

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 784**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847500 .1**
96 Fecha de presentación: **29.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2102186**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **INDOLES.**

30 Prioridad:
08.12.2006 EP 06125666

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.01.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
BISSANTZ, Caterina;
GRUNDSCHOBBER, Christophe;
MASCIADRI, Raffaello;
RATNI, Hasane;
ROGERS-EVANS, Mark y
SCHNIDER, Patrick

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

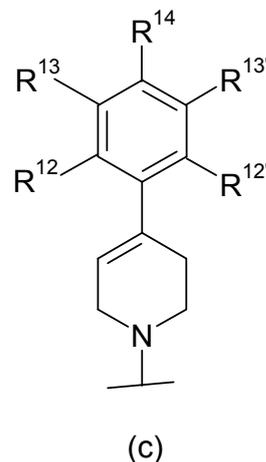
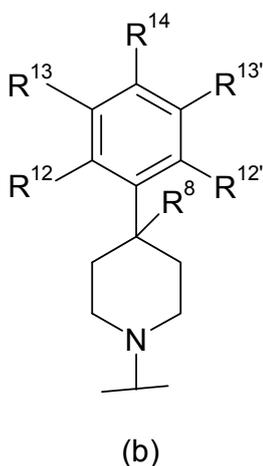
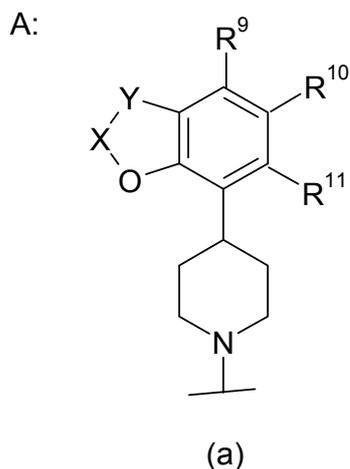
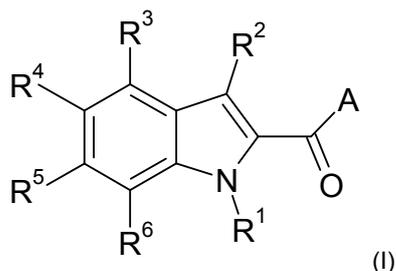
ES 2 371 784 T3

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

Indoles

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol-2-il-carbonil-piperidina que actúan como antagonistas del receptor de la V1a, 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 la prevención y/o el tratamiento de la ansiedad, de trastornos depresivos y de otras enfermedades.
- 10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



- en la que
- 15 X es C=O e Y es NR⁷, o
 X es CH₂ e Y es O, o
 X es CH₂ e Y es CH₂;
 R¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;
- 20 R² es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆,
 -(alquilenos C₁₋₆)-NR^cR^d,
 -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)R^f;
- 25 bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano, o
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano;
- 30 R³ es hidrógeno,
 halógeno, o
 alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
 35 alcoxi C₁₋₆,

- halo-alcoxi C₁₋₆, u
 -O-alqueno C₂₋₁₀;
- 5 R⁵ es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₆, o
 alcoxi C₁₋₆;
- o R⁴ y R⁵ están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;
- 10 R⁶ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alqueno C₁₋₆)-NR^gR^h,
 -(alqueno C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j,
 -O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
- 15 alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
 nitro,
 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C₁₋₆,
 halo-alcoxi C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
 -(alqueno C₁₋₆)-C(O)R^f,
- 20 fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
 -(alqueno C₁₋₃)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano;
- 25 o R⁵ y R⁶ están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁵-R⁶- es:
 -O-(CH₂)_n-C(O)-,
 -C(O)-(CH₂)_n-O-, u
 -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;
- 30 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁸ es hidrógeno,
 alcoxi C₁₋₆,
 CN,
 OH,
 COORⁿ, o
 C(O)NR^oR^p;
- 35 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆;
- 40 R¹², R^{12'}, R¹³, R^{13'}, y R¹⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halógeno, halo-alcoxi C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, o nitro;
- R^a, R^b, Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 -(alqueno C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
- 45 o
 R^a y R^b, o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 50 R^c, R^d, R^g y R^h con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 -C(O)R^e, o -S(O)₂R^e, en los que R^e se elige entre:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, o
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
- 55 alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano, o
 R^c y R^d, o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- 60 R^c y R^d, o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;
 R^f se elige entre el grupo formado por
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆, y
- 65

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano;

Rⁿ, R^o y R^p con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₆, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos que se describen en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas de reacción para los pasos individuales ya son conocidas de los expertos en química orgánica. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los que se describen a continuación, por
10 métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen actividad farmacéutica, en particular son moduladores de la actividad del receptor de la V1a. De modo más especial, los compuestos son antagonistas del receptor de la V1a.

15 La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos, producido principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se conocen tres receptores de vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, el músculo liso vascular, el pulmón, el útero y los testículos; el receptor de la V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria; el receptor de la V2 se expresa en los riñones, en los que regula la excreción de agua y media en los efectos antidiuréticos de la
20 vasopresina.

En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula con vasoconstricción, la glucogenólisis y la anti-diuresis. En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y tiene una concentración elevada en la amígdala durante el estrés (Ebner, K., C.T. Wotjak y col., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats", *Eur. J. Neurosci.* 15(2), 384-8, 2002). El receptor V1a se expresa extensamente en el cerebro y en especial en las zonas de limbo, por ejemplo la amígdala, el septo lateral y el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. En efecto, el ratón knock-out V1a muestra una reducción del comportamiento de ansiedad en la ensayo "plus-maze", en campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky, I.F., S.B. Hu y col., "Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in Anxiety-like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice", *Neuropsychopharmacology*, 2003. La regulación hacia valores bajos del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo puede producirse además una reducción del comportamiento de ansiedad (Landgraf, R., R. Gerstberger y col., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities and anxiety-related behavior in rats", *Regul. Pept.* 59(2), 229-39, 1995).
25
30
35

El receptor de la V1a media también los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro, regulando centralmente la presión sanguínea y las pulsaciones cardíacas en el núcleo del tracto solitario (Michelini, L.C. y M. Morris, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 897, 198-211, 1999). En la periferia induce la contracción de los músculos lisos vasculares y la inhibición crónica del receptor V1a mejora los parámetros hemodinámicos en ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen y col., "Chronic vasopressin V(1a) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats", *Eur. J. Pharmacol.* 449(1-2), 135-41, 2002).
40

Es, pues, un objeto de la presente invención el proporcionar compuestos que actúen como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a. Tales antagonistas son útiles como agentes terapéuticos en los estados de dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión. Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.
45
50

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C₁₋₆" denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo y similares. Un subgrupo preferido de
55 alquilo C₁₋₆ es el alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1-4 átomos de carbono.

En la presente invención, el término "alquilenno" indica un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada. En concreto, "alquilenno C₁₋₆" denota un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, n-propileno, 2-metilpropileno y similares.
60

En la presente descripción, el término "alcoxi" o "alcoxi C₁₋₆" denota un grupo R'-O-, en el que R' es alquilo C₁₋₆, ya definido antes. Los ejemplos de grupos alcoxi son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi y similares. Un subgrupo preferido de alcoxi C₁₋₆ y los grupos alcoxi todavía más preferidos son el metoxi y/o el etoxi.
65

En la presente descripción, el término “tioalquilo” y “tioalquilo C₁₋₆” indican el grupo R'-S-, en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes.

5 El término “hidroxialquilo C₁₋₆” o “alquilo C₁₋₆ sustituido por OH” significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término “ciano-alquilo C₁₋₆” o “alquilo C₁₋₆ sustituido por CN” significa un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo CN.

