

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 520**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857799 .6**
96 Fecha de presentación: **19.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125785**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE INDOL-3-IL-CARBONIL-PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ANSIEDAD Y TRASTORNOS DEPRESIVOS POR ANTAGONISMO DEL RECEPTOR DE LA V1A.**

30 Prioridad:
28.12.2006 EP 06127307

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2012

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/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 375 520 T3

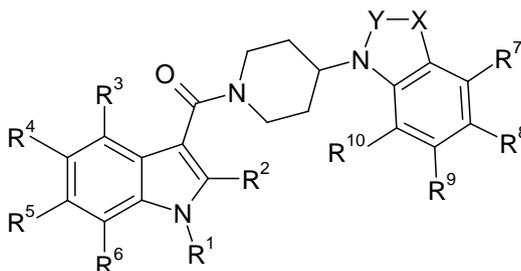
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol-3-il-carbonil-piperidina para el tratamiento de ansiedad y trastornos depresivos por antagonismo del receptor de la V1A

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol-3-il-carbonil-piperidina-benzopirrolona, -benzoxazolona y -benzotriazol 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, trastornos depresivos y otras enfermedades.

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



en la que

X es CH₂ e Y es C=O, o

X es O e Y es C=O, o

X-Y es N=N;

Rⁱ es H,

alquilo C₁₋₁₂, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

alqueno C₂₋₁₂,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

en el que R^a es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c son con independencia entre sí:

hidrógeno,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o

-C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

-(alqueno C₂₋₆)-NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia son: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-S(O)₂-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxi o

ciano;

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂-NH(alquilo C₁₋₆);

A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxi, ciano, -(alqueno C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alqueno C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆,

-(alqueno C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR^{'''},

-S(O)₂NR^{'''}, -(CH₂)_x-NR^{'''}, -(CH₂)_x-NR^{'''}C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^{'''}S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},

en los que x es un número de 0 a 4,
 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o
 R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que
 contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R''' es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆,
 5 R² es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 -C(O)Rⁿ, en el que Rⁿ es:
 alquilo C₁₋₆,
 10 heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres alquilo C₁₋₆,
 -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,
 NR^jR^k, en el que R^j y R^k con independencia son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 15 -(alquilenos C₂₋₆)-NR^lR^m; en el que R^l y R^m con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
 C₁₋₆ o -C(O)O-alquilo C₁₋₆; o
 R¹ junto con R² forma un resto heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones fusionado sobre un núcleo indol, que lleva uno
 o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, S y O, y que están opcionalmente sustituidos por uno o
 más A;
 20 R³, R⁴, R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-
 alcoxi C₁₋₆;
 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o
 haloalcoxi C₁₋₆;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 25 con la condición de que se excluyan aquellos compuestos en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son todos hidrógeno
 simultáneamente.

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
 30 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
 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
 35 receptor de la V1a. De modo más especial, los compuestos son antagonistas del receptor de la V1a.

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
 40 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
 vasopresina.

En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula con vasoconstricción, la glucogenólisis y la anti-
 45 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
 50 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
 55 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).
 El receptor de la V1a media también los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro, regulando cen-
 tralmente 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,
 60 198-211, 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).

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, ansiedad y trastornos depresivos.

5 Las indicaciones preferidas en lo que respecta a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos.

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 alquilo C₁₋₆ es el alquilo C₁₋₄, es decir, los que tienen 1-4 átomos de carbono.

10

En la presente invención, el término "alquilenos" indica un resto hidrocarburo saturado divalente, de cadena lineal o ramificada. En concreto, "alquilenos 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.

15

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.

20

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. El término "-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆" indica los restos -S-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en los que alquilo C₁₋₆ tiene el significado definido anteriormente.

25

El término "alquilo C₁₋₆ sustituido por OH" es sinónimo de "hidroxialquilo C₁₋₆" y de "hidroxil-alquilo C₁₋₆" y 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.

30

El término "alquilo C₁₋₆ sustituido por CN" o "ciano-alquilo C₁₋₆" y 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.

El término "halógeno" o "halo" indica flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

35

El término "halo-alquilo C₁₋₆" que es sinónimo de "alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno" 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.

40

El término "halo-alcoxi C₁₋₆" que es sinónimo de "alcoxi C₁₋₆ sustituido por halógeno" 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 preferidos cabe mencionar al difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi.

45

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.

50

El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" significa un anillo aromático monovalente, de 5 ó 6 átomos en el anillo, los eslabones que forman el anillo contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás eslabones son átomos de carbono; son preferidos para ello uno, dos o tres heteroátomos y son más preferidos todavía uno o dos heteroátomos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Los heteroarilos de 5 ó 6 eslabones están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Estos sustituyentes opcionales incluyen al halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxilo, ciano, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-OR''',

55

60

-C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{''}, -C(O)R^{''}, -C(O)NR'R^{''}, -S(O)₂NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{''}, en los que x es un número de 0 a 4, R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R^{''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆. Los sustituyentes preferidos son halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -NR'C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂ o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), o aquellos sustituyentes que se indican específicamente en esta solicitud.

El término "heterocicloalquilo" significa un anillo saturado monovalente, que consta de un anillo formado por 3-7 átomos, con preferencia 4-6 átomos como eslabones del anillo, que incluyen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás son átomos de carbono, son preferidos uno, dos o tres heteroátomos y son especialmente preferidos uno o dos heteroátomos. Se da por supuesto que el número de heteroátomos depende del tipo de anillo, es decir, un heterocicloalquilo de 3-4 eslabones contiene con preferencia un heteroátomo; un heterocicloalquilo de 5-7 eslabones contiene con preferencia uno, dos o tres heteroátomos y con preferencia especial uno o dos heteroátomos. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: oxirano, tiirano, aziridino, oxetano, azetidino, tetrahydro-furano, tetrahydro-tiofeno (sinónimo de tetrahydro-tienilo), pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazidino, morfolino o tetrahydropirano, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica. Los heterocicloalquilos de 3 a 7 eslabones están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Estos sustituyentes opcionales incluyen al halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxilo, ciano, -(alquileo C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquileo C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(alquileo C₁₋₆)-OR^{''},

-C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{''}, -C(O)R^{''}, -C(O)NR'R^{''}, -S(O)₂NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{''}, en los que x es un número de 0 a 4, R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R^{''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -NR'C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, o -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), o aquellos sustituyentes que se indican específicamente en esta solicitud.

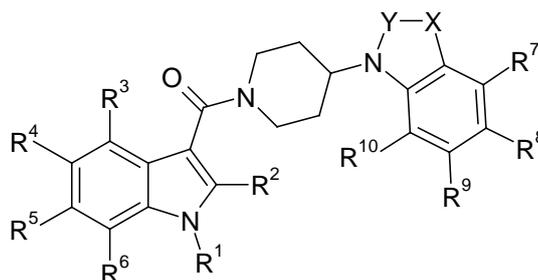
El término "uno o más sustituyentes" indica que, en principio, cualquier posición del resto arilo (en particular del fenilo), heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo puede llevar un sustituyente de este tipo. El resto pentafluorfenilo puede mencionarse como ejemplo preferido. Sin embargo, en los anillos aromáticos de 5-6 eslabones son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. En los anillos saturados de 5-6 eslabones son preferidos uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. En los anillos de 3-4 eslabones son preferidos uno o dos sustituyentes.

El término "heterociclo" de la definición "R' y R''", 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 nitrógeno, oxígeno y azufre" significa un heterocicloalquilo o un heterocicloalquilo parcialmente insaturado (sinónimo de heterocicloalqueno), que puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro y ciano. Los heterociclos preferidos son la piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, piperidina y pirrolidina.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" o "sal 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.

