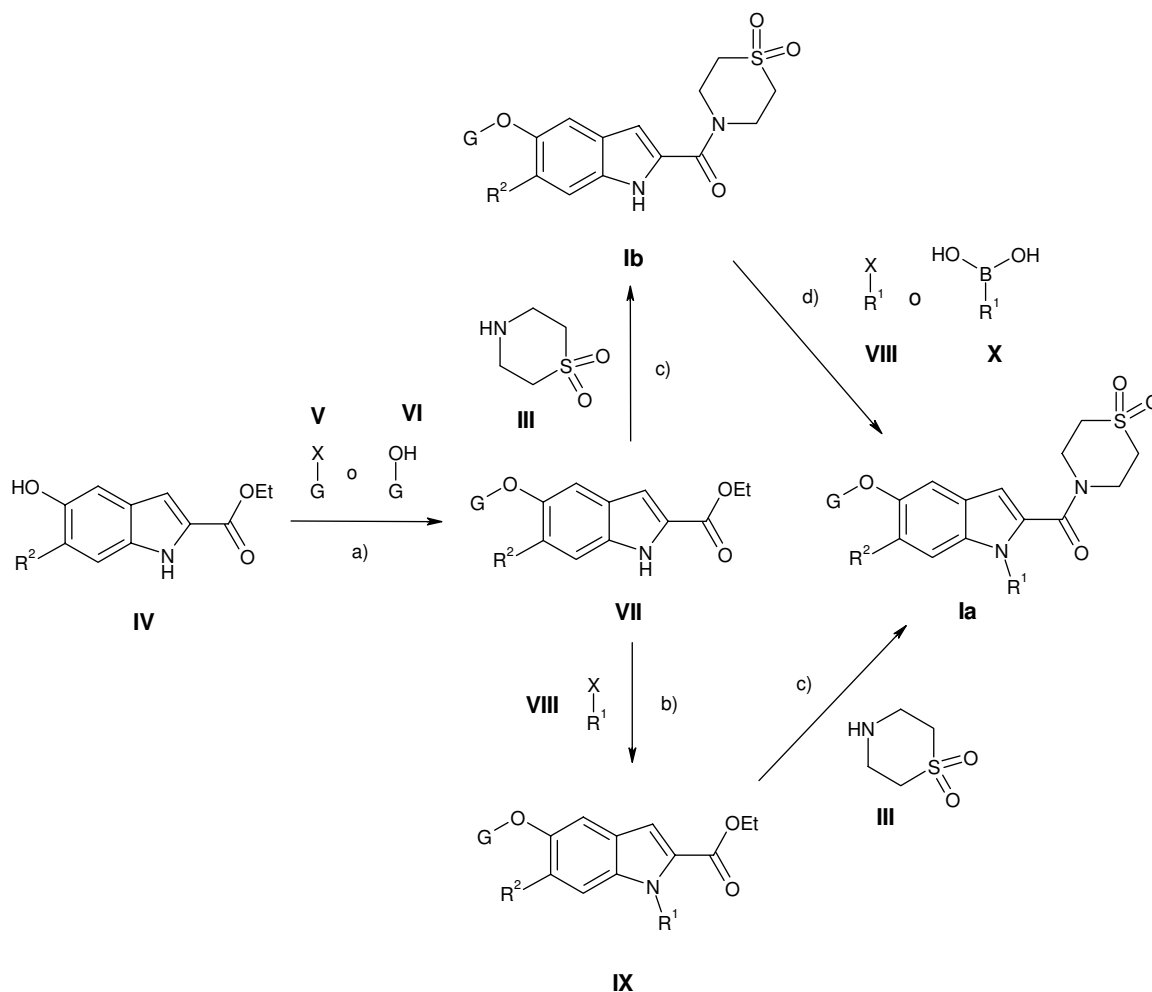
en la que R¹, R² y G tienen los significados definidos antes, y, si se desea,

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

El término "sal de un compuesto de la fórmula II" abarca todas las sales de adición con ácidos, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metanosulfonato. Son preferidas las sales clorhidrato. Además, estas sales clorhidrato pueden contener un equivalente de una sal de cloruro alcalino, por ejemplo cloruro de litio, cloruro sódico o cloruro potásico.