10 El término “halo” o “halógeno” indica flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I), prefiriéndose cloro y bromo.

15 El término “halo-alquilo C₁₋₆” denota un grupo alquilo C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los halo-alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los grupos halo-alquilo C₁₋₆ preferidos son el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

20 El término “halo-alcoxi C₁₋₆” significa un grupo alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Entre los grupos alcoxi halogenados cabe mencionar al difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

25 El término “alqueno C₂₋₁₂” solo o en combinación, indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y contiene por lo menos un doble enlace. Un subgrupo preferido de alqueno C₂₋₁₂ es el alqueno C₂₋₆. Los ejemplos de grupos alqueno preferidos son el etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo (alilo), buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-2-ilo, penten-3-ilo, penten-4-ilo, hexen-1-ilo, hexen-2-ilo, hexen-3-ilo, hexen-4-ilo y hexen-5-ilo, así como los ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

30 El término “heteroarilo de 5 ó 6 eslabones” significa un anillo aromático de 5 ó 6 átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás son átomos de carbono. El heteroarilo de 5 ó 6 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente se elige con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)-amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los sustituyentes preferidos son: halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, furanilo opcionalmente sustituido y los que aquí se ejemplifican específicamente.

45 El término “heterocicloalquilo” significa un resto saturado monovalente, que contiene un anillo de 3 a 7 átomos como eslabones de dicho anillo, con preferencia de 4 a 6 átomos, incluidos uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono. El heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, cada sustituyente es con independencia hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, amino, (alquil C₁₋₆)-amino, di(alquil C₁₋₆)-amino, aminocarbonilo o carbonilamino, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los sustituyentes preferidos son halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: tetrahidro-furanilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido y similares o los que se ejemplifican específicamente en esta descripción.

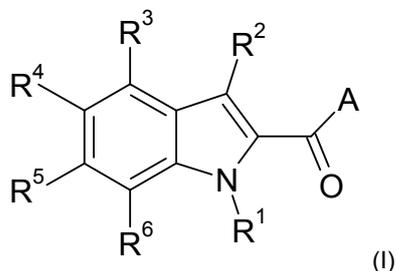
55 El término “heterociclo” de la expresión “R^a y R^b, R^c y R^d, R^g y R^h, Rⁱ y R^j junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre” significa un heterocicloalquilo o un heteroarilo en el sentido recién definido, que puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado antes. Con preferencia, el “heterociclo” puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los heterociclos preferidos son piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, piperidina y pirrolidina.

El término “uno o más” sustituyentes significa con preferencia uno, dos o tres sustituyentes por anillo.

65 El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido fórmico, el ácido

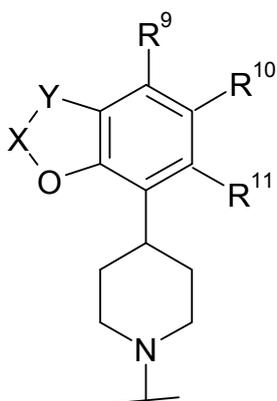
fumárico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares.

Con detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)

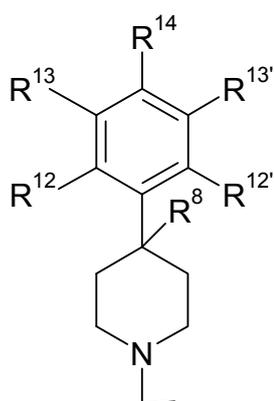


5

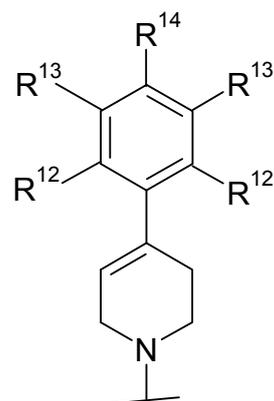
A:



(a)



(b)



(c)

en la que

X es C=O e Y es NR⁷, o

X es CH₂ e Y es O, o

10 X es CH₂ e Y es CH₂,

R¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;

15 R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

-(alquileo C₁₋₆)-NR^cR^d

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^e,

20 bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-

alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano, o

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano;

R³ es hidrógeno,

halógeno, o

25 alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

30 alcoxi C₁₋₆,

halo-alcoxi C₁₋₆, o

-O-alqueno C₂₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno,

halógeno,

35 alquilo C₁₋₆, o

alcoxi C₁₋₆;

- o R^4 y R^5 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que $-R^4-R^5-$ es $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es el número 1 ó 2;
- R^6 es hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
- 5 $-(alquileo\ C_{1-6})-NR^gR^n$,
- $-(alquileo\ C_{1-6})-C(O)-NR^iR^j$,
- $-O$ -bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
- nitro,
- 10 halógeno,
- ciano,
- alcoxi C_{1-6} ,
- halo-alcoxi C_{1-6} ,
- halo-alquilo C_{1-6} ,
- 15 $-(alquileo\ C_{1-6})-C(O)R^f$,
- fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
- $-(alquileo\ C_{1-3})-R^m$, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano;
- 20 o R^5 y R^6 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que $-R^5-R^6-$ es:
- $-O-(CH_2)_n-C(O)-$,
- $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, o
- $-O-(CH_2)_n-O-$, en los que n es el número 1 ó 2;
- 25 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^8 es hidrógeno,
- alcoxi C_{1-6} ,
- CN,
- OH,
- 30 $COOR^n$, o
- $C(O)NR^oR^p$;
- R^9 , R^{10} , y R^{11} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ;
- R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o nitro;
- 35 R^a , R^b , R^i y R^j con independencia entre sí son:
- hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} ,
- $-(alquileo\ C_{1-6})-NR^kR^l$, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
- 40 o
- R^a y R^b , o R^i y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;
- R^c , R^d , R^g y R^h con independencia entre sí son:
- hidrógeno,
- 45 alquilo C_{1-6} ,
- $-C(O)R^e$, o $-S(O)_2R^e$, en los que R^e se elige entre:
- hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} , o
- fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano, o
- 50 R^c y R^d , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, o
- R^c y R^d , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;
- 55 R^f se elige entre:
- hidrógeno,
- alquilo C_{1-6} ,
- alcoxi C_{1-6} , o
- fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano;
- 60 R^n , R^o y R^p con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-6} , así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^a y R^b , R^c y R^d , R^i y R^j , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar una piperazina, 4-(alquilo C_{1-6})-piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina, piperidina o pirrolidina.

- 5 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^a y R^b , R^c y R^d , R^i y R^j , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar una 4-metilpiperazina, o morfolina.

10 En ciertas formas de ejecución de la invención, en las que R^m es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, el heteroarilo preferido se elige entre el grupo formado por la piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, pirazol, oxazol, e isoxazol.

15 En las formas de ejecución de la invención, en las que R^m es un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones, el heterocicloalquilo preferido se elige entre el grupo formado por la pirrolidina, oxetano, tetrahidropirano, piperidina, morfolina y piperazina.

Con preferencia, los compuestos de la fórmula (I) según la invención son aquellos en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 no son todos hidrógeno al mismo tiempo.

20 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^{12} y $R^{12'}$ con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o nitro; R^{13} , $R^{13'}$, y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , o nitro.

En ciertas formas de ejecución de la invención,

25 R^1 es hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH, o
-(alquilenos C_{1-6})-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención,

30 R^2 es hidrógeno,
alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} ,
-(alquilenos C_{1-6})-NR^cR^d, en el que R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno, -C(O)R^e, o -S(O)₂R^e,
en los que R^e se elige entre:
35 hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , o
fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano, o

R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona,

-(alquilenos C_{1-6})-C(O)R^f, en el que R^f se elige entre:

40 hidrógeno,
alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , o
fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
45 bencilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} ,
nitro, o ciano, o
fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro,
o ciano.