La invención abarca además a los isómeros ópticos individuales de los compuestos presentes así como las mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X es CH₂, e Y es C=O, o

X es O, e Y es C=O, o

5 X-Y es N=N;

R¹ es H,

alquilo C₁₋₁₂, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

alqueno C₂₋₁₂,

10 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

en el que R^a es:

15 fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son:

hidrógeno,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆,

20 -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o

-C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

25 en el que R^d es:

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

30 -(alqueno C₂₋₆)NR^gR^h; en el que R^g y R^h con

independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo

de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

35 -S(O)₂-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxi o ciano;

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);

40 A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆,

-S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxi, ciano, -(alqueno C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alqueno C₁₋₆)-O-haloalquilo

C₁₋₆, -(alqueno C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR^{'''},

-S(O)₂NR^{'''}, -(CH₂)_x-NR^{'''}, -(CH₂)_x-NR^{'''}C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^{'''}S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-

cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},

en los que x es un número de 0 a 4,

45 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y

R^{'''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno,

haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆,

50 R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)Rⁿ, en el que Rⁿ es:

alquilo C₁₋₆,

heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres alquilo C₁₋₆,

55 -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

NR^jR^k , en el que R^j y R^k con independencia entre sí son:

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

-(alquileo C_{2-6})- NR^lR^m ; en el que R^l y R^m con independencia entre sí son hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} ; o

R^1 junto con R^2 forman un resto heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones fusionado sobre el núcleo de indol, que lleva uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, S y O, y que está opcionalmente sustituido por uno o más A;

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ 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} ;

$\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que se excluyan los compuestos, en los que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ y R^6 son todos simultáneamente hidrógeno.

A continuación se describen ciertas formas de ejecución de la invención, recordando que la combinación de estas formas de ejecución entre sí está también contemplada dentro de la presente invención.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es hidrógeno. Sin embargo, no todos los restos de R^1 a R^6 deberán ser hidrógeno simultáneamente.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es alquilo C_{1-12} , opcionalmente sustituido por CN u OH; o R^1 es alquilo C_{2-12} , opcionalmente sustituido por CN u OH. Con preferencia, R^1 es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH; o R^1 es alquilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es haloalquilo C_{1-6} o alqueno C_{2-12} . En el caso de que R^1 sea alqueno, entonces es preferido el alqueno C_{2-6} .

En ciertas formas de ejecución de la invención,

R^1 es $-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m\text{-R}^a$,

en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

en el que R^a es:

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno, alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -

alquilo C_{1-6} , nitro, hidroxilo, ciano, $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})\text{-O}$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})\text{-O}$ -haloalquilo

C_{1-6} , $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-6})\text{-OR}'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'''$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}''\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_x\text{-NR}''\text{R}''$, $-(\text{CH}_2)_x\text{-NR}''\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_x\text{-NR}''\text{S}(\text{O})_2$ -

alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_x\text{-R}'''$, en los que x es un número de 0 a 4, R^i y R^{ii}

con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} , o R^i y R^{ii} junto con el átomo de nitrógeno al

que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R''' es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,

opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi

C_{1-6} ,

$-\text{NR}^b\text{R}^c$, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son:

hidrógeno,

hidroxilo,

alquilo C_{1-6} ,

$-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-6} , o

$-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} .

En $-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m\text{-R}^a$, con preferencia, todos los restos R^i y R^{ii} son hidrógeno, o un R^i es metilo y el otro R^i y R^{ii} son hidrógeno. Son preferidos los eslabones $-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m$ siguientes: $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ - o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -.

La variable m de $-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m\text{-R}^a$ es el número 0, 1, 2, 3 ó 4. En el caso de que R^a sea $-\text{NR}^b\text{R}^c$, entonces m es con preferencia 1, 2, 3 ó 4.

Si R^a de $-(\text{CR}^i\text{R}^{ii})_m\text{-R}^a$ es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tifenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. En el caso de que m sea 0, entonces es preferido el piridinilo, en el caso de que m sea 1, 2, 3 ó 4, entonces son preferidos

el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o tiazolilo. Estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos del modo que se ha descrito antes.

Si R^a de $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$ es un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones tiene el significado definido antes, a saber: oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo (sinónimo de tetrahidro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazidinilo, isoxazidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo. Si R^a es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces son preferidos el oxiranilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo. Estos restos están opcionalmente sustituidos del modo que se ha descrito antes.

Si R''' es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Son preferidos el piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o tiazolilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención,

R^1 es $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,

en el que R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C_{1-6} ,

$-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , o

$-(alquileo\ C_{2-6})NR^gR^h$; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , nitro,

hidroxi, ciano, $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OR'''$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$,

$-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_x-R'''$,

en los que x es un número de 0 a 4,

R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} , o

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y

R''' es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

En $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, todos los restos R^{iii} y R^{iv} son con preferencia hidrógeno, o un R^{iii} es metilo y el otro R^{iii} y R^{iv} son hidrógeno. Son preferidos los eslabones $-(CR^iR^{ii})_n$ siguientes: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$.

La variable n de $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Si R^d de $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces el heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido antes, a saber: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Si R^d es heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces es preferido el piridinilo opcionalmente sustituido. Estos restos están opcionalmente sustituidos del modo definido anteriormente.

Si R^d de $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ es un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces este heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones tiene el significado definido anteriormente, a saber: oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo (sinónimo de tetrahidro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazidinilo, isoxazidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo, o tetrahidropiranilo. Si R^d es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces son preferidos el piperidinilo, piperazidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituidos. Estos restos están opcionalmente sustituidos del modo descrito antes.

Si R''' es un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, entonces este heteroarilo de 5 ó 6 eslabones tiene el significado definido antes, a saber: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo (sinónimo de furilo), tiofenilo (sinónimo de tienilo), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo. Son preferidos el piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo o tiazolilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es $-S(O)_2$ -fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro, hidroxilo o ciano. Los sustituyentes preferidos son el halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , OCF_3 y ciano.

5 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^1 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6})₂ o $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6}).

Se da por supuesto que todos los anteriores restos R^1 están comprendidos dentro de la presente invención en todas sus combinaciones posibles. A continuación se dan algunos ejemplos.

10 En ciertas formas de ejecución de la invención,
A es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OR''''$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_x-R''''$,
15 en los que x es un número de 0 a 4,
 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} , o
 R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y
20 R'''' es fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I) de la invención,
25 A es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , ciano, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , bencilo, o fenilo,
en los que R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I) de la invención,
30 R^1 es H,
alquilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
haloalquilo C_{1-6} ,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
en los que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;
35 en los que m es un número de 0 a 4;
en los que R^a es
fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 $-NR^bR^c$, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,
40 o $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,
en el que R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;
en el que n es un número de 0 a 4;
en el que R^d es
45 alcoxi C_{1-6} ,
 $-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son:
hidrógeno,
alquilo C_{1-6} , o
 $-(alquileo\ C_{2-6})NR^gR^h$; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno, al-
50 quilo C_{1-6} , o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,
fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-6})₂,
55 $-S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-6});
A es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -alquilo C_{1-6} , nitro, hidroxilo, ciano, $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -haloalquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OR''''$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)OR''''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_x-R''''$,
60 en los que x es un número de 0 a 4,
 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} ,
o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y

R^{'''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I) de la invención,
R¹ es H,

alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 1 a 4;

en el que R^a es

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

o -C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

-(alquileo C₂₋₆)NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);

A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-

alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, -(alquileo C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquileo C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo

C₁₋₆, -C(O)NR^rR^{''}, -S(O)₂NR^rR^{''}, -(CH₂)_x-NR^rR^{''}, -(CH₂)_x-NR^rC(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^rS(O)₂-alquilo

C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},

en los que x es un número de 0 a 4,

R^r y R^{''} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆,

o R^r y R^{''} junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y

R^{'''} es fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋

6.