Con mayor detalle, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por los métodos que se describen en los ejemplos o por métodos análogos. La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede efectuarse por vías sintéticas sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se ilustran en los esquemas siguientes. Los expertos en química orgánica ya conocen las técnicas requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices empleados en la descripción que sigue de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



10

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse según el esquema 1 del modo siguiente:

a) Las síntesis de los éteres 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, 2ª edición, Richard C. Larock; editorial John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). La transformación puede realizarse aplicando 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 alcohol fenólico IV con alcoholes HO-G 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), azodicarboxilato de di-tert-butilo, tetrametil-azodicarboxamida y similares, en un disolvente empleado habitualmente en tales transformaciones, por ejemplo el tetrahydrofurano, 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

25

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 compuestos de la fórmula VII.

5 Como alternativa, los compuestos IV pueden someterse a una reacción, en la que el OH fenólico se sustituirá por GX compuesto V (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. trifluorometilmetano-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-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, N-etildiisopropilamina, 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 VII.

25 b) Los compuestos VII 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, acilante o sulfonilante (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. X significa un grupo saliente, que puede ser cualquier grupo halógeno (cloro, bromo, yodo) o pseudo-halógeno (p.ej. trifluorometilmetano-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-dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, 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, N-etildiisopropilamina, 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 IX.

45 c) Los compuestos de la fórmula IX se transforman en ácidos libres en condiciones básicas, por ejemplo utilizando como base el hidróxido de litio monohidratado. El ácido libre o una sal apropiada del mismo reacciona con el 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201) por procedimientos que los expertos en química orgánica ya conocen (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). Hemos considerado conveniente utilizar el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y la diisopropilamina en dimetilformamida, obteniéndose un compuesto de fórmula Ia.

55 d) Los indoles Ib pueden ser los productos deseados, sin embargo, pueden someterse opcionalmente a una reacción posterior de alquilación, del modo descrito en el anterior apartado b) para obtener los compuestos deseados Ia.

60 Como alternativa, un compuesto de la fórmula Ib puede alquilarse o arilarse con un ácido borónico o con un éster de ácido borónico de la fórmula X (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). R¹ puede ser cualquier resto arilo, cicloalquilo o heteroarilo.

Como alternativa, el compuesto Ib puede arilarse con el compuesto de la fórmula general R¹-X (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; Klapsars, 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 R¹ puede ser cualquier resto arilo o heteroarilo.

10 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 de H3.

15 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otros fármacos. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos puede administrarse de modo que conjuntamente proporcionen alivio efectivo. Los fármacos adicionales apropiados incluyen, pero no se limitan a: agentes anoréticos, inhibidores de lipasa, 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.

50 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 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 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.

65

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.

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 aceptables de los mismos.

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.

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).

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.

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.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de diabetes Tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) en un humano en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente en donde el inhibidor de lipasa es tetrahidrolipstatina. Un compuesto de conformidad con la fórmula I y un inhibidor de lipasa, particularmente tetrahidrolipstatina, puede administrarse semimultáneamente, por separado o con administración secuencial.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I puede administrarse en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El término "agente anti-diabético" 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.

Un compuesto de conformidad con la fórmula I y un agente anti-diabético puede administrarse mediante administración simultánea, separada o secuencial.

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 anti-diabético.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de dislipidemias en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que disminuye el nivel de lípidos. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que disminuye el nivel de lípidos puede administrarse mediante administración simultánea, separada o secuencial.

5 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.

10 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.

15 Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de hipertensión en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente que disminuye el nivel de lípidos puede administrarse mediante administración simultánea, separada o secuencial.

20 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 (inalderal), 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), nicardipina (cardina sr), 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.

45 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.

50 Como se ha descrito antes, 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).

55 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.

60 Se incubaba 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 μM y 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en ensayos de fijación en competición empleando una membrana de la línea celular humana HR3-CHO. Se incubaba una cantidad apropiada de proteína, p.ej. aproximadamente 500 cpm de fijación de RAMH en Kd, durante 1 hora a temperatura ambiente en un volumen final de 250 μl en placas de 96 hoyos en presencia de (R)α-metilhistamina-H³ (concentración final 1 nM = Kd). Se determina la fijación no específica empleando un exceso 200 veces mayor de dibromhidrato 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 300 nM y con mayor preferencia entre 0,1 nM y 100 nM. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K _i (nM)
Ejemplo 1	3
Ejemplo 4	49

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 hipercolesterolemia, 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.

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

20 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, agentes enmascarantes y antioxidantes.

25 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.

30 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.