50 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; con preferencia, R^4 es hidrógeno o halógeno, con mayor preferencia, R^4 es hidrógeno o cloro.

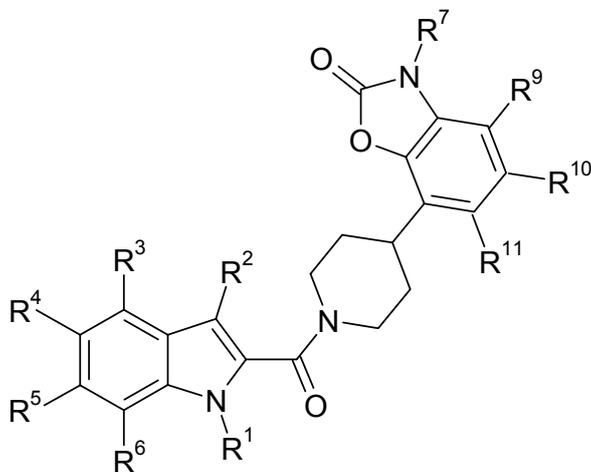
55 En ciertas formas de ejecución, R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; con preferencia, R^5 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la invención,

60 R^6 es hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
-(alquilenos C_{1-6})-NR^gR^h, en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco
o seis eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno,
oxígeno y azufre,

- (alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
- 5 -(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno,
 oxígeno y azufre,
- 10 -O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-
 alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
- 15 nitro,
 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C₁₋₆,
 halo-alcoxi C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
- 20 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,
 R^f se elige entre:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆,
 fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo
 C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi
 C₁₋₆, nitro, o ciano,
- 25 -(alquileo C₁₋₃)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6
 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por
 uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano.
- 30 R⁶ En ciertas formas de ejecución de la invención,
 es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
- 35 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco
 o seis eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno
 y oxígeno,
- 40 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que
 Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, o
- 45 -(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o
 seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por
 nitrógeno y oxígeno;
- 50 -(alquileo C₁₋₃)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6
 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por
 uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano.
- 55 R⁶ En ciertas formas de ejecución de la invención,
 es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN,
- 60 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que
 R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que
 R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis esla-
 bones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
 oxígeno;
- 65 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
 En ciertas formas de ejecución de la invención,
- A es (a);
 X es C=O e Y es NR⁷; o
 X es CH₂ e Y es O, o
 X es CH₂ e Y es CH₂,
- 60 R¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 65 R⁴ es hidrógeno,

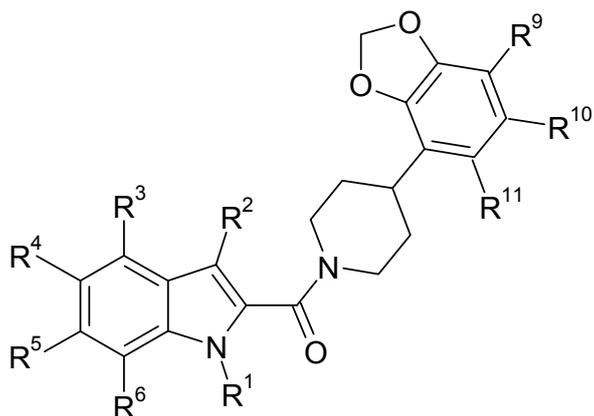
- halógeno,
alquilo C₁₋₆,
halo-alquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆, o
halo-alcoxi C₁₋₆;
5 R⁵ es hidrógeno,
halógeno,
alquilo C₁₋₆, o
alcoxi C₁₋₆;
10 o R⁴ y R⁵ están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;
R⁶ es hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
15 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que
R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que
R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
oxígeno,
20 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
hidrógeno,
alquilo C₁₋₆,
-(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o
Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
25 oxígeno;
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
R⁹, R¹⁰, y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-
alcoxi C₁₋₆.
- 30 Con preferencia, en la forma de ejecución anterior, A es (a), X es C=O e Y es NR⁷, es decir un compuesto de la fórmula (I-a'):



(I-a')

en la que de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

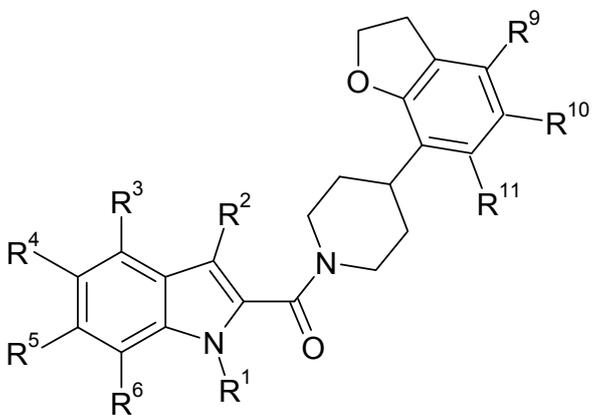
En cierta forma de ejecución, A es (a), X es CH₂ e Y es O, es decir un compuesto de la fórmula (I-a'')



(I-a'')

en la que de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

En cierta forma de ejecución, A es (a), X es CH₂ e Y es CH₂, es decir un compuesto de la fórmula (I-a''')

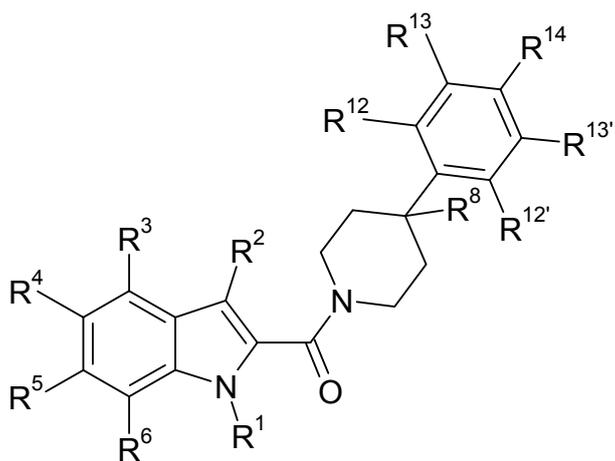


(I-a''')

5

en la que de R¹ a R¹¹ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la invención, A es (b); es decir un compuesto de la fórmula (I-b)



(I-b)

10

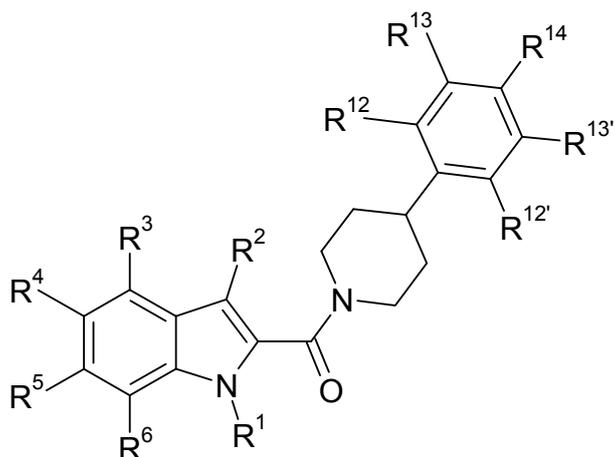
en la que de R¹ a R¹⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

Cierta forma de ejecución de la invención abarca al compuesto de la fórmula (I-b), en la que