A se elige con preferencia entre:

halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋

6, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂OCH₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR^rR^{''}, -S(O)₂NR^rR^{''}, -NR^rC(O)-alquilo C₁₋₆,

-NR^rS(O)₂-alquilo C₁₋₆, bencilo, o fenilo, en los que R^r y R^{''} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I) de la invención, R¹ junto con R² forman un resto heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones fusionado sobre el núcleo del indol, que lleva uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, S y O, y está opcionalmente sustituido por uno o más A. En tal caso, A tiene el significado definido antes. Los sustituyentes opcionales se elige con preferencia entre alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆. Con preferencia hay un sustituyente opcional.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I) de la invención,

R¹ es H,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ son H, y m es 1 ó 2;

en el que R^a es

fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más A, con preferencia por halógeno,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

o -C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} son H, n es 1 y R^d es -NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o

R¹ junto con R² forman un resto heterocicloalquilo de 6 eslabones, fusionado sobre el núcleo del indol, que lleva dos heteroátomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆,

5 A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tialquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂OCH₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆, bencilo, o fenilo, en los que R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆.

10 Si Rⁿ en -C(O)Rⁿ de R² es un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces el heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones tiene el significado definido antes, a saber: oxiranilo, tiiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, tetrahydro-furanilo, tetrahydro-tiofenilo (sinónimo de tetrahydro-tienilo), pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazidinilo, isoxazidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo o tetrahidropirranilo. Si Rⁿ es heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, entonces son preferidos el piperidinilo, piperazidinilo o morfolinilo, 15 opcionalmente sustituidos por un metilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² de los compuestos de la fórmula (I) es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

20 En ciertas formas de ejecución de la invención, R¹ junto con R² de la fórmula (I) forman un resto heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones fusionado con el núcleo del indol, que lleva uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, S y O, y está opcionalmente sustituido por uno o más A. Los sustituyentes opcionales son con preferencia alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. Con preferencia, R¹ junto con R² de la fórmula (I) forman un resto heterocicloalquilo de 6 eslabones fusionado sobre el núcleo del indol, que lleva dos heteroátomos de nitrógeno 25 en el anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R³, R⁴, R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.

30 En ciertas formas de ejecución de la invención, R³ y R⁶ de la fórmula (I) son hidrógeno.

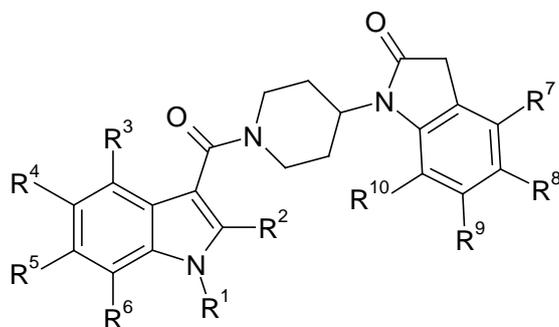
En ciertas formas de ejecución de la invención, R⁴ de la fórmula (I) es hidrógeno, Cl, F o metilo.

35 En ciertas formas de ejecución de la invención, R⁵ de la fórmula (I) es hidrógeno, halógeno, CF₃, metoxi o -OCF₃. Si R⁵ es hidrógeno, R¹ tiene con preferencia el significado definido anteriormente, pero con exclusión del hidrógeno. en otras formas de ejecución, R⁵ es halógeno, CF₃, metoxi o -OCF₃. En otras formas de ejecución, R⁵ es Cl, F o metoxi; en otras formas de ejecución, R⁵ es Cl.

40 En ciertas formas de ejecución de la invención, R³ y R⁶ son hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, F, Cl o metilo, y R⁵ es halógeno, CF₃, metoxi o OCF₃.

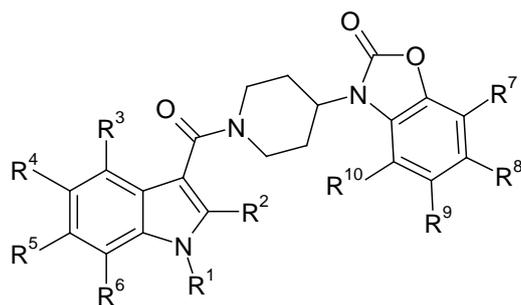
45 En ciertas formas de ejecución de la invención, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆. Con preferencia, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ son en cada caso hidrógeno.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (I-a):



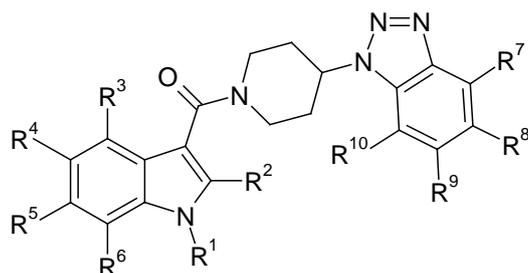
(I-a).

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (I-b):



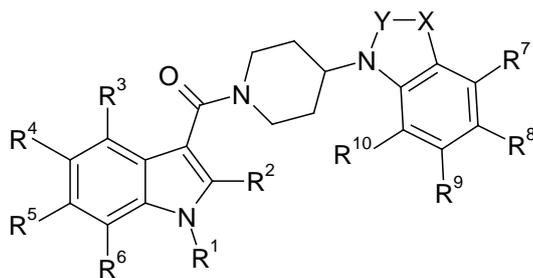
(I-b).

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (I-c):



(I-c).

Una forma de ejecución de la invención abarca a los compuestos de la fórmula (I)



5

en la que

X es CH₂, e Y es C=O, o

X es O, e Y es C=O, o

X-Y es N=N;

10 Rⁱ es H,

alquilo C₁₋₁₂, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₁₂,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

15

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

en el que R^a es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

20

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c son con independencia entre sí:

hidrógeno,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o

-C(O)-alquilo C₁₋₆,

25

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C₁₋₆,

30

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

-(alquilenilo C₂₋₆)-NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia son: hidrógeno, alquilo

- C_{1-6} , o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,
 fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7
 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 5 $-S(O)_2$ -fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro, hidroxilo
 ciano;
 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-S(O)_2-N$ (alquilo C_{1-6})₂,
 $-S(O)_2-NH$ (alquilo C_{1-6});
 10 A es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -
 alquilo C_{1-6} , nitro, hidroxilo, ciano, $-(alquileneno\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquileneno\ C_{1-6})-O$ -haloalquilo
 C_{1-6} , $-(alquileneno\ C_{1-6})-OR^m$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)OR^m$, $-C(O)R^m$, $-C(O)NR'R''$,
 $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo
 C_{3-6} , $-(CH_2)_x-R^m$,
 15 en los que x es un número de 0 a 4,
 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} , o
 R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que
 contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R^m es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones,
 opcionalmente sustituidos por uno, dos o halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ,
 20 R^2 es hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 $-C(O)R^n$, en el que R^n es:
 alquilo C_{1-6} ,
 heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres alquilo C_{1-6} ,
 25 $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 NR^jR^k , en el que R^j y R^k con independencia son:
 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} ,
 $-(alquileneno\ C_{2-6})-NR^lR^m$; en el que R^l y R^m con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ; o
 30 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 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^7 , R^8 , R^9 , R^{10} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o
 haloalcoxi C_{1-6} ;
 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 con la condición de que se excluyan aquellos compuestos en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son todos hidrógeno
 simultáneamente.
- La invención abarca además una forma de ejecución de la fórmula (I), en la que
 40 X es CH_2 , e Y es $C=O$, o
 X es O, e Y es $C=O$, o
 X-Y es $N=N$;
 R^1 es H,
 45 alquilo C_{2-6} , opcionalmente sustituido por CN u OH,
 haloalquilo C_{1-6} ,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;
 en el que m es un número de 0 a 4;
 en el que R^a es
 50 fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7
 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 $-NR^bR^c$, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,
 o $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,
 55 en el que R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;
 en el que n es un número de 0 a 4;
 en el que R^d es
 alcoxi C_{1-6} ,
 $-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son
 60 hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , o
 $-(alquileneno\ C_{2-6})NR^gR^h$; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-S(O)₂-fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);

A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxilo, ciano, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆,

-(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'',

-(CH₂)_x-NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

en los que x es un número de 0 a 4 y R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S,

-(CH₂)_y-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_y-bencilo o -(CH₂)_y-fenilo,

en los que y es un número de 0 a 4, y

en los que el bencilo o fenilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno,

haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆;

R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que se excluyan los compuestos en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son todos simultáneamente hidrógeno.