35 **Ejemplos**
Compuesto intermedio 1
5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40 a) Paso 1: 1-isopropil-piperidin-4-ol
A una solución fría (0°C) de 1-isopropilpiperidona (suministrada 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 (p.eb. = 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%).

50 b) Paso 2: 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo
A una solución fría (0 °C) de 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (10 g, 1,0 eq.), 1-isopropilpiperidin-4-ol (compuesto intermedio 1, paso 1, 7,32 g, 1,05 eq.) y trifenilfosfina (15,30 g, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (280 ml) se le añade lentamente una solución de azodicarboxilato de di-isopropilo (11,8 g, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante una noche, después se concentra con vacío, se disuelve en éter de metilo y tert-butilo (310 ml), se lava con una solución acuosa (0,5 N) de hidróxido sódico, con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoníaco. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 7,0 g (43%) del producto deseado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 331,5 (MH⁺, 100%).

60 Ejemplo 1
(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

a) Paso 1: 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5 A una mezcla de 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (compuesto intermedio, 4 g, 1,0 eq.) en dimetilformamida (40 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión en aceite, al 60 % en peso, 533 mg, 1,1 eq.) en varias porciones. Se agita la solución a 70 °C durante 30 min. Después se añade el trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (3,37 g, 1,2 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 70 °C durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se concentra con vacío y después se purifica a través de gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol/ amoniaco. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 3,9 g (78%) del producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 413,5 (MH⁺, 100%).

10 b) Paso 2: sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-carboxílico con un equivalente de cloruro de litio

15 A una solución de 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,9 g, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (30 ml), agua (15 ml) y metanol (7 ml) se le añade hidróxido de litio monohidratado (460 mg, 1,16 eq.). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante una noche. Después de concentrar con vacío se acidifica el residuo (pH:2) con ácido clorhídrico (2N). Se seca la mezcla resultante con vacío, obteniéndose 4,4 g (99%) del producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 462,5 (M-H⁻, 100%).

20 c) Paso 3: (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona
Se agita a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla de sal clorhidrato del ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-carboxílico con un equivalente de cloruro de litio (650 mg, 1,0 eq.), tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurinio (563 mg, 1,2 eq.), 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201) y diisopropiletilamina (1,22 ml, 5 eq.) en dimetilformamida y después se reparte entre una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran, se concentran con vacío y se purifican a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 468 mg (66%) del producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 502,5 (MH⁺, 100%).

30 Ejemplo 2

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

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

35 Se calienta a 100 °C durante 2 h una mezcla de 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 1, 1,98 g, 1,0 eq.) e hidróxido de litio monohidratado (300 mg, 1,15 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml), metanol (30 ml) y agua (15 ml). Se eliminan los disolventes orgánicos y se añade HCl acuoso 1N para ajustar el pH de la solución en el intervalo de 2 a 3. A continuación se concentra la mezcla a sequedad y se utiliza la mezcla para el paso siguiente sin más purificación. EM (m/e) = 301,5 (M-H⁻, 100%).

40 b) Paso 2: (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 3, 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 (ejemplo 2, paso 1) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201).
45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 75 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 420,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 3

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

50 A una mezcla de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2, 100 mg, 1,0 eq.) y metanosulfonato de isopropilo (67 mg, 2,0 eq.) en dimetilformamida (4 ml) se le añade carbonato de cesio (156 mg, 2,0 eq.). Se agita la solución a 95 °C durante 22 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre agua y éter de metilo y tert-butilo. Se extrae la fase acuosa 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 con vacío y después se purifican a través de gel de sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 52 mg (47%) del producto deseado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 462,5 (MH⁺, 100%)

60 Ejemplo 4

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

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

65 A una mezcla fría (0°C) de 5-hidroxiindol-2-carboxilato de etilo (suministrado por Biosynth, H-6350, 20,5 g, 1,0 eq.), (R)-1-bencil-3-pirrolidinol (23 g, 1,3 eq.) y tri-n-butilfosfina (58 ml, 2,0 eq.) se le añade lentamente la 1,1'-

(azodicarbonil)dipiperidina (50,4 g, 2,0 eq.) en varias porciones. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y después se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se le añade éter de dietilo. Se filtra el precipitado, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 18 mg (49%) del producto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 365,5 (MH⁺, 100%).

b) Paso 2: 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una mezcla de 5-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (18,0 g, 1,0 eq.) y ácido acético (28 ml, 10 eq.) en etanol (500 ml) se le añade paladio al 10 % en peso sobre carbón activo (2,0 g, 0,04 eq.) y se introduce hidrógeno en el reactor (1 atm). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h, después se filtra y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo (28,4 g) en dimetilformamida (500 ml) y se le añade carbonato potásico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, después se le añade 2-yodopropano (42 g, 5,0 eq.) y se agita a 50 °C durante 4 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo en acetona, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío, después se purifica a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 9,3 g (59%) del producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 317,4 (MH⁺, 100%).