15

R¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

- R^4 es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 halo-alquilo C_{1-6} ,
 5 alcoxi C_{1-6} , o
 halo-alcoxi C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ;
 o R^4 y R^5 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que $-R^4-R^5-$ es $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es
 el número 1 ó 2;
 10 R^6 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C_{1-6})- NR^gR^h , en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de
 15 cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por
 nitrógeno y oxígeno,
 -(alquileo C_{1-6})- $C(O)-NR^iR^j$, en el que R^i y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , o
 20 -(alquileo C_{1-6})- NR^kR^l , en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
 o R^i y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o
 seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por
 nitrógeno y oxígeno;
 R^8 es hidrógeno,
 25 alcoxi C_{1-6} ,
 CN,
 OH,
 $COOR^n$, o
 $C(O)NR^oR^p$;
 R^{12} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo
 30 C_{1-6} , o nitro;
 R^{13} , R^{13} , y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , o nitro.
 Ciertas formas de ejecución de la invención abarcan a los compuestos de la fórmula (I-b), en la que:
 R^1 es hidrógeno,
 35 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C_{1-6})- $C(O)-NR^aR^b$, en la que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^2 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno o halógeno;
 R^5 es hidrógeno;
 40 R^6 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C_{1-6})- NR^gR^h , en el que
 R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o en el que
 R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
 45 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
 oxígeno,
 R^8 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ;
 R^{12} , R^{12} , R^{13} , R^{13} , y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi
 C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o nitro.
 50
- En otra forma de ejecución de la invención, A es (c); es decir un compuesto de la fórmula (I-c)



(I-c)

en la que de R¹ a R¹⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

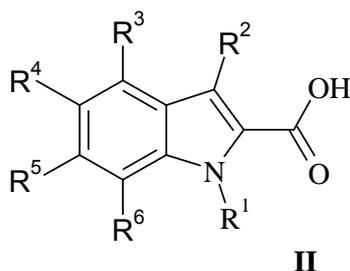
Cierta forma de ejecución de la invención abarca al compuesto de la fórmula (I-c), en la que

- 5 R¹ es hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o
-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;
- 10 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es hidrógeno,
halógeno,
alquilo C₁₋₆,
halo-alquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆, o
15 halo-alcoxi C₁₋₆;
- R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆;
o R⁴ y R⁵ están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es
el número 1 ó 2;
- 20 R⁶ es hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
-(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que
R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que
R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
25 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
oxígeno,
-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que
Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
hidrógeno,
alquilo C₁₋₆,
30 -alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo
C₁₋₆,
o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o
seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por
nitrógeno y oxígeno;
- 35 R⁸ es hidrógeno,
alcoxi C₁₋₆,
CN,
OH,
COORⁿ, o
40 C(O)NR^oR^p;
- R¹², R^{12'}, R¹³, R^{13'}, y R¹⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halógeno, halo-alcoxi
C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o nitro.

Los compuestos preferidos de la invención son:

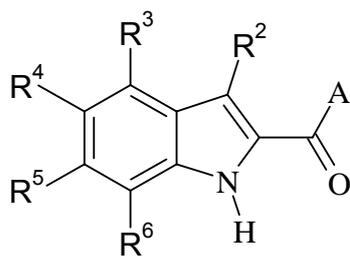
- 45 {5-cloro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
7-[1-(5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona,
(5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metoxi-4-fenil-piperidin-1-il)-metanona,
(5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona,

- (5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona,
 2-{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dimetil-acetamida,
 {5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo,
 {2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
 5 {5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
 {5-cloro-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
 (5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona, o
 (3,7-dimetil-1H-indol-2-il)-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona.
- 10 La invención abarca también los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.
- 15 La invención abarca también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), dicha composición farmacéutica es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos. La composición farmacéutica puede contener también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 La invención contempla además el uso de compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para la fabricación de un medicamento que es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.
- 25 En cierta forma de ejecución, el compuesto de la invención puede obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



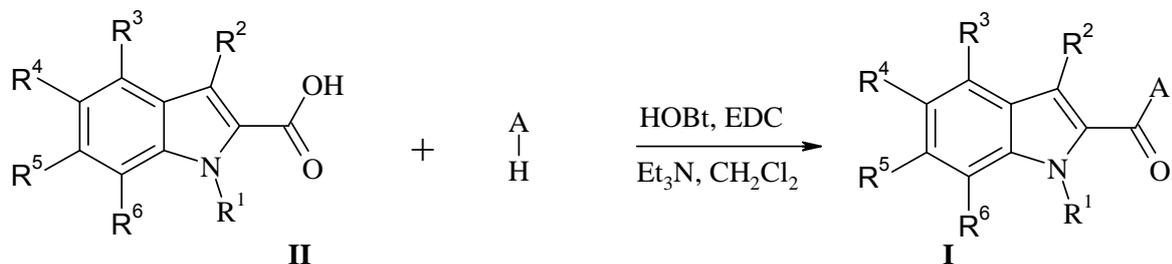
con una amina de la fórmula A-H, en la que A y de R¹ a R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

- 30 En otra forma de ejecución, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta del paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-1):

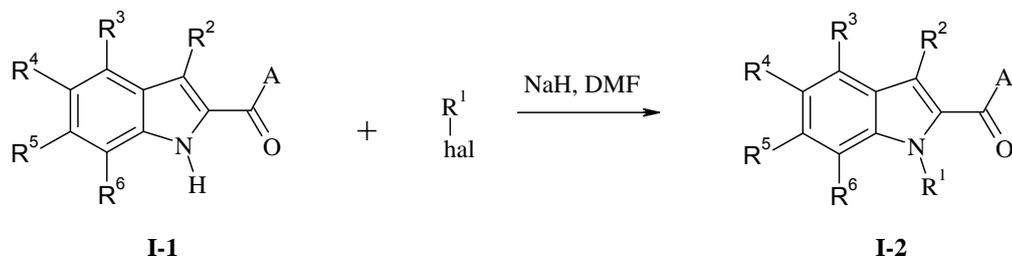


con un electrófilo de la fórmula R¹-hal, obteniéndose un compuesto de la fórmula general (I) ya definida antes.

- 35 La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) se describe con mayor detalle a continuación y en los ejemplos.