La invención abarca además una forma de ejecución de la fórmula (I), en la que:

X es CH₂, e Y es C=O, o

X es O, e Y es C=O, o

X-Y es N=N;

R¹ es H,

alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 1 a 4;

en el que R^a es

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o -C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

-(alquilenos C₂₋₆)NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);

A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂OCH₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆, bencilo o fenilo,

en los que R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son todos simultáneamente hidrógeno.

- 5 Los compuestos preferidos de la fórmula (I-a) son:
 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 1-{1-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida,
 2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
 10 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dietil-acetamida,
 N-[2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]metanosulfonamida,
 N-[2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]acetamida o
 1-[1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 clorhidrato de la 1-{1-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona o
 15 1-{1-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

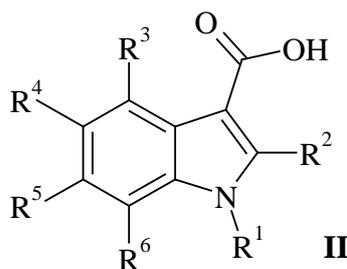
Los compuestos preferidos de la fórmula (I-b) son:
 3-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona o
 20 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida.

- Los compuestos preferidos de la fórmula (I-c) son:
 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 2-(3-{[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N-metilacetamida,
 2-(3-{[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
 25 clorhidrato de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona,
 (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona, o
 (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona.

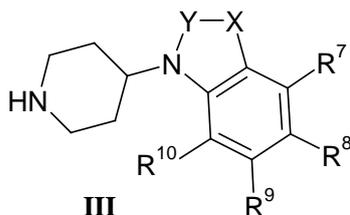
La invención abarca también los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), para el uso en la prevención o
 30 tratamiento de la dismenorrea, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad y trastornos depresivos.

La invención abarca también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib) o
 35 (Ic). La composición farmacéutica puede contener también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En cierta forma de ejecución, el compuesto de la invención de la fórmula general (I) puede obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

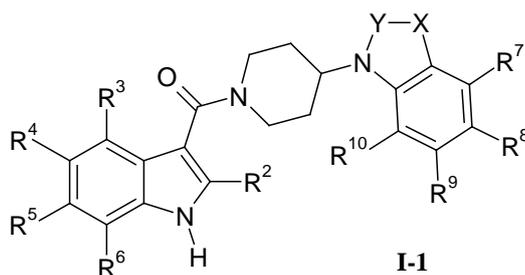


con un compuesto de la fórmula (III):



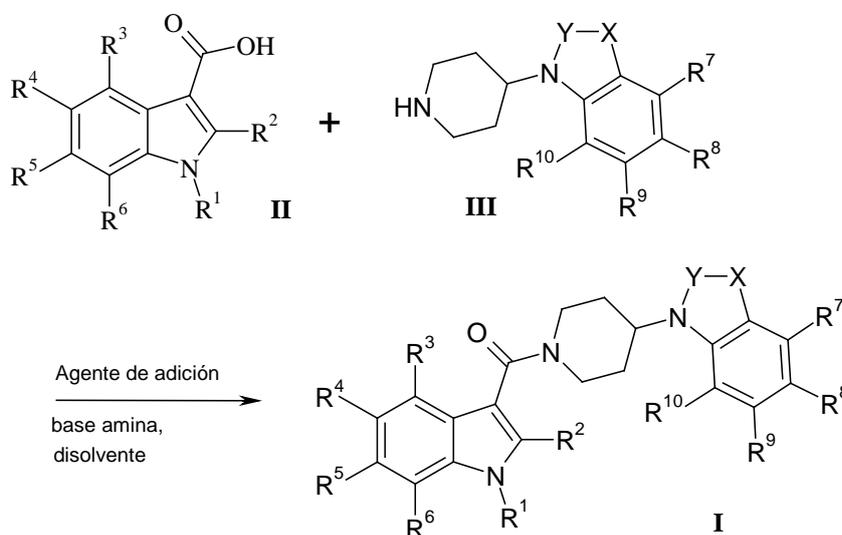
40 para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados definidos antes para la fórmula (I).

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un
 45 proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (I-1), en la que R^1 es igual a H:



5 con un compuesto de la fórmula R¹-Z (en la que R¹ es diferente de H), para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y Z es halógeno.

Estos procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas generales y procedimientos de A a C.



10 Esquema general A
 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse mediante la formación de amida entre un ácido indol 3-carboxílico (II) y un compuesto de la fórmula (III). Para realizar la formación de amida se pueden emplear los reactivos habituales y aplicar los métodos ya conocidos de la técnica. Los ácidos indol 3-carboxílicos (II) son
 15 productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente aplicando el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 34, 140, 1991. Como alternativa, pueden obtenerse con arreglo al esquema general C del modo que se describe a continuación. Los compuestos de la fórmula (III) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos ya conocidos de la técnica partiendo de materiales que son productos comerciales. El esquema general A se ilustra a continuación con los procedimientos generales I y II.

Actividad sobre la V1a

Material & método

- 5 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.
- 10 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 + 12,5ml 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 nº	pKi hV1a	Ejemplo nº	pKi hV1a
1	8,05	8	7,9
2	8,59	10	8,17
3	8,74	13	7,85
4	8,89	14	8,18
5	7,93	15	8,68
6	8,5	17	7,71
7	7,93	18	7,68

- 30 Los compuestos de la fórmula (I) y de las fórmulas de (Ia) a (Ic) así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse 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.

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) y de las fórmulas 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.

- 45 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.

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

10 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.

15 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 fórmula (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

20 Con el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

	<u>mg/tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
25 celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

30 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

40 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

45 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/sup.</u>
sustancia activa	15
45 masa de supositorio	1285
total	1300

50 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.

A continuación se ejemplifica con mayor detalle la síntesis de los compuestos de la fórmula (I):

55 Ejemplos

Compuestos intermedios ácidos de la fórmula II y II-1

Ácido 1

ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

60 a) 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona

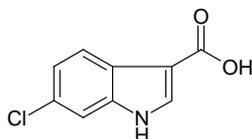
A una solución de 1,0 g (6,6 mmoles) de 6-cloroindol en 13 ml de DMF se le añaden por goteo a 0°C 2,75 ml (19,8 mmoles) de anhídrido trifluoracético. Después de agitar a esta temperatura durante 90 min. se interrumpe la reacción con 30 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, se diluye con 50 ml agua y se extrae con tres

porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose 1,3 g (80%) del compuesto epigrafiado en bruto, en forma de sólido blanco mate.

EM-ES m/e (%) = 246 (M-H⁺).

5

b) ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico



10

Se calienta a reflujo durante 4,5 h una mezcla de 1,3 g (5,3 mmoles) de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona y 26,5 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se lava con dos porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se acidifica la fase acuosa a pH 2-3 por adición a 0°C de una solución concentrada de ácido clorhídrico. Por extracción con tres porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo, secado con sulfato sódico, filtración y concentración con vacío se obtienen 0,80 g (78%) del compuesto epigrafiado en bruto, en forma de sólido marrón.

EM-ES m/e (%) = 194 (M-H⁺).