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

A una solución del 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (8,9 g, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (100 ml), agua (50 ml) y metanol (10 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (1,3 g, 1,10 eq.). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante una noche y después se concentra con vacío. Se acidifica el residuo (pH: 2) con ácido clorhídrico (2N). Se seca la mezcla resultante con vacío, obteniéndose 10,5 g (100%) del producto deseado en forma de espuma marrón. EM (m/e) = 287,0 (M-H⁻, 100%).

d) Paso 4: (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 3, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la sal clorhidrato del ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico con un equivalente de cloruro de litio (ejemplo 4, paso 3) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201). Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 67 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 406,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 5

5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo
A una mezcla de la (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2, 150 mg, 1,0 eq.), acetato de cobre (II) anhidro (131 mg, 2 eq.), piridina (120 microlitros, 4 eq.) en diclorometano (3,5 ml) se le añade el 2-cianopiridina-5-boronato de pinacolilo (247 mg, 3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 4 días y después se concentra con vacío. Después se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/ metanol 98:2 v:v. Se aísla una fracción y se seca con vacío, obteniéndose 57 mg (23%) del producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 522,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 6

[6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

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

Se enfría a -78°C una solución de 8,30 g (27,8 mmoles) del 6-bromo-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (obtenido según J. Org. Chem. 39, 3580, 1974) en 160 ml diclorometano. A esta temperatura se añaden 55,7 ml tribromuro de boro (55,7 mmoles; solución 1M en diclorometano). Se deja calentar la solución a temperatura ambiente y después de 30 min. se vierte la solución sobre una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y después con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se somete al residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 2:1 v/v de n-hexano : acetato de etilo, de este modo se obtienen 5,7 g (72%) del producto en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 282,2 (M-H⁺, 100%).

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

A una suspensión de 0,25 g (0,88 mmoles) del 6-bromo-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,15 g (1,05 mmoles) de 1-isopropil-piperidin-4-ol (producto comercial) y 0,28 g (1,07 mmoles) de tributilfosfina. Se enfría la suspensión a 0 °C, se le añaden 0,244 g (1,06 mmoles) de azodicarboxilato de di-tert-butilo y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Después de 48 horas se filtra la suspensión y se concentra el líquido filtrado. Se somete al residuo a cromatografía flash a través de gel de sílice con un gradiente de diclorometano : metanol (de 100 : 0 a 60 : 40 v/v), obteniéndose 0,20 g (55%) del producto en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 409,0 (M-H⁺, 100%).

c) Paso 3: sal clorhidrato del ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico, mezclada con cloruro de litio

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h una mezcla del 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,4 g, 1,0 eq.) e hidróxido de litio (249 mg, 1,25 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano (170 ml) y agua (85 ml), después se eliminan los componentes volátiles con vacío y se ajusta el pH a aprox. 2. Se seca la suspensión por eliminación del agua mediante destilación azeotrópica (con tolueno), obteniéndose 3,95 g del producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo que se utiliza sin más purificación. EM (m/e) = 416,5,0 (M⁺, 100%).

10 d) Paso 4: [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 3, 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, mezclada con cloruro de litio (ejemplo 6, paso 3) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201). Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 60 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 499,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 7

[6-bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

20 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 3, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y metanosulfonato de isopropilo. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 69 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 540,3 (M+H, 100%).

Ejemplo 8

25 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 15 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 580,1 (M+H, 100%).

Ejemplo 9

30 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 5, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y del ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 7 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 609,0 (M+H, 100%).

Ejemplo 10

(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona

40 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 5, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2) y del ácido (3-trifluorometil)-fenilborónico. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 77 % en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 564,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 11

45 [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 5, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2) y del ácido 2-cloropiridina-4-borónico. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 8 % en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 531,5 (M⁺, 100%).