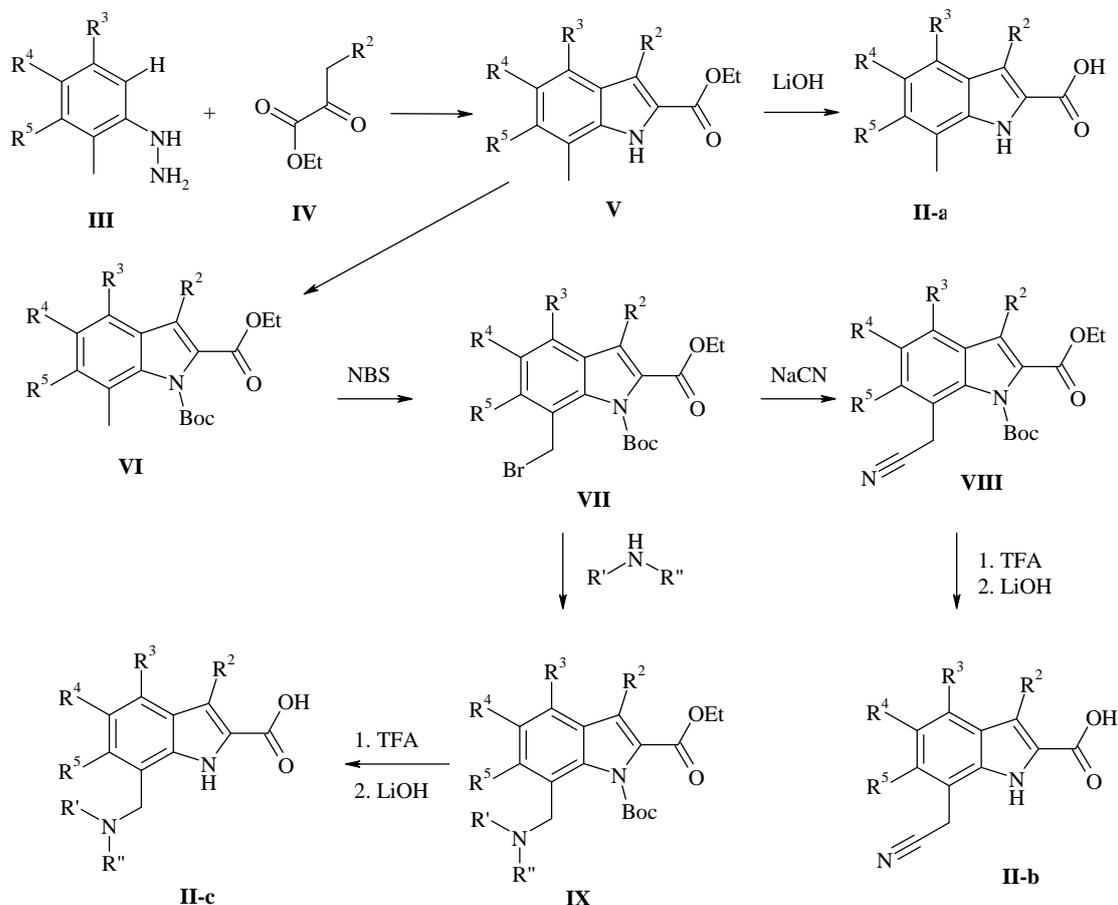
Esquema general A

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por adición de amida entre un ácido indol 2-carboxílico (II) y un compuesto de la fórmula (A-H), en la que A tiene el significado definido anteriormente. Para efectuar la adición de amida pueden utilizarse los reactivos habituales y aplicarse métodos ya conocidos de la técnica. Los ácidos indol-2-carboxílicos (II) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente aplicando los procedimientos que se describen a continuación. Los compuestos de la fórmula (A-H) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica partiendo de materiales que son productos comerciales. El esquema general A se ilustra a continuación con el procedimiento general I.

Esquema general B

Los compuestos de la fórmula (I-2) (compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es diferente de H), pueden obtenerse por alquilación del derivado de indol de la fórmula (I-1), con un electrófilo de la fórmula R¹-hal (producto comercial, en el que hal es halógeno, con preferencia Cl o Br) aplicando procedimientos estándar. Los derivados (I-1) se obtienen aplicando la adición de amida del modo descrito en el esquema general A.

Esquema general C: preparación de los ácidos II



- 5 Los ácidos indol-2-carboxílicos sustituidos pueden obtenerse con arreglo al esquema general C. Los indoles V se obtienen por una síntesis de indol de Fischer a partir de una aril-hidrazina III y un α -cetoéster IV. Por saponificación se obtiene el ácido de la fórmula II-a. Como alternativa, por protección con Boc del nitrógeno del indol nitrógeno se obtiene el compuesto VI. Por bromación selectiva del grupo metilo de la posición 7 del indol con NBS se obtiene el compuesto VII. Con la posterior sustitución nucleófila del compuesto intermedio 7-bromometil-indol VII con NaCN o una amina secundaria se obtienen los compuestos intermedios VIII y IX, respectivamente.
- 10 Después de la desprotección del N y la saponificación del resto éster se obtienen los correspondientes ácidos carboxílicos II-b y II-c.

Abreviaturas que se emplean:

- 15 NBS = N-bromosuccinimida
Boc = tert-butoxicarbonilo.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre la V1a, que se detecta del modo descrito a continuación.

20 Actividad sobre la V1a
Material & método

- 25 Se clona el receptor V1a humano mediante RT-PCR a partir de RNA total de hígado humano. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

- 30 Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2

minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 rpm durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM MgCl₂) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en DMSO del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 rpm durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prussoff.

Ejemplo	pki (hV1a)	Ejemplo	pki (hV1a)
1	7,89	8	7,065
2	8,185	9	7,71
5	7,39	10	7,34
6	7,3	11	7,265
7	7,855	12	7,015

Los compuestos de la fórmula (I) y de (Ia) a (Ic) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula (I) y de (Ia) a (Ic) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula (I) por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

mg/tableta

	sustancia activa	5
	lactosa	45
5	almidón de maíz	15
	celulosa microcristalina	34
	estearato magnésico	1
	peso de la tableta	100

10 Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

		<u>mg/cápsula</u>
	sustancia activa	10
15	lactosa	155
	almidón de maíz	30
	talco	5
	peso envasado en la cápsula	200

20 En primer lugar se mezclan en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade talco y se mezcla a fondo. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

25	Se fabrican supositorios de la composición siguiente:	<u>mg/sup.</u>
	sustancia activa	15
	masa de supositorio	1285
	total	1300

30 En un reactor de vidrio o de acero se funde la masa de supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta que se haya dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado y se deja enfriar; después se extraen los supositorios de los moldes y se envasan en papel encerado o en láminas de aluminio.

35 A continuación se ejemplifican las síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

EJEMPLOS

40 Procedimiento general I - formación de amidas

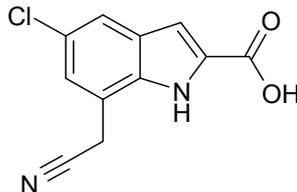
A una solución agitada 0,1 M de un derivado de ácido indol-2-carboxílico del tipo (II) en CH₂Cl₂ se le añaden el EDC (1,3 eq.), HOBt (1,3 eq.), Et₃N (1,3 eq.) y el derivado de amina (A-H, ya definido antes, 1 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, después se vierte sobre agua y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash o por HPLC preparativa se obtiene un compuesto de la fórmula (I).

Procedimiento general II - alquilación:

50 A una solución agitada 0,1 M de un derivado de la fórmula general (I-1) en DMF se le añade el NaH (al 60% en aceite, 2,1 eq.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. y se le añade el reactivo electrófilo R¹-hal (1,1 eq.). Se agita la mezcla a 60°C durante 14 horas más, después se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtienen los correspondientes derivados de la fórmula general (I-2).

Obtención de los ácidos II

55 ácido 1: ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico



a) 2-[(4-cloro-2-metil-fenil)-hidrazono]-propionato de etilo

5 A una solución agitada de 0,55 g (2,85 mmoles) de la (4-cloro-2-metil-fenil)-hidrazina en ácido acético (5 ml) se le añaden 0,34 g (2,91 mmoles) de piruvato de etilo. Se agita la mezcla a 35°C durante 2 horas, se vierte sobre una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 0,702 g (97%) del 2-[(4-cloro-2-metil-fenil)-hidrazono]-propionato de etilo en forma de sólido ligeramente anaranjado.

b) 5-cloro-7-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

10 En un tubo sellado, a una solución de 0,70 g (2,75 mmoles) del 2-[(4-cloro-2-metil-fenil)-hidrazono]-propionato de etilo se le añaden tolueno (10 ml) y Amberlyst 15 (1,60 g). Se calienta la mezcla reaccionante a 120 °C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hexano 1/6), obteniéndose 0,22 g (34%) del 5-cloro-7-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%) = 238,1 (M+H⁺).

c) 5-cloro-7-metil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo

15 A una solución de 0,22 g (0,9 mmoles) del 5-cloro-7-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añaden 0,21 g de dicarbonato de di-tert-butilo, 0,13 ml de Et₃N y 23 mg de DMAP. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas, se vierte sobre una solución acuosa 1M de HCl y se extrae con CH₂Cl₂. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hexano 1/9), obteniéndose 0,30 g (97%) del 5-cloro-7-metil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en forma de sólido ligeramente amarillo.

d) 7-bromometil-5-cloro-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo

20 A una solución de 0,30 g (0,9 mmoles) del 5-cloro-7-metil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en CCl₄ (10 ml) se le añaden 0,16 g de la N-bromosuccinimida (NBS) y 11 mg de peróxido de benzoílo. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una hora y se enfría a t.amb. Se separa la succinimida por filtración y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,35 g (95%) del 7-bromometil-5-cloro-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en forma de sólido ligeramente marrón. Este producto se emplea directamente para el paso siguiente (es inestable).

e) 5-cloro-7-cianometil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo

30 A una solución de 1,00 g (2,4 mmoles) de 7-bromometil-5-cloro-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en DMSO (10 ml) se le añaden a t.amb. 0,12 g de cianuro sódico. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una hora, se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae el producto con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/hexano 9/1) se obtienen 0,31 g (36%) del 5-cloro-7-cianometil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en forma de aceite ligeramente amarillo.