15

Ácido 2

ácido 6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carboxílico

20

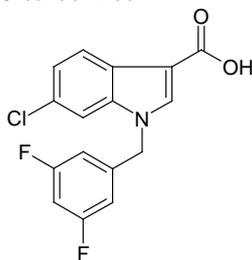
a) 1-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona

Se calienta a 80°C durante 3 h una mezcla de 2,0 g (9,4 mmoles) de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona, 4,59 g (14,1 mmoles) de carbonato de cesio y 2,14 g (10,4 mmoles) de bromuro de 3,5-difluorbencilo en 90 ml de acetonitrilo. Después de enfriar a temperatura ambiente se añaden 150 ml de agua y se extrae con tres porciones de 150 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo con 30 ml de ciclohexano caliente. Por filtración se obtienen 2,2 g (64%) del compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido ligeramente marrón.

25

EM-ES m/e (%) = 372 (M-H⁺).

b) ácido 6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carboxílico



30

A una solución de 2,2 g (6,5 mmoles) de la 1-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluor-etanona en 65 ml de DMF se le añaden a temperatura ambiente 1,7 g (36 mmoles) de hidruro sódico (al 50% en aceite). Después de agitar durante 5 min. se añaden por goteo 0,59 ml (33 mmoles) de agua. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 45 min. Se diluye la mezcla reaccionante con 150 ml de éter de metilo y tert-butilo y se extrae con dos porciones de 150 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican a pH 1 con una solución concentrada de ácido clorhídrico y se extraen con tres porciones de 150 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se seca el residuo con alto vacío a 80°C, obteniéndose 2,0 g (95%) del compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido marrón.

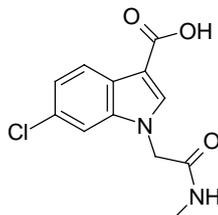
35

EM-ES m/e (%) = 320 (M-H⁺).

40

Ácido 3

ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico



a) 2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N-metil-acetamida

Aplicando el procedimiento general II, por alquilación de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona con la 2-cloro-N-metil-acetamida (producto comercial) se obtiene el compuesto epigrafiado.

5 EM-ES m/e (%) = 319,3 (M+H⁺).

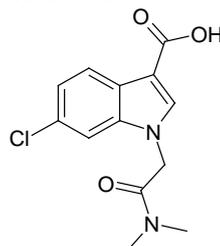
b) ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico

Se suspenden la 2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N-metil-acetamida en DCE y se trata con 2,2 eq. de trimetilsilanolato sódico. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se concentra la mezcla con vacío y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 27%.

10 EM-ES m/e (%) = 265,0 (M-H⁺).

Ácido 4

ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico



15 a) 2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida

A una solución agitada de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona (0,75 g) en 20 ml de DMF se le añaden a 0°C 128 mg (1,1 eq.) de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla durante 30 min. y después se le añaden 0,32 ml (1,1 eq.) de cloruro de dimetilamino-acetilo. Se agita la mezcla una hora más, 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, obteniéndose 598 mg (61%) de la 2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida en forma de sólido blanco.

20

b) ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico

Usando el procedimiento descrito para la obtención del ácido 6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carboxílico, a partir de 0,50 g de la 2-[6-cloro-5-metil-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida se obtienen 0,38 g (76%) del ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico en forma de sólido blanco.

25

Ácido 5

ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

30 a) (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol

A una solución de 2,00 g (8,94 mmoles) 6-cloroindol-2-carboxilato de etilo en 50 ml de éter de dietilo se le añaden a 0°C 0,475 g (12,5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 45 min y se interrumpe la reacción por adición sucesiva a 0°C de 10 ml de agua, 10 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y 10 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (3 x 100 ml). Se reúnen las

35 fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,64 g; 100%) en forma de sólido blanco.

EM m/e (%) = 180 (M-H⁺, 100).

b) 6-cloro-2-metil-1H-indol

Se añade una solución de 1,60 g (8,81 mmoles) del (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol en 5 ml de 1,2-dicloroetano a 65°C a una mezcla de 80,0 ml de ácido trifluoracético y 32,0 ml de trietilsilano. Después de 5 min se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se interrumpe la reacción con agua. Se ajusta el pH a 14 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (32 %). Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice modificado con aminopropilo, n-heptano/acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,39 g; 27%) en forma de sólido blanco.

45

EM m/e (%) = 164 (M-H⁺, 100).

c) 1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona

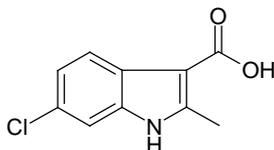
A una solución de 0,38 g (2,3 mmoles) del 6-cloro-2-metil-1H-indol en 20 ml de 1,2-dicloroetano se le añaden a 0°C 0,35 ml (2,5 mmoles) de anhídrido trifluoracético. Después de 30 min se interrumpe la reacción con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y se extrae con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,57 g; 95%) en forma de sólido blanco mate.

50

EM m/e (%) = 260 (M-H⁺, 100).

55

d) ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se calienta a reflujo durante 45 min una solución de 0,57 g (2,2 mmoles) de la 1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona en 21,7 ml (86,8 mmoles) de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (2 x 50 ml). Se enfría la fase acuosa a 0-5°C, se acidifica (pH 1-2) con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,14 g, 31%) en forma de sólido blanco mate.

EM m/e (%) = 208 (M-H⁺, 100).

Ácido 6

ácido 1-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico

a) {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-etil}-carbamato de tert-butilo

A una solución de 11,5 g (46,4 mmoles) de la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona en 150 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden lentamente 6,25 g (55,7 mmoles) de tert-butilato potásico. Se mantiene la temperatura por debajo de 32°C. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 min. A la suspensión resultante, de color marrón, se le añaden lentamente 12,4 g (55,7 mmoles) del 2,2-dioxo-2λ⁶-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente hasta que se haya consumido por completo la 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluor-etanona, para ello se hace un seguimiento por cromatografía de capa fina. Se diluye con 300 ml de éter de metilo y tert-butilo y se lava con 250 ml de una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 200 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se tritura el residuo, 19,5 g de un sólido ligeramente marrón, con 300 ml de éter de metilo y tert-butilo caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter de metilo y tert-butilo frío y se seca con vacío, obteniéndose 11,1 g (61 %) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. Se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se tritura el residuo con 50 ml de éter de metilo y tert-butilo caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter de metilo y tert-butilo frío y se seca con vacío, obteniéndose otros 3,5 g (19%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

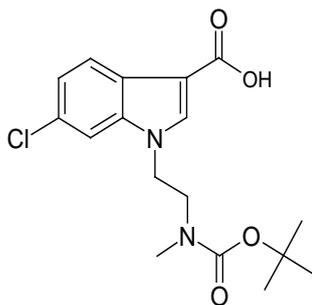
EM m/e (%) = 387 (M-H⁺, 87).

b) {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-etil}-metil-carbamato de tert-butilo

A una solución de 14,1 g (36,1 mmoles) del {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-etil}-carbamato de tert-butilo en 360 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden lentamente a -78°C 44 ml (40 mmoles) de una solución 0,91 M de hexametildisilazida potásica en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 min. se añaden a -78°C 2,5 ml (40 mmoles) de yodometano. Se continúa la agitación durante 15 min. a -78°C. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h más. Se interrumpe la reacción con agua y se elimina el disolvente por evaporación en un evaporador rotatorio. Se diluye el residuo con una mezcla de 200 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae con tres porciones de 250 ml de éter de metilo y tert-butilo, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con 200 ml de una solución acuosa 0,2 M de ácido clorhídrico enfriada con hielo y 100 ml de salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 14,9 g del producto en bruto, en forma de aceite marrón.

EM m/e (%) = 349 ((M-C₄H₈)+H⁺, 100).

c) ácido 1-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico



5 A una solución de 15,4 g (38,0 mmoles) del {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluor-acetil)-indol-1-il]-etil}-metil-carbamato de tert-butilo en bruto en 380 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden lentamente a 15-22°C 11,0 g (228 mmoles) de hidruro sódico (al 50 %, dispersión en aceite) y después 3,40 ml (190 mmoles) de agua. Se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se añaden lentamente 500 ml de agua. Se lava la mezcla con dos porciones de 300 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se extraen con 300 ml de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican a pH 2 con una solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico enfriada con hielo a 0-5°C y se extrae con dos porciones de 400 ml de acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 11,3 g (84,3%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
10 EM m/e (%) = 351 (M-H⁺, 100).

