

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 908**

51 Int. Cl.:
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10156190 .0**
96 Fecha de presentación: **11.03.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2243772**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **Antagonistas de p2x7r novedosos y su uso**

30 Prioridad:
14.04.2009 EP 09005324

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**Affectis Pharmaceuticals AG
Fraunhoferstrasse 13
82152 Martinsried, DE**

72 Inventor/es:
Bös, Michael

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 380 908 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

Antagonistas de p2x7r novedosos y su uso

La presente solicitud se refiere a antagonistas de P2X7R novedosos que son compuestos de N-indol-3-il-acetamida y N-azaindol-3-il-acetamida, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades y trastornos mediados por P2X7R.

ANTECEDENTES

P2X7R es un canal regulado por ATP que pertenece a la familia de canales ionotrópicos P2X. El gen se aisló por primera vez en cerebro de ratas (Surprenant y col. (1996) 272:735-738) y posteriormente de una biblioteca de monocitos humanos (Rassendren y col. (1997) J. Biol. Chem. 272:5482-5486; números de registro de Genbank NM_002562 y Y09561) en virtud de la homología de su secuencia con otros miembros de la familia P2X. Más adelante se descubrió que P2X7R correspondía al receptor no identificado P2Z, el cual media en la acción permeabilizante de ATP en mastocitos y macrófagos (Dahlqvist y Diamant (1974) Acta Physiol. Scand. 34:368-384; Steinberg y Silverstein (1987) J. Biol. Chem. 262:3118-3122; Gordon (1986) Biochem. J. 233:309-319). P2X7R presenta dos dominios transmembranales hidrófobos, un lazo extracelular y forma canales iónicos transmembrana. P2X7R muestra un perfil farmacológico marcadamente diferente a otros homo o heterómeros de P2X (North y Surprenant (2000) Annual Rev. Pharmacology Toxicology 40:563-580). P2X7R necesita niveles de ATP que excedan de 1 mM para conseguir la activación, mientras que otros receptores P2X se activan a concentraciones de ATP de $\leq 100 \mu\text{M}$ (Steinberg y col. (1987) J. Biol. Chem. 262:8884-8888; Greenberg y col. (1988) J. Biol. Chem. 263:10337-10343). Mientras que todos los receptores P2X muestran propiedades no selectivas similares a un canal después de la unión, los canales formados por P2X7R pueden transformarse rápidamente en poros que pueden permitir el paso de moléculas de hasta 900 Dalton (Virginio y col. (1999) J. Physiol. 519:335-346).

P2X7R se expresa en células hematopoyéticas, mastocitos, linfocitos, eritrocitos, fibroblastos, células de Langerhans y macrófagos (Surprenant y col., 1996, Science 272:3118-3122). En el sistema nervioso central, se ha reseñado la expresión de P2X7R en células gliales, células de Schwann, astrocitos, así como en neuronas (Ferrari y col. (1996) J. Immunol 156:1531-1539; Collo y col. (1997) Neuropharmacology 36: 1277-1283; Anderson y Nedergaard (2006) Trends Neuroscien 29: 257-262).

P2X7R está implicado en la regulación de la función inmunológica y de la respuesta inflamatoria. La activación de P2X7R mediante ATP en macrófagos está asociada a la estimulación mitogénica de células T (Baricordi y col. (1996) Blood 87:682-690), la liberación de citoquinas (Griffiths y col. (1995) J. Immunol. 154:2821-2828) y la formación de policlones de macrófagos (Falzoni y col. (1995) J. Clin. Invest. 95:1207-1216). P2X7R está implicado en el procesamiento y liberación de interleuquina-1 β activa (IL-1 β) a partir de células proinflamatorias (Perregaux y Gabel (1998) J Biol Chem 269:15195-15203; Ferrari y col., (2006) J Immunol 176: 3877-3883). La estimulación de P2X7R mediante ATP también puede provocar apoptosis y muerte celular desencadenando la formación de poros de membrana plasmática no selectivos (Di Virgilio y col. (1998) Cell Death Differ. 5:191-199).