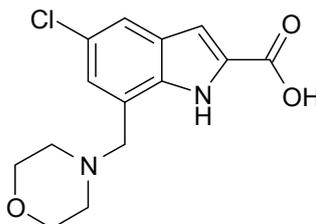
f) 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

40 A una solución de 0,30 g (0,8 mmoles) del 5-cloro-7-cianometil-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en CH₂Cl₂ (8 ml) se le añaden a t.amb. 2 ml de TFA. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una hora y se concentra con vacío. Se recoge el material en bruto en EtOAc y se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO₃. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Por HPLC preparativa (CH₃CN al 30% en H₂O) se obtienen 81 mg (35%) del 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco.

g) ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico

45 A una solución de 81 mg (0,3 mmoles) del 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en THF/EtOH/H₂O (5 ml) se le añaden a t.amb. 39 mg de LiOH·H₂O. Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante tres horas y después se acidifica con una solución acuosa 1M de HCl. Se extrae el producto con EtOAc y se concentra con vacío, obteniéndose 71 mg (98%) del ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%) = 232,9 (M-H⁺).

ácido 2: ácido 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



a) 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

55 A una solución de 0,11 g (0,26 mmoles) de 7-bromometil-5-cloro-indol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-etilo en THF (1 ml) se le añaden a t.amb. 40 µl de morfolina. Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante una hora y se concentra con vacío. Se disuelve el material en bruto en CH₂Cl₂ (1 ml), se le añaden a t.amb. 0,2 ml de TFA y se

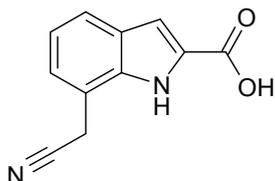
continúa la agitación durante una noche. Por HPLC preparativa (CH₃CN al 30% en H₂O) se obtienen 53 mg (62%) del 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro.

b) ácido 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

- 5 A una solución de 53 mg (0,16 mmoles) de 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en THF/EtOH/H₂O (2,5 ml) se le añaden a t.amb. 21 mg de LiOH.H₂O. Se agita la mezcla reaccionante a 45 °C durante una hora y se acidifica con una solución acuosa 1M de HCl. Se extrae el producto con EtOAc y se concentra con vacío, obteniéndose 12 mg (25%) del ácido 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%) = 293,1 (M-H⁺).

10

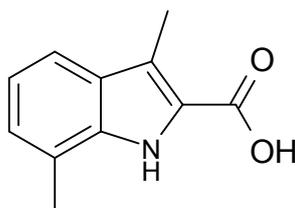
ácido 3: ácido 7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico



A una solución de 100 mg (0,46 mmoles) de 7-cianometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (la obtención del cual se describe en Chem. Pharm. Bull. **44**, 55, 1996) en THF/EtOH/H₂O (5 ml) se le añaden a t.amb. 50 mg de LiOH.H₂O. Se agita la mezcla reaccionante a 45 °C durante una hora y se acidifica con una solución acuosa 1M de HCl. Se extrae el producto con EtOAc y se concentra con vacío, obteniéndose 80 mg (85%) del ácido 7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM-ES m/e (%) = 199,6(M-H⁺).

15

ácido 4: ácido 3,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico



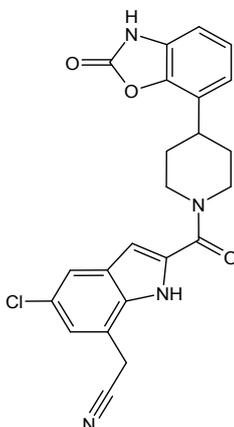
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado por saponificación del 3,7-dimetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (obtenido por la síntesis de indoles de Fischer descrita en Tetrahedron Lett. **44**, 5665, 2003) aplicando el procedimiento descrito antes para la síntesis del ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico (ácido 1, paso g)).

25 Ejemplos

Ejemplo 1

{5-cloro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo



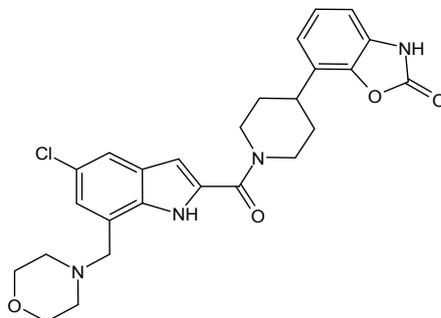
30

Formación de amida según el procedimiento general I:

- amina: 7-piperidin-4-il-3H-benzooxazol-2-ona (descrita en WO01/85725),
 - ácido: ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico.
- EM-ES m/e (%) = 435,1 (M+H⁺).

Ejemplo 2

7-[1-(5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona

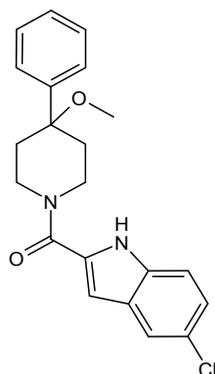


Formación de amida según el procedimiento general I:

- 5
- amina: 7-piperidin-4-il-3H-benzooxazol-2-ona (descrita en WO01/85725),
 - ácido: ácido 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico.
- EM-ES m/e (%) = 495,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3

10 (5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metoxi-4-fenil-piperidin-1-il)-metanona

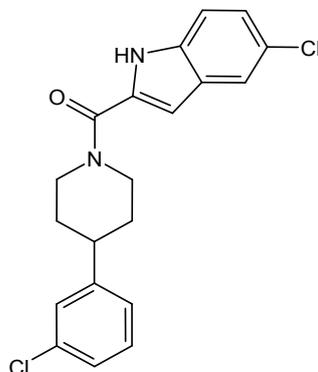


Formación de amida según el procedimiento general I:

- 15
- amina: 4-metoxi-4-fenil-piperidina (descrita en WO 2004/035549),
 - ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.
- EM-ES m/e (%) = 369,4 (M+H⁺).

Ejemplo 4

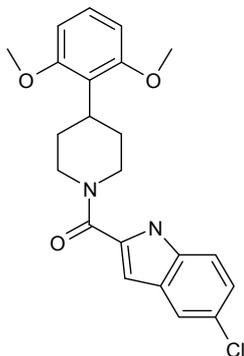
(5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona



- 20
- Formación de amida según el procedimiento general I:
- amina: 4-(3-cloro-fenil)-piperidina,
 - ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.
- EM-ES m/e (%) = 373,3 (M+H⁺).