Ejemplos

Formación de amidas

15 Procedimiento general I:
A una solución agitada de un derivado ácido indol-3-carboxílico (1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añaden (1,3 mmoles) del EDC, (1,3 mmoles) de HOBT, (1,3 mmoles) de trietilamina y (1 mmol) del derivado amina. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche, 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 HPLC preparativa se obtiene el derivado amida de la fórmula (I).
20

Procedimiento general II:

25 A una solución de un derivado ácido indol-3-carboxílico (0,13 mmoles), N-etil-diisopropil-amina (0,14 mmoles) y TBTU o HATU (0,14 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añade a t.amb. el derivado amina (0,14 mmoles). Después de 2 h se interrumpe la reacción con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (20 ml) y se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Por cromatografía flash o HPLC preparativa se obtiene el derivado amida de la fórmula (I).
30

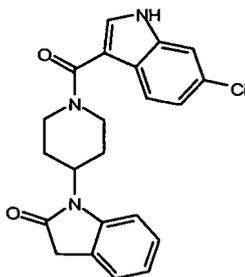
N-alkilación del indol:

Procedimiento general III:

35 A una solución agitada de un indol de la fórmula (I-1), en la que R¹ es H, en DMF se le añaden 2,1 eq. de NaH (al 60% en aceite). Se agita la mezcla a t.amb. durante 30 min. y después se le añade el reactivo electrófilo R¹-Z (1,1 eq.). Se agita la mezcla a 60°C durante 14 horas más, 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 compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ es diferente de H.

Ejemplo 1

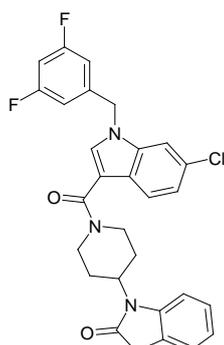
40 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



55 Formación de amida según el procedimiento general I:
- amina: 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%) = 393,9 (M+H⁺).
60

Ejemplo 2

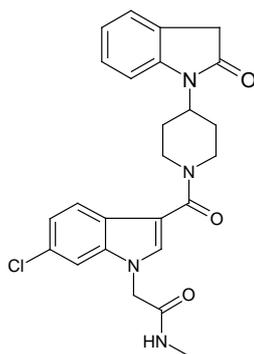
1-[1-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



A una suspensión de 0,10 g (0,31 mmoles) del ácido 6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carboxílico y una gota de DMF en 2 ml de diclorometano se le añaden por goteo a 0°C 0,032 ml (0,37 mmoles) de cloruro de oxalilo. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, se agita durante 1 h y después se añade sucesivamente a temperatura ambiente a una solución de 74 mg (0,34 mmoles) de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona y 63 mg (0,62 mmoles) de trietilamina en 1 ml diclorometano a temperatura ambiente. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose 78 mg (48%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM-ES m/e (%) = 521 (M+H⁺).

Ejemplo 3

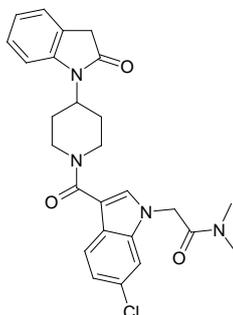
2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida



Formación de amida según el procedimiento general II:
- amina: 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,
- ácido: ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%) = 465 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 4

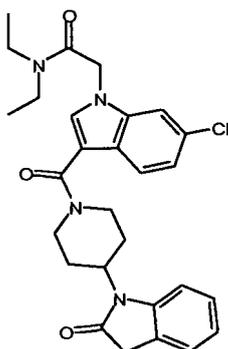
2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Formación de amida según el procedimiento general I:
- amina: 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (CAS: 16223-25-9),
- ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%):479,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5

2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dietil-acetamida

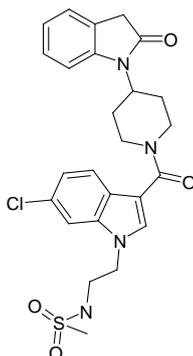


5

Se trata a t.amb. durante 15 min una solución de la 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona (1 eq.) en DMF seca con NaH (1,1 eq) y después se añade una solución de 2-cloro-N,N-dietil-acetamida (3,3 eq.) y trietilamina (3,3 eq.) en tres porciones y se calienta la mezcla a 60°C durante 6 h. Por concentración y purificación mediante HPLC prep. se obtiene el compuesto epigrafiado.
EM-ES m/e (%) = 507,5 (M+H⁺).

Ejemplo 6
N-[2-(6-cloro-3-[[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol-1-il)etil]metanosulfonamida

15



a) 1-[1-(2-amino-etil)-6-cloro-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona
Se trata a 0°C durante 60 min una solución de la 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (1 eq.) en DMF seca con NaH (1,1 eq.) durante 60 min. y después se le añade una solución del 2,2-dioxo-2λ6-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,1 eq.) y trietilamina (1,1 eq.) en DMF seca y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se concentra la mezcla, se trata a 50°C durante 1 h con HCl 4M en dioxano (5 eq.), se concentra a sequedad y se reparte entre acetato de etilo y NaHCO₃ 1 N. Se lava la fase orgánica con salmuera, se separa, se concentra y se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice (CH₂Cl₂-MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado.
EM-ES m/e (%) = 437,0 (M+H⁺).

20

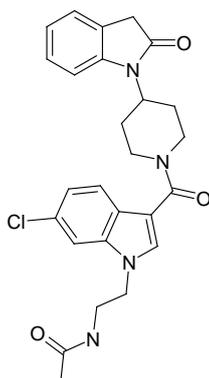
b) N-[2-(6-cloro-3-[[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol-1-il)etil]metanosulfonamida
Se trata a t.amb. durante 15 h una solución de la 1-[1-(2-amino-etil)-6-cloro-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (1 eq.) en CH₂Cl₂ seco con cloruro de metanosulfonilo (1,1 eq.) y trietilamina. Se interrumpe la reacción con H₂O y se extrae la mezcla con CH₂Cl₂, después se concentra y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado.
EM-ES m/e (%) = 515,2 (M+H⁺).

25

30

Ejemplo 7
N-[2-(6-cloro-3-[[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-1H-indol-1-il)etil]acetamida

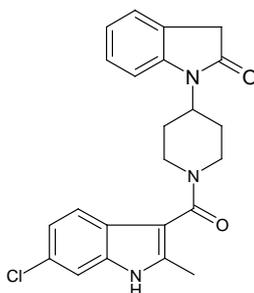
35



- 5 Se trata a t.amb. durante 15 h una solución de la 1-[1-(2-amino-etil)-6-cloro-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (1 eq.) en CH_2Cl_2 seco con cloruro de acetilo (1,1 eq.) y trietilamina. Se interrumpe la reacción con H_2O , se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 , después se concentra y se purifica por HPLC prep., obteniéndose el compuesto epigrafiado.
EM-ES m/e (%) = 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8

1-[1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

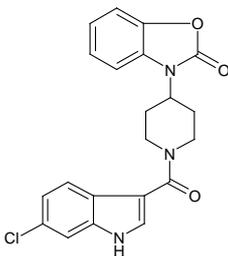


- 10 Formación de amida según el procedimiento general II:
- amina: 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,
- ácido: ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%) = 406 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

15

Ejemplo 9

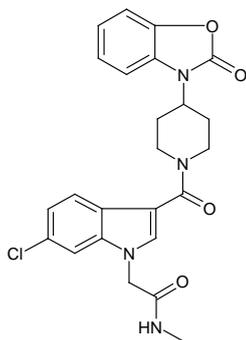
3-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona



- 20 Formación de amida según el procedimiento general II:
- amina: 3-piperidin-4-il-3H-benzooxazol-2-ona (obtención descrita en WO 95/28397),
- ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%) = 394 ($\text{M}-\text{H}^+$, 100).