Se ha observado regulación por incremento de P2X7R durante daños isquémicos y necrosis inducidos por oclusión de la arteria cerebral media en el cerebro de ratas (Collo y col. (1997) Neuropharmacol 36:1277-1283). Estudios recientes indican el papel de P2X7R en la generación de superóxidos en microglia y se ha detectado regulación por incremento de P2X7R alrededor de placas amiloides en un modelo de ratón transgénico para la enfermedad de Alzheimer (Parvathenani y col. (2003) J Biol Chem 278:13300-13317) y en lesiones de esclerosis múltiple a partir de cortes de autopsias cerebrales (Narcisse y col. (2005) Glia, 49:245-258).

Estudios en ratones carentes de P2X7R daban como resultado la ausencia de hipersensibilidad inflamatoria y neuropática frente a estímulos mecánicos y térmicos, lo cual indica una conexión entre P2X7R y el dolor inflamatorio y neuropático (Chessell y col. (2005) Pain 114:386-396). Los antagonistas de P2X7R mejoraron significativamente la recuperación funcional y redujeron la muerte celular en lesiones de médula espinal en modelos animales (Wang y col. (2004) Nature Med 10:B21-B27).

Se han descrito compuestos que modulan P2X7R. Por ejemplo, Azul brillante (Jiang y col., Mol. Pharmacol. 58 (2000), 82-88), las isoquinolinas 1-[N,O-Bis(5-isoquinolinsulfonil)-N-metil-L-tirosil]-4-fenilpiperazina y N-[1-[N-metil-p-(5-isoquinolinsulfonil)encil]-2-(4-fenilpiperazina)etil]-5-isoquinolinsulfonamida (Humphreys y col., Mol. Pharmacol., 54 (1998), 22-32), derivados de adamantano (documentos WO 99/29660, WO 99/29661, WO 00/61569, WO 01/42194, WO 01/44170, WO 01/44213, WO 01/94338, WO 03/041707, WO 03/042190, WO 03/080579, WO 04/074224, WO 05/014529, WO 06/025783 y WO 06/059945), compuestos de piperidina y piperazina (documentos WO 01/44213, WO 01/46200 y WO 08/005368), compuestos de benzamida y heteroarilamida (documentos WO 03/042191, WO 04/058731, WO 04/058270, WO 04/099146, WO 05/019182, WO 06/003500, WO 06/003513 y WO 06/067444), derivados de tirosina sustituidos (documentos WO 00/71529, WO 03/047515 y WO 03/059353), compuestos de imidazol (documento WO 05/014555), compuestos de aminotetrazolio (documento WO 05/111003), cianoamidina

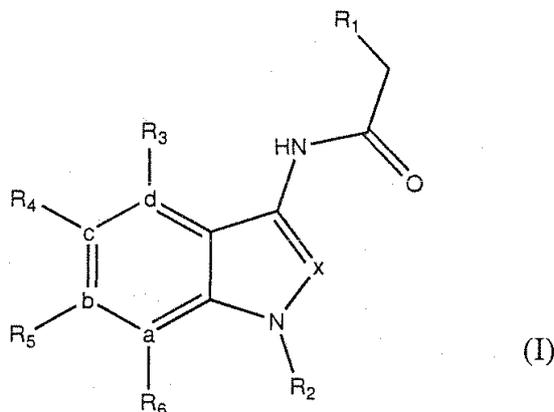
(documento WO 06/017406), derivados de bicicloheteroarilo (documentos WO 05/009968, WO 06/102588, WO 06/102610, WO 07/028022, WO 07/109154, WO 07/109160, WO 07/109172, WO 07/109182, WO 07/109192 y WO 07/109201), acilhidrazida (documento WO 06/110516) y otros ejemplos (documentos WO 99/29686, WO 04/106305, WO 05/039590, WO 06/080884, WO 06/086229, WO 06/136004, WO 07/025366, WO 07/056046, WO 07/056091, WO 07/141267, WO 07/141269 y WO 08/003697) son antagonistas de P2X7R mientras que el ATP oxidado (oATP) actúa de inhibidor irreversible del receptor (Chen y col., J. Biol. Chem., 268 (1993), 8199-8203). En el documento WO 09/023623 se describen otros moduladores del receptor P2X7 bicíclicos fusionados.