Ejemplo 5

(5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona

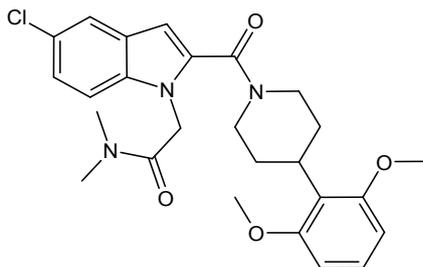


Formación de amida según el procedimiento general I:

- 5
- amina: 4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina (descrita en WO 2000/014067),
 - ácido: ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico.
- EM-ES m/e (%) = 399,2 (M+H⁺).

Ejemplo 6

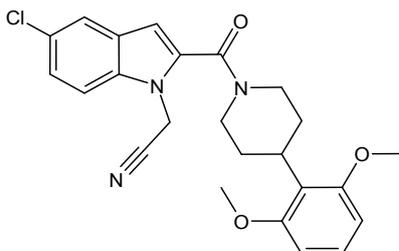
10 2-{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida



15 A una solución agitada de 40 mg (0,10 mmoles) de (5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona en DMF (3 ml) se le añaden a t.amb. 5 mg (0,11 mmoles) de NaH (al 55% en aceite). Después de 20 minutos se añaden 12 mg (0,10 mmoles) de 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida y se continúa la agitación durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y la purificación por HPLC preparativa (CH₃CN al 30% en H₂O) permite obtener 35 mg (72%) de 2-{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida en forma de sólido blanco.

EM-ES m/e (%) = 484,3 (M+H⁺).20 Ejemplo 7

{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il]-acetonitrilo



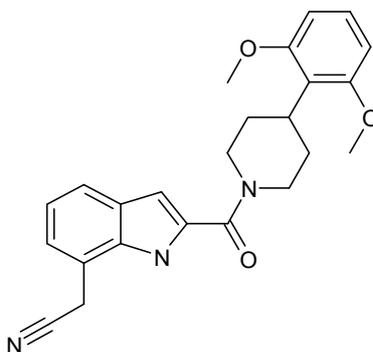
A una solución agitada de 40 mg (0,10 mmoles) de (5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona en DMF (3 ml) se le añaden a t.amb. 5 mg (0,11 mmoles) de NaH (al 55 % en aceite). Pasados 20

minutos se le añaden 8 mg (0,10 mmoles) de cloro-acetonitrilo y se continúa la agitación durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y la purificación por HPLC preparativa (CH₃CN al 30% en H₂O) permite obtener 9 mg (18%) del {5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo en forma de sólido blanco.

5 EM-ES m/e (%) = 438,1 (M+H⁺).

Ejemplo 8

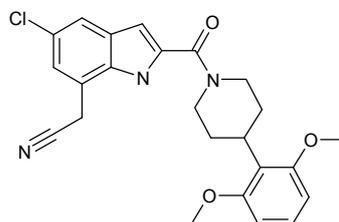
{2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo



10 Formación de amida según el procedimiento general I:
 - amina: 4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina (descrita en WO2000/014067),
 - ácido: ácido 7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico.
 EM-ES m/e (%) = 404,4 (M+H⁺).

15 Ejemplo 9

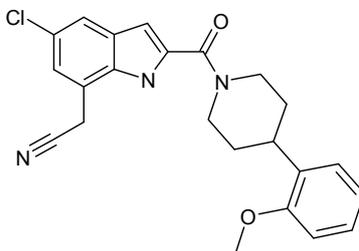
{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo



20 Formación de amida según el procedimiento general I:
 - amina: 4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina (descrita en WO2000/014067),
 - ácido: ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico.
 EM-ES m/e (%) = 438,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10

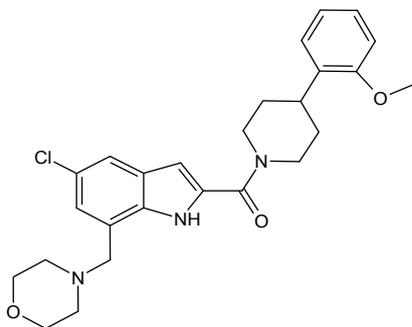
{5-cloro-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo



25 Formación de amida según el procedimiento general I:
 - amina: 4-(2-metoxi-fenil)-piperidina,
 - ácido: ácido 5-cloro-7-cianometil-1H-indol-2-carboxílico.
 EM-ES m/e (%) = 408,3 (M+H⁺).

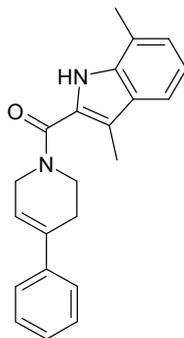
30 Ejemplo 11

(5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona



- 5 Formación de amida según el procedimiento general I:
 - amina: 4-(2-metoxi-fenil)-piperidina,
 - ácido: ácido 5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico.
 (EM-ES m/e (%) = 468,4 (M+H⁺).

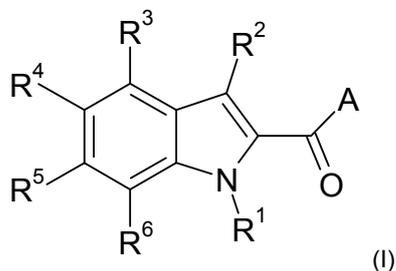
- 10 Ejemplo 12
 (3,7-dimetil-1H-indol-2-il)-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona



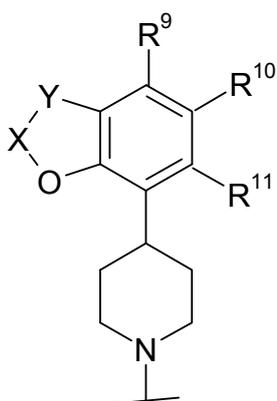
- 15 Formación de amida según el procedimiento general I:
 - amina: 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 - ácido: ácido 3,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico.
 EM-ES m/e (%) = 331,4 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

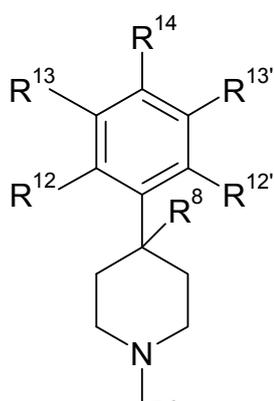
1. El compuesto de la fórmula (I)



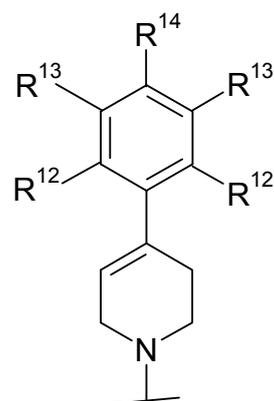
A:



(a)



(b)



(c)

5

en la que

X es C=O e Y es NR⁷, o

X es CH₂ e Y es O, o

X es CH₂ e Y es CH₂;

10 R¹ es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b;

R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

15 -(alquileo C₁₋₆)-NR^cR^d,

-(alquileo C₁₋₆)-C(O)R^f,

bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-

alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano, o

20 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-

alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano;

R³ es hidrógeno,

halógeno, o

alquilo C₁₋₆;

25 R⁴ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆,

halo-alquilo C₁₋₆,

alcoxi C₁₋₆,

30 halo-alcoxi C₁₋₆, o

-O-alqueno C₂₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₆, o

35 alcoxi C₁₋₆;