Ejemplo 12

rac-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo

55 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2) y del 2-bromopropionitrilo. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 20 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 473,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 13

60 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona

A una mezcla de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (ejemplo 2, 1 g, 1,0 eq.), trans-1,2-diaminociclohexano (186 microlitros, 0,65 eq.), yoduro de cobre (I) (54 mg, 0,12 eq.), fosfato potásico (1,06 g, 2,1 eq.) y carbonato potásico (692 mg, 2,1 eq.) en dioxano (20 ml) se le añade la 5-bromopirimidina (417 mg, 1,1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 5 días y después se concentra con vacío. Después se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/ metanol 98:2 v.v. Se aísla una fracción y se

seca con vacío, obteniéndose 158 mg (13%) del producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 498,6 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 14

5 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y del éter de (2-bromoetil)-metilo. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 70 % en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 556,3 (M+H, 100%).

Ejemplo 15

10 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y del 1-bromo-3-metoxipropano. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 65 % en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 570,4 (M+H, 70%).

Ejemplo 16

20 [6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
a) paso 1: [6-bromo-1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y del (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 50 % en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 656,4 (M+H, 50%).

25 b) paso 2: [6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
30 Se agita a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de [6-bromo-1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (130 mg, 1,0 eq.) y ácido trifluoracético en diclorometano y se concentra con vacío. Se reparte la mezcla en bruto entre una solución acuosa de hidróxido sódico y diclorometano. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 106 mg (99%) del producto deseado en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 542,1 (M+H, 100%).

Ejemplo 17

35 [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
40 a) Paso 1: [6-bromo-1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 6, paso 4) y del (3-bromopropoxi)-tert-butildimetilsilano. Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 65 % en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 670,5 (M+H, 100%).

45 b) Paso 2: [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 16, paso 1, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de la [6-bromo-1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (ejemplo 17, paso 1). Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 99 % en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 556,5 (M+H, 70%).

Ejemplos 18 y 19

50 (S)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo y (R)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo
Se resuelve una mezcla racémica del rac-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo (ejemplo 12, 190 mg) en etanol (8 ml) por cromatografía quiral utilizando una columna DAICEL Chiralcel OD con etanol/heptano 25:75 v:v. Se aíslan 2 fracciones de rotación óptica opuesta y se secan con vacío. Fracción 1, rotación negativa a 220 nm, 60 mg de un sólido amarillo, (32%) EM (m/e) = 473,5 (MH⁺, 100%).
60 Fracción 2, rotación positiva a 220 nm, 84 mg de un sólido amarillo, (44%) EM (m/e) = 473,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo 20