Ejemplo 10

2-[6-cloro-3-[4-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il]-N-metil-acetamida

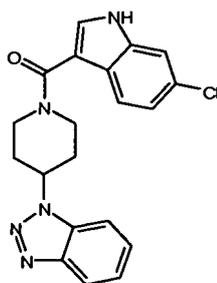


Formación de amida según el procedimiento general II:

- amina: 3-piperidin-4-il-3H-benzooxazol-2-ona (obtención descrita en WO 95/28397),
 - ácido: ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- EM-ES m/e (%) = 467 (M+H⁺, 100).

Ejemplo 11

1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

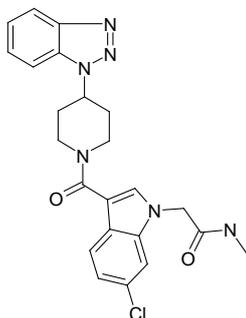


Formación de amida según el procedimiento general I:

- amina: (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(6-cloro-1H-indol-3-il)-metanona,
 - ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,
- EM-ES m/e (%) = 380,4 (M+H⁺).

Ejemplo 12

2-(3-[[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-6-cloro-1H-indol-1-il)-N-metilacetamida

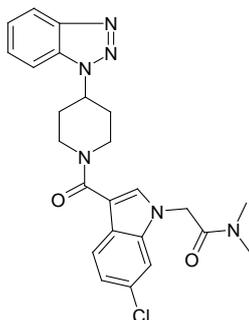


Formación de amida según el procedimiento general I:

- amina: 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 - ácido: ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- EM-ES m/e (%) = 451,2 (M+H⁺).

Ejemplo 13

2-(3-[[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-6-cloro-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida



Formación de amida según el procedimiento general I:

- amina: 1-piperidin-4-il-1H-benzotriazol,

- ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
EM-ES m/e (%) = 465,1 (M+H⁺).

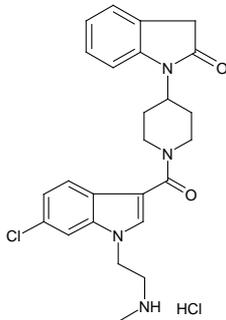
Ejemplo 14

clorhidrato de la 1-{1-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

a) (2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-etil)-metil-carbamato de tert-butilo

A una solución de 0,20 g (0,57 mmoles) del ácido 1-[2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico, 0,11 ml (0,63 mmoles) de la N,N-diisopropiletilamina y 2 gotas de N,N-dimetilformamida en 4 ml de diclorometano se le añaden a 0-5°C 0,060 ml (0,74 mmoles) de cloruro de oxalilo. Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se le añade una solución de 0,15 g (0,68 mmoles) de la 1,3-dihidro-1-(piperidin-4-il)-(2H)-indol-2-ona y 0,11 ml (0,63 mmoles) de la N,N-diisopropiletilamina en 2 ml de diclorometano. Se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se añade gel de sílice a la mezcla reaccionante y se evapora el disolvente con vacío. Se introduce el residuo en una columna de gel de sílice. Por elución se obtienen 0,26 g (82%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM-ES m/e (%) = 551 (M+H⁺, 39).

b) clorhidrato de la 1-{1-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

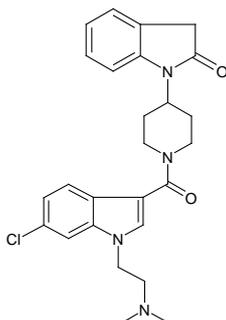


Se agita a 50°C durante 20 min una solución de 0,25 g (0,45 mmoles) del (2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-etil)-metil-carbamato de tert-butilo en 3,6 ml (4,5 mmoles) de una solución 1,25 M de ácido clorhídrico en metanol. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad, obteniéndose 0,21 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate.

EM-ES m/e (%) = 451 (M+H⁺, 100).

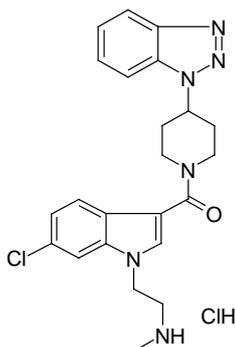
Ejemplo 15

1-{1-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



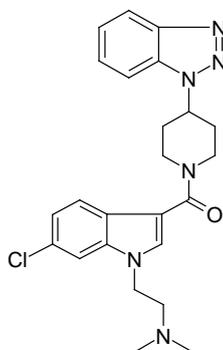
- 5 Se calienta a 50°C durante una noche una suspensión de 0,40 g (1,0 mmoles) de la 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, 0,16 g (1,1 mmoles) del clorhidrato del 1-cloro-2-dimetilaminoetano y 0,69 g (2,1 mmoles) de carbonato de cesio en 10 ml acetonitrilo. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico y se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtienen 0,18 g (39%) del compuesto epigrafiado. EM-ES m/e (%) = 466 (M+H⁺, 100).

- 10 Ejemplo 16
clorhidrato de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona

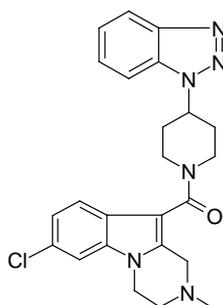


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo a los procedimientos descritos para la obtención del clorhidrato de la 1-[1-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona, utilizando el clorhidrato del 1-(4-piperidil)-1H-1,2,3-benzotriazol en lugar de la 1,3-dihidro-1-(piperidin-4-il)-(2H)-indol-2-ona y un total de 3,2 equivalentes molares de N,N-diisopropiletilamina en lugar de 2,2 equivalentes molares en el paso a). EM-ES m/e (%) = 437 (M+H⁺, 100).

- Ejemplo 17
(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona



- 20 y
Ejemplo 18
(4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona



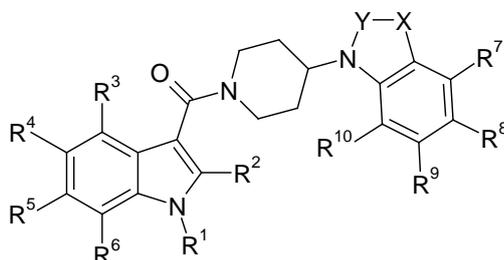
- 25 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 7 h una mezcla de 0,20 g (0,41 mmoles) del clorhidrato de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona, 0,057 ml (0,41 mmoles) de

5 trietilamina y 0,10 g (3,3 mmoles) de paraformaldehído en 4 ml de metanol. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden 052 g (0,82 mmoles) de cianoborhidruro sódico. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrae la mezcla con dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtienen 0,040 g (22%) de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona en forma de sólido blanco (EM-ES m/e (%) = 451 (M+H⁺, 100)) y 0,11 g (60%) de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona en forma de sólido blanco (EM-ES m/e (%) = 449 (M+H⁺, 100)).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

5 X es CH₂ e Y es C=O, o

X es O e Y es C=O, o

X-Y es N=N;

R¹ es H,

10 alquilo C₁₋₁₂, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

alqueno C₂₋₁₂,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

15 en el que R^a es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c son con independencia entre sí:

hidrógeno,

hidroxi,

20 alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, o

-C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo o etilo;

25 en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia son:

hidrógeno,

30 alquilo C₁₋₆, o

-(alqueno C₂₋₆)-NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia son: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

35 -S(O)₂-fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, nitro, hidroxi o ciano;

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂-NH(alquilo C₁₋₆);

40 A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxi, ciano, -(alqueno C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alqueno C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(alqueno C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR^{''},