- o R^4 y R^5 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que $-R^4-R^5-$ es $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es el número 1 ó 2;
- R^6 es hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
- 5 $-(alquileo\ C_{1-6})-NR^gR^n$,
 $-(alquileo\ C_{1-6})-C(O)-NR^iR^j$,
-O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-
alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
- 10 nitro,
halógeno,
ciano,
alcoxi C_{1-6} ,
halo-alcoxi C_{1-6} ,
halo-alquilo C_{1-6} ,
- 15 $-(alquileo\ C_{1-6})-C(O)R^f$,
fenilo, o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
 $-(alquileo\ C_{1-3})-R^m$, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6
eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por
20 uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano;
- o R^5 y R^6 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que $-R^5-R^6-$ es:
 $-O-(CH_2)_n-C(O)-$,
 $-C(O)-(CH_2)_n-O-$, o
 $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es el número 1 ó 2;
- 25 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^8 es hidrógeno,
alcoxi C_{1-6} ,
CN,
OH,
- 30 $COOR^n$, o
 $C(O)NR^oR^p$;
- R^9 , R^{10} y R^{11} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-
alcoxi C_{1-6} ;
- 35 R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi
 C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o nitro;
- R^a , R^b , R^i y R^j con independencia entre sí son:
hidrógeno,
alquilo C_{1-6} ,
 $-(alquileo\ C_{1-6})-NR^kR^l$, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
- 40 o
 R^a y R^b , o R^i y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabo-
nes que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 45 R^c , R^d , R^g y R^h con independencia entre sí son:
hidrógeno,
alquilo C_{1-6} ,
 $-C(O)R^e$, o $-S(O)_2R^e$, en los que R^e se elige entre:
hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , o
fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-
50 alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano, o
- R^c y R^d , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis esla-
bones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 55 R^c y R^d , o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona;
 R^f se elige entre el grupo formado por
hidrógeno,
alquilo C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} , y
fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi
60 C_{1-6} , nitro, o ciano;
- R^n , R^o y R^p con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
así como sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, con la condición de que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 no sean
65 todos hidrógeno.

3. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^{12} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o nitro;
- 5 R^{13} , R^{13} , y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , o nitro.
4. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R^1 es hidrógeno,
- 10 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
5. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que R^2 es hidrógeno,
- 15 alquilo C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-6} ,
 -(alquileo C_{1-6})-NR^cR^d, en el que R^c y R^d con independencia entre sí son hidrógeno, -C(O)R^e, o -S(O)₂R^e,
 en los que R^e se elige entre:
- 20 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , o
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano, o
 R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman una isoindol-1,3-diona,
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)R^f, en el que R^f se elige entre:
- 25 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-6} , o
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
 bencilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} ,
 30 nitro, o ciano, o
 fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro,
 o ciano.
6. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que R^2 es hidrógeno o
 35 alquilo C_{1-6} .
7. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que R^3 es hidrógeno.
8. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que
 40 R^6 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C_{1-6})-NR^gR^h, en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco
 45 o seis eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno,
 oxígeno y azufre,
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
- 50 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 -(alquileo C_{1-6})-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
 o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno,
 oxígeno y azufre,
 -O-bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-
 55 alcoxi C_{1-6} , nitro, o ciano,
 nitro,
 halógeno,
 ciano,
 alcoxi C_{1-6} ,
 halo-alcoxi C_{1-6} ,
 60 halo-alquilo C_{1-6} ,
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)R^f,
 R^f se elige entre:
- 65 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-6} ,

- fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano,
- 5 -(alquileo C₁₋₃)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano.
9. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que
- 10 R⁶ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
 o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco
 15 y oxígeno,
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 -(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 20 o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno,
 -(alquileo C₁₋₃)-R^m, en el que R^m es fenilo, un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, un heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o un cicloalquilo de 3 a 6 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por
 25 uno o más halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, o ciano.
10. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que
 A es (a);
 X es C=O e Y es NR⁷;
- 30 R¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;
 R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- 35 R⁴ es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 halo-alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆, o
 40 R⁵ es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C₁₋₆, o
 alcoxi C₁₋₆;
- 45 o R⁴ y R⁵ están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número 1 ó 2;
- R⁶ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C₁₋₆)-NR^gR^h, en el que
 50 R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o en el que R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno,
 -(alquileo C₁₋₆)-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 55 alquilo C₁₋₆,
 -(alquileo C₁₋₆)-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno;
- 60 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R⁹, R¹⁰, y R¹¹ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆.
11. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que
- 65 A es (b);

- R^1 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 5 R^2 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^4 es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 halo-alquilo C_{1-6} ,
 10 alcoxi C_{1-6} , o
 halo-alcoxi C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ;
 o R^4 y R^5 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es
 el número 1 ó 2;
 15 R^6 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C_{1-6})-NR^gR^h, en el que
 20 R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o en el que
 R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis esla-
 bones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno,
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 25 -(alquileo C_{1-6})-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o
 Rⁱ y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis
 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y
 oxígeno;
 30 R^8 es hidrógeno,
 alcoxi C_{1-6} ,
 CN,
 OH,
 COORⁿ, o
 C(O)NR^oR^p;
 35 R^{12} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo
 C_{1-6} , o nitro;
 R^{13} , R^{13} , y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , o nitro.
12. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en la que
 40 A es (c);
 R^1 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH, o
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NR^aR^b, en el que R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 45 R^2 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ;
 R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^4 es hidrógeno,
 halógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 halo-alquilo C_{1-6} ,
 50 alcoxi C_{1-6} , o
 halo-alcoxi C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ;
 o R^4 y R^5 están unidos con el resto benzo para formar un anillo, en el que -R⁴-R⁵- es -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es
 el número 1 ó 2;
 55 R^6 es hidrógeno,
 R^6 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 -(alquileo C_{1-6})-NR^gR^h, en el que
 60 R^g y R^h con independencia entre sí se eligen entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o en el que
 R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis esla-
 bones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno,
 -(alquileo C_{1-6})-C(O)-NRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 65 -(alquileo C_{1-6})-NR^kR^l, en el que R^k y R^l con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o

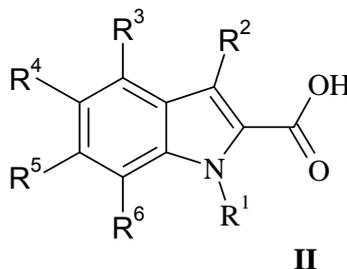
R^i y R^j junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de cinco o seis eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre el grupo formado por nitrógeno y oxígeno;

- 5 R^8 es hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , CN, OH, $COOR^n$, o $C(O)NR^oR^p$;
- 10 R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, y R^{14} con independencia entre sí son hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halógeno, halo-alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o nitro.

13. El compuesto de la fórmula (I), que se elige entre:

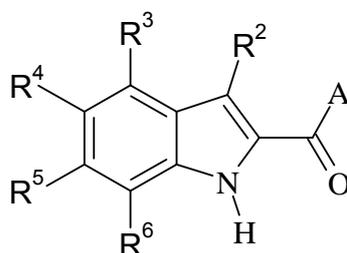
- 15 {5-cloro-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-7-il)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
7-[1-(5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona,
(5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metoxi-4-fenil-piperidin-1-il)-metanona,
(5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(3-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona,
(5-cloro-1H-indol-2-il)-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona,
20 2-{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dimetil-acetamida,
{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo,
{2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
{5-cloro-2-[4-(2,6-dimetoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
{5-cloro-2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidina-1-carbonil]-1H-indol-7-il}-acetonitrilo,
25 (5-cloro-7-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-[4-(2-metoxi-fenil)-piperidin-1-il]-metanona y
(3,7-dimetil-1H-indol-2-il)-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-metanona.

14. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



- 30 con una amina de la fórmula A-H, en la que A y de R^1 a R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

15. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-1):



- 35 con un electrófilo de la fórmula R^1 -hal, obteniéndose un compuesto de la fórmula general (I), como se ha definido en la reivindicación 1, con la condición de que R^1 no sea hidrógeno.

- 40 16. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13.

5 18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 17, que es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.

19. Uso de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de un medicamento.

10 20. Uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es útil contra la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad y depresión.