[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
65 a) Paso 1: 5-benciloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 5 A una mezcla de 5-benciloxiindol-2-carboxilato de etilo (30 g, 1,0 eq.) y carbonato de cesio (58 g, 1,75 eq.) en acetonitrilo (200 ml), se le añade el metanosulfonato de isopropilo (24,8 g, 1,75 eq.). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 18 h y después se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre agua y éter de metilo y tert-butilo. Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se secan con vacío, después se purifican a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 98:2 v:v. Se purifica el material en bruto por cristalización en etanol y se seca con vacío, obteniéndose 31 g (90%) del producto deseado en forma de aceite blanco mate. EM (m/e) = 338,4 (MH⁺, 100%).
- 10 b) Paso 2: ácido 5-benciloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico
Se mantienen en ebullición a reflujo durante 2 h el 5-benciloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (47,5 g, 1,0 eq.) y el hidróxido de litio (6,56 g, 1,1 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano (360 ml), agua (180 ml) y metanol (120 ml), después se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se agita vigorosamente el residuo en ácido clorhídrico acuoso (2N, pH final = 2). Se filtra el precipitado blanco, se lava con agua, después se seca con vacío, obteniéndose 41,6 g (96%) del producto deseado en forma de aceite blanco. EM (m/e) = 308,5 (M-H, 100%).
- 15 c) Paso 3: ácido 5-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico
Se somete a presión de hidrógeno una mezcla del ácido 5-benciloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico (41,6 g, 1,0 eq.) y paladio al 10 % p/p sobre carbón activo (4,3 g, 0,03 eq.) en acetato de etilo (330 ml) y etanol (235 ml), después se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 2h30. Se filtra la suspensión negra resultante a través de un lecho de Dicalite. Se lava el lecho con una mezcla de acetato de etilo y etanol, después se concentran las aguas madres con vacío, obteniéndose 26,3 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado en forma de aceite blanco mate. EM (m/e) = 218,2 (M-H, 100%).
- 20 d) Paso 4: (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-(5-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 1, paso 3, se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir del ácido 5-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 20, paso 3) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (suministrado por Syntec, ref. M1201). Se obtiene el producto deseado en un rendimiento del 75 % en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 335,5 (M-H, 100%).
- 25 e) Paso 5: 4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-1-isopropil-1H-indol-5-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo
A una mezcla fría (0°C) de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-(5-hidroxi-1-isopropil-1H-indol-2-il)-metanona (890 mg, 1,0 eq.), 1-tert-butiloxicarbonil-4-hidroxi-piperidina (659 mg, 1,2 eq.) y trifetilfosfina (858 mg, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade por goteo una solución del azodicarboxilato de di-tert-butilo (746 mg, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 h, se concentra con vacío, después se purifica a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano / acetato de etilo. Se aísla una fracción, obteniéndose 434 mg (31,6%) del producto deseado en forma de aceite blanco. EM (m/e) = 520,7 (MH⁺, 100%).
- 30 f) Paso 6: (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona
A una mezcla fría (0°C) de 4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-1-isopropil-1H-indol-5-iloxi]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (410 mg, 1,0 eq.) en diclorometano (8 ml) se le añade por goteo ácido trifluoroacético (920 mg, 10 eq.). Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente después se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre una solución acuosa de carbonato potásico y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se secan con vacío. Después se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/amoníaco 95:5:0,25 v:v:v, obteniéndose 296 mg (86%) del producto deseado en forma de aceite blanco mate. EM (m/e) = 420,4 (MH⁺, 100%).
- 35 g) Paso 7: [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona
A una mezcla de (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (268 mg, 1,0 eq.) en ácido acético (115 mg, 3,0 eq.) se le añade una solución de ciclobutano (90 mg, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (8 ml). Se agita la mezcla a 55 °C durante 2 h, después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se le añade triacetoxiborhidruro sódico (279 mg, 2,0 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 65 °C durante una noche. Se reparte el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato sódico, se filtra y se seca con vacío; después se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/ metanol, de este modo se obtienen 97 mg (32%) del producto deseado en forma de aceite blanco mate. EM (m/e) = 474,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo A

- 60 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

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

15 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.

Ejemplo E

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

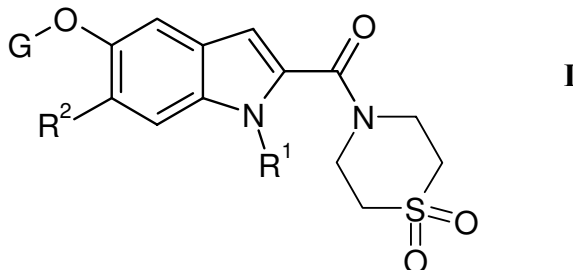
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
-----------------------------	---------

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

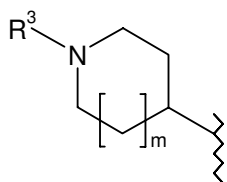
Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato de magnesio, se le añaden los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

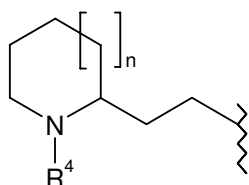
1. Compuestos de la fórmula general



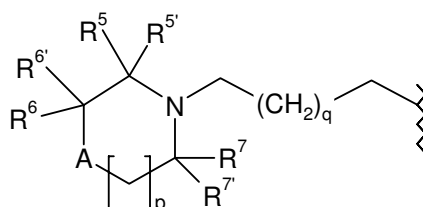
- 5 en la que
 R¹ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxialquilo C₁-C₈, halogenoalquilo C₁-C₈, cicloalquilalquilo C₁-C₈, alcanoílo C₁-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₈, cianoalquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈,
 10 fenilsulfonilo, cuyo anillo fenilo puede estar 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;
 fenilo 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;
 15 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, ciano, halogenoalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halogenoalcoxi C₁-C₈ e hidroxialquilo C₁-C₈; y
 heteroarilo sin sustituir o sustituido por 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;
 20 R² es hidrógeno o halógeno;
 G es un resto elegido entre