-S(O)₂NR^{''}, -(CH₂)_x-NR^{''}, -(CH₂)_x-NR^{''}C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^{''}S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},

45 en los que x es un número de 0 a 4,

R['] y R^{''} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆, o

R['] y R^{''} junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R^{'''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆,

50 R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)Rⁿ, en el que Rⁿ es:

alquilo C₁₋₆,

heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres alquilo C₁₋₆,

55 -C(O)O-alquilo C₁₋₆, o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

NR^jR^k , en el que R^j y R^k con independencia son:

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} ,

$-(alquileo\ C_{2-6})-NR^lR^m$; en el que R^l y R^m con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ; o

R^1 junto con R^2 forma un resto heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones fusionado sobre un núcleo indol, que lleva uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N, S y O, y que están opcionalmente sustituidos por uno o más A;

R^3, R^4, R^5, R^6 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^7, R^8, R^9, R^{10} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que se excluyan aquellos compuestos en los que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son todos hidrógeno simultáneamente.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

X es CH_2 , e Y es $C=O$, o

X es O, e Y es $C=O$, o

X-Y es $N=N$;

R^1 es H,

alquilo C_{1-12} , opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C_{1-6} ,

alqueno C_{2-12} ,

$-(CR^iR^j)_m-R^a$,

en el que R^i y R^j con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que m es un número de 0 a 4;

en el que R^a es fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-NR^bR^c$, en el que R^b y R^c son con independencia entre sí:

hidrógeno,

hidroxi,

alquilo C_{1-6} ,

$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , o

$-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ,

$-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,

en el que R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

en el que R^d es:

alcoxi C_{1-6} ,

$-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f con independencia son:

hidrógeno,

alquilo C_{1-6} , o

$-(alquileo\ C_{2-6})-NR^gR^h$; en el que R^g y R^h con independencia son: hidrógeno, alquilo

C_{1-6} , o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

$-S(O)_2$ -fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro, hidroxi o ciano;

$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} ,

$-S(O)_2-N(alquilo\ C_{1-6})_2$,

$-S(O)_2-NH(alquilo\ C_{1-6})$;

A es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-S(O)_{0-2}$ -

alquilo C_{1-6} , nitro, hidroxi, ciano, $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-O$ -haloalquilo

C_{1-6} , $-(alquileo\ C_{1-6})-OR'''$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)NR'R''$,

$-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_x-R'''$,

en los que x es un número de 0 a 4,

R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-6} , o

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y R''' es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} .

R² es hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

-C(O)Rⁿ, en el que Rⁿ es:

alquilo C₁₋₆,

5 heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres alquilo C₁₋₆,

-C(O)O-alquilo C₁₋₆, o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

NR^jR^k, en el que R^j y R^k con independencia son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆,

10 -(alquilenos C₂₋₆)-NR^lR^m; en el que R^l y R^m con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halo-

alcoxi C₁₋₆;

15 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o

haloalcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluyan aquellos compuestos en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son todos hidrógeno simultáneamente.

20 3. Un compuesto de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es H,

alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

25 en los que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en los que m es un número de 0 a 4;

en los que R^a es

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7

30 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

o -C(O)-alquilo C₁₋₆,

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

en el que n es un número de 0 a 4;

35 en el que R^d es

alcoxi C₁₋₆,

-NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, o

40 -(alquilenos C₂₋₆)NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno, al-

quilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3

a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

45 -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,

-S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);

A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-

alquilo C₁₋₆, nitro, hidroxilo, ciano, -(alquilenos C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquilenos C₁₋₆)-O-haloalquilo C₁₋₆, -(alquilenos

50 C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR^{'R''}, -S(O)₂NR^{'R''}, -(CH₂)_x-

NR^{'R''}, -(CH₂)_x-NR^{'C(O)}-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR^{'S(O)₂}-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},

en los que x es un número de 0 a 4,

R['] y R^{''} con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆,

o R['] y R^{''} junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones,

que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y

55 R^{'''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno,

haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

4. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que

R¹ es H,

60 alquilo C₂₋₆, opcionalmente sustituido por CN u OH,

haloalquilo C₁₋₆,

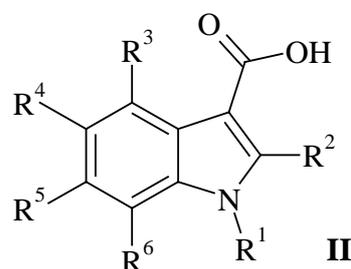
-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

en los que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;

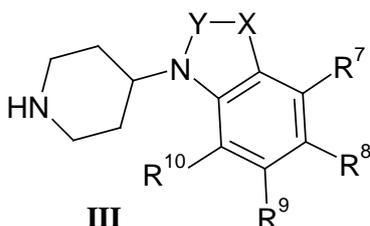
en los que m es un número de 1 a 4;

- en los que R^a es
 fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3 a 7
 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 -NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,
 5 o -C(O)-alquilo C₁₋₆,
 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,
 en el que Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí son H, metilo, o etilo;
 en el que n es un número de 0 a 4;
 en el que R^d es
 10 alcoxi C₁₋₆,
 -NR^eR^f, en el que R^e y R^f con independencia entre sí son:
 hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆, o
 -(alquileno C₂₋₆)NR^gR^h; en el que R^g y R^h con independencia entre sí son hidrógeno, al-
 15 quilo C₁₋₆, o -C(O)O-alquilo C₁₋₆,
 fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones o cicloalquilo de 3
 a 7 eslabones, que están opcionalmente sustituidos por uno o más A,
 -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,
 -S(O)₂N(alquilo C₁₋₆)₂,
 20 -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₆);
 A es halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -S(O)₀₋₂-
 alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, -(alquileno C₁₋₆)-O-alquilo C₁₋₆, -(alquileno C₁₋₆)-OR^{'''}, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -
 C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_x-
 25 cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_x-R^{'''},
 en los que x es un número de 0 a 4,
 R' y R'' con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₆,
 o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 eslabones,
 que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, y
 R^{'''} es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres halógeno,
 30 haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
5. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R² es hidrógeno o
 alquilo C₁₋₆.
- 35 6. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R³ y R⁶ son
 hidrógeno.
7. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que cuando X es CH₂,
 entonces Y es C=O, y que se elige entre el grupo formado por:
 40 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 1-{1-[6-cloro-1-(3,5-difluor-bencil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida,
 2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
 45 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dietyl-acetamida,
 N-[2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]metanosulfonamida,
 N-[2-(6-cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]acetamida,
 1-[1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 clorhidrato de la 1-{1-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona o
 1-{1-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona.
 50
8. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que cuando X es O,
 entonces Y es C=O, y que se elige entre el grupo formado por:
 3-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzooxazol-2-ona y
 2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida.
 55
9. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que X-Y es N=N, y
 dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 2-(3-{[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N-metilacetamida,
 60 2-(3-{[4-(1H-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
 clorhidrato de la (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona,
 (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona o
 (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona.

10. 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):

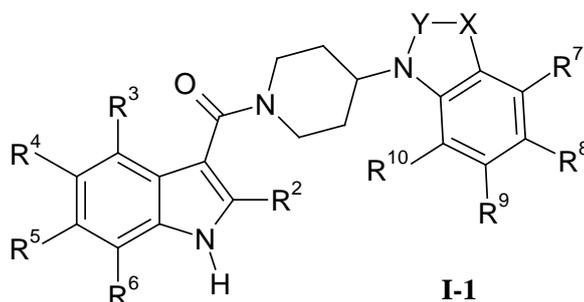


con un compuesto de la fórmula (III):



5 para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

10 11. 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):



15 con un electrófilo de la fórmula R¹-Z, en la que Z es halógeno, para obtener un compuesto de la fórmula general (I), en la que de R¹ a R¹⁰, X e Y tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con la condición de que R¹ no sea H.

20 12. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 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, ansiedad y trastornos depresivos.

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9.