Por consiguiente, existe una gran evidencia que los compuestos que actúan sobre P2X7R puede emplearse en el tratamiento del dolor, en procesos inflamatorios y en trastornos degenerativos relacionados con enfermedades como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipersensibilidad de las vías respiratorias, choque séptico, glomerulonefritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mieloblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, dolor neuropático, depresión, trastornos bipolares afectivos, ansiedad, meningitis, lesión cerebral traumática, lesión de médula espinal aguda, dolor neuropático, osteoporosis, quemaduras, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, ictus y varices.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar una serie de compuestos novedosos que puedan inhibir la actividad de P2X7R y que se puedan utilizar en el tratamiento de las enfermedades previamente mencionadas.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a antagonistas novedosos de P2X7R que son compuestos de N-indol-3-il-acetamida y N-azaindol-3-il-acetamida representados mediante la fórmula general (I):



donde

- 25 - R₁ es un grupo mono o bicicloalquilalquilo o un grupo mono o bicicloalquilo;
- R₂ se selecciona entre un alquilo lineal o ramificado C₁-C₅ que opcionalmente puede estar sustituido con -OH, -CH₂-OH, alcoxi C₁-C₅, NH₂, N(R_a)₂, NHR_a, CN-, CF₃, halógeno (es decir, Cl, F, Br o I), piperidino, morfolino, pirrolidino, 5H-tetrazolilpropilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo o etilmetilcarbamoilo, donde R_a es un alquilo C₁-C₅;
- 30 - R₃, R₄, R₅ y R₆ en cada aparición se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno (es decir, Cl, F, Br o I), metilo, metoxi, ciano o trifluorometilo;
- a, b, c, d y x en cada aparición se seleccionan independientemente entre carbono o nitrógeno, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable (donde x debe tener un sustituyente hidrógeno si es carbono).

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es

un grupo seleccionado entre ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilo, cicloheptilmetilo, biciclo[2.2.2]octan-1-ilo y biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetilo.

También se prefieren compuestos donde R₂ se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₂-OH, alcoxi C₁-C₅, -NH₂, NHRa, -CN, -CF₃, halógeno, piperidino, morfolino, pirrolidino o 5H-tetrazolilpropilo.

5 También se prefieren los compuestos descritos anteriormente donde R₂ es alquilo C₁-C₅ o hidroxialquilo C₂-C₅.

Asimismo, se prefiere que al menos dos de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ sean hidrógeno.

Si es necesario por valencia, R₃-R₆ también pueden estar ausentes.

Además, se prefiere que a, b, c y d sean C o uno de los átomos a, b, c y d sea N.

10 Ejemplos de compuestos novedosos de N-indol-3-il-acetamida y N-azaindol-3-il-acetamida se describen en los ejemplos 1-3.

Además, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, siendo:

- N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 15 - N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(hidroximetil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- 20 - N-(4-bromo-1-(hidroximetil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(hidroximetil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-(hidroximetil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- 25 - N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida, y
- 30 - N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida.
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)acetamida,

ES 2 380 908 T3

- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)acetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 5 - N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 10 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)acetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)acetamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 15 - N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 20 - N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 25 - N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 30 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida,

- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 5 - N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)acetamida, y
- 10 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)acetamida.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, los cuales son idénticos a los enumerados en la fórmula (I) pero en los que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o número másico 25 que se encuentra normalmente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{35}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos previamente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren, en particular los isótopos marcados con tritio, es decir, ^3H , y con carbono 14, es decir, ^{14}C , por la facilidad de su preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, de este modo, puede preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos de fórmula (I) marcados con isótopos de esta invención y los profármacos de los mismos, generalmente pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo comercial ya marcado con isótopos.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen aquellas formadas con aniones como las derivadas de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y aquellas formadas con cationes como las derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina y procaína.

Otras sales farmacéuticamente aceptables

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) de la presente invención.

La composición farmacéutica según la presente invención también puede contener un compuesto activo adicional en una forma de dosificación separada o unitaria para la administración simultánea o secuencial.

Los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier enfermedad en humanos, u otros mamíferos, que está agravada o provocada por una producción excesiva o alterada de citoquina en las células de dichos mamíferos como, pero sin limitaciones, monocitos y/o macrófagos.

La presente invención también se refiere al tratamiento de una enfermedad mediada por una IL-1 o una citoquina.