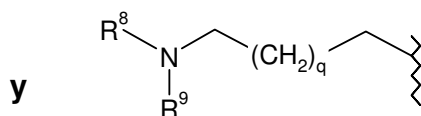
G1



G2



G3



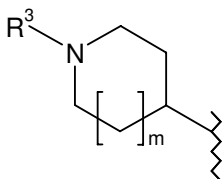
y

G4

- en los que
 m es el número 0, 1 ó 2;
 25 R³ se elige entre alquilo C₁-C₈, halogenoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, cicloalquilalquilo C₁-C₈ y fenilalquilo C₁-C₈;
 n es el número 0, 1 ó 2;
 R⁴ es alquilo C₁-C₈;
 p es el número 0, 1 ó 2;
 30 q es el número 0, 1 ó 2;
 A se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S;
 R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁰ y R^{10'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o
 R⁶ y R¹⁰ forman, juntos, un doble enlace;
 35 R⁸ es alquilo C₁-C₈;
 R⁹ es alquilo C₃-C₆;

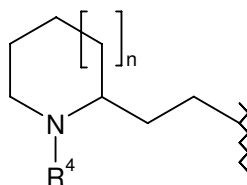
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:
 5 hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo C₁-C₈, alcoxialquilo C₁-C₈, halogenoalquilo C₁-C₈, cicloalquilalquilo C₁-C₈,
 cianoalquilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈ y fenilo 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.
3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por
 10 hidrógeno, alquilo C₁-C₈ y halogenoalquilo C₁-C₈.
4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R¹ es hidrógeno.
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R¹ es halogenoalqui-
 15 lo C₁-C₈.
6. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R¹ es cianoalquilo C₁-C₈.
7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es heteroarilo sin sustituir o sustituido por uno
 20 o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈,
 halogenoalcoxi C₁-C₈ y ciano.
8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R² es hidrógeno.
9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R² es halógeno.
10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que G significa



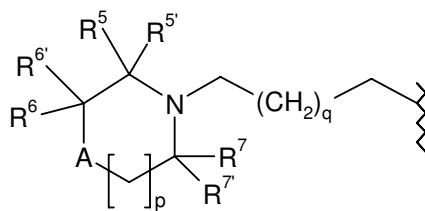
G1

- en la que m es el número 0, 1 ó 2 y R³ se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo C₁-C₈ y fenilalquilo
 30 C₁-C₈.
11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en la que m es 0 ó 1 y R³ es
 alquilo C₁-C₈.
- 35 12. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 11, en la que R³ es isopropilo.
13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que G significa



G2

- en la que n es el número 0, 1 ó 2 y R⁴ es alquilo C₁-C₈.
- 40 14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que G significa

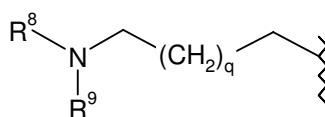


G3

en la que p es el número 0, 1 ó 2, q es el número 0, 1 ó 2; A se elige entre CR¹⁰R^{10'}, O y S; y R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R¹⁰ y R^{10'} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, halógeno y dialquilamino, o R⁶ y R¹⁰ forman, juntos, un doble enlace.

5

15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que G significa



G4

en la que q es el número 0, 1 ó 2, R⁸ es alquilo C₁-C₈ y R⁹ es alquilo C₁-C₈.

10

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

17. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
 5-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,
 [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 (S)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 (R)-2-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo,
 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

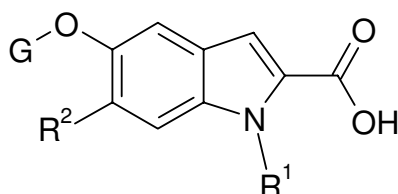
30

35

18. Un procedimiento para la obtención de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, dicho proceso consiste en:

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

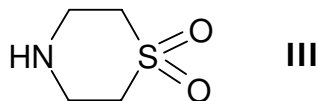
40



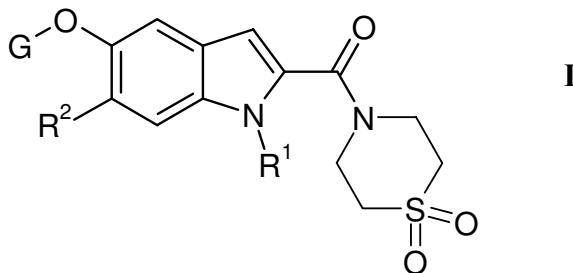
II

o una sal del mismo,

en la que R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con la amina de la fórmula III



5 para obtener un compuesto de la fórmula I



en la que R¹, R² y G tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 10
19. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 15
20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 20
21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3.
22. El uso de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de receptores de H3.
23. El uso según la reivindicación 22 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.