Como se define en este documento, una «enfermedad mediada por IL-1» y «enfermedad mediada por citoquina» incluye, pero sin limitaciones, una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo compuesto por artritis (incluso artritis psoriática, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y sinovitis aguda), enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn,

enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, reacciones alérgicas, hipersensibilidad de contacto alérgica, eccema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, cáncer, ulceración de tejidos, restenosis, enfermedad periodontal, epidermólisis ampollosa, osteoporosis, enfermedad de reabsorción ósea, aflojamiento de implantes artificiales de articulación, aterosclerosis, aneurisma de aorta, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, ictus, isquemia cerebral, traumatismo craneal, neurotraumatismo, lesión de médula espinal, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, dolor neuropático, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía cerebral amiloide, estimulación nootrópica o cognitiva, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión córnea, degeneración macular, cicatrización córnea, escleritis, curación de heridas anómala, quemaduras, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Huntington, diabetes, SIDA, caquexia, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, conjuntivitis alérgica, septicemia gram negativa, síndrome del choque tóxico, malaria cerebral, lesión de repercusión cardíaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, reacción injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, toxicidad por trasplante de órgano, colitis ulcerosa, o degeneración muscular, en un mamífero, incluso un humano, que comprenden la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de fórmula (I) efectiva para tratar esta enfermedad.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-1 en un mamífero, incluso un humano, que contenga una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para tratar dicha enfermedad y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipersensibilidad de las vías respiratorias, choque séptico, glomerulonefritis, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mieloblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, quemaduras, cardiopatía isquémica, ictus y varices.

En otro aspecto, la invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar la osteoartritis que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido previamente en este documento.

Además, la invención también proporciona una composición farmacéutica que tiene efecto sobre la inmunodepresión (p.ej., en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad del intestino irritable, aterosclerosis o psoriasis) que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido previamente.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (p.ej., asma o EPOC) que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido previamente.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para tratar a un mamífero susceptible a enfermedades, o afectados por ellas, que están provocadas por la actividad anómala del receptor de P2X7, como enfermedades y trastornos neurodegenerativos que incluyen, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, dolor neuropático, enfermedades y trastornos que están mediados por o provocan neuroinflamación como, por ejemplo, traumatismo craneal y encefalitis; enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos mediados por el sistema central como, por ejemplo, depresión, manía, enfermedad bipolar, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimentarios, trastornos del sueño y trastornos cognitivos, epilepsia y trastornos epilépticos, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido previamente.

En una realización particular la composición farmacéutica según la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de trastornos afectivos. En una realización preferida el trastorno afectivo se selecciona entre depresión, ansiedad, trastorno bipolar y esquizofrenia.

En una realización alternativa, la composición farmacéutica según la presente invención es útil para el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, enfermedades y trastornos que están mediados por, o que provocan, neuroinflamación y enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos de origen central.

Además, la composición farmacéutica según la presente invención puede ser útil en particular para el tratamiento del dolor, procesos inflamatorios y enfermedades degenerativas. En una realización más preferida el proceso inflamatorio se selecciona entre artritis reumatoide, osteoporosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por otra parte, la composición farmacéutica según la presente invención puede utilizarse para el tratamiento del dolor neuropático.

La dosificación, preparación farmacéutica y administración de un compuesto de fórmula (I) para su uso según la presente invención se pueden formular del modo convencional según los métodos de la técnica, utilizando uno o más vehículos o excipientes fisiológicos, véase, por ejemplo, Ansel y col., «Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems», 7ª edición, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999. De este modo, el agente modulador de P2X7R y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden formularse para la administración mediante inhalación, insuflación (por la boca o la nariz) o administración oral, bucal, parenteral o rectal.

Para la administración oral, la composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) puede tomar forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por los métodos convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes de unión (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), cargas (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico de hidrógeno), lubricantes (p.ej., estearato de magnesio, talco o gel de sílice), desintegrantes (p.ej., almidón de patata o glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes (p.ej., lauril sulfato sódico). La composición farmacéutica puede administrarse con un vehículo fisiológicamente aceptable al paciente, como se describe en este documento. En una realización específica, el término «farmacéuticamente aceptable» significa que está aprobado por una agencia reguladora u otra farmacopea reconocida por lo general para su uso en animales, y más en particular, en humanos. El término «vehículo» se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el fármaco. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites, incluso aquellos derivados del petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, como el aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones de dextrosa y glicerol acuosas también pueden emplearse como vehículos líquidos, en particular para las soluciones inyectables. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, ión sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponadores del pH. Estas composiciones pueden estar en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación prolongada y similares. La composición puede formularse como un supositorio con aglutinantes y vehículos tradicionales como los triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales como los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en «Remington's Pharmaceutical Sciences» de E.W. Martin. Estas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos previamente mencionados, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo de modo que se proporciona la forma de administración adecuada para el paciente. La formulación debería adaptarse al modo de administración.

Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden ser en forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto liofilizado para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Esta preparación líquida puede prepararse mediante los métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión (p.ej., sorbitol, almíbar, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o goma de acacia), vehículos no acuosos (p.ej., aceite de almendra, ésteres oleaginosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p.ej., p-hidroxycarbonatos de metilo o propilo, ácidos sóricos). Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, agentes aromatizantes, colorante y edulcorantes si se estiman adecuados. Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para liberar controladamente un compuesto de fórmula (I).

Para la administración por inhalación, un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se proporciona convenientemente en forma de una presentación de un pulverizador aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una válvula para suministrar una cantidad regulada. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse con una mezcla de polvos de un compuesto de fórmula (I) y una base en polvo adecuado como lactosa o almidón.

Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las inyecciones pueden ser intravenosas, intraperitoneales o subcutáneas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de unidades de dosificación (p.ej., en frasco o en recipiente multidosis) y con un conservante añadido. Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes o de dispersión. Alternativamente, el agente puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado (p.ej., agua estéril libre de pirógenos) antes de su uso. Típicamente, las composiciones para la administración intravenosa son soluciones en un tampón acuoso isotónico y estéril. Si es necesario, la composición también puede contener un agente solubilizante y un anestésico local como lignocaina para calmar el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran separados o mezclados en forma de unidad de dosis, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o un concentrado sin agua en un recipiente hermético sellado como una ampolla o un sobre que indica la

cantidad de agente activo. Cuando la composición debe administrarse mediante perfusión, puede dispensarse con una botella de perfusión que contenga agua o suero estéril de grado farmacéutico. Cuando la composición debe administrarse mediante inyección, se puede suministrar una ampolla de agua o suero para inyección estéril para que se puedan mezclar los ingredientes antes de la administración.

5 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede formularse para su administración transdérmica. Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene los ingredientes activos, generalmente en una cantidad de entre el 0,01 y el 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y el 10% en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y el 15% en peso. Cuando se formula como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base para pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Estas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y, generalmente, incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todos estos ingredientes y formulaciones transdérmicas conocidas se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede llevarse a cabo utilizando un parche del tipo reservorio o de membrana porosa o de una variedad con matriz sólida.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse en forma neutra o de sal. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen aquellas formadas con aniones como las derivadas de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y aquellas formadas con cationes como las derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede presentarse, si se desea, en un envase o dispensador que puede contener una o más formas de unidad de dosis con dicho agente. El envase puede, por ejemplo, constar de una lámina de metal o plástico, como un blíster. El envase o dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

25 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse como un único agente activo o puede administrarse en combinación con otros agentes. Entre estos agentes se incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como celecoxib, rofecoxib, cimicoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib, deracoxib, N-(2-ciclohexiloxinitrofenil)metansulfonamida, COX189, ABT963, JTE-522, GW-406381, LAS-34475, CS-706, PAC-10649, SVT-2016, GW-644784, tenidap, ácido acetilsalicílico (aspirina), amoxiciprina, benorilato, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, faislamina, Salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo (salsalato), diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfipirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, nimesulida, licofelona y paracetamol.

35 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede combinarse con agentes como inhibidores de TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF (como Remicade, CDP-870 y D2E7) y moléculas híbridas de inmunoglobulina y receptor TNF (como Enbrel), bajas dosis de metotrexato, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloloquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

40 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con inhibidor de la enzima convertidora de proTNF α (TACE, por sus siglas en inglés) como 3-amino-N-hidroxi- α -(2-metilpropil)-3-[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil]-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, 2(S),3(S)-piperidindicarboxamida, N3-hidroxi-1-metil-N-2-[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil], 3-tiomorfolincarboxamida, 4-[[4-(2-butinilo)fenil]sulfonil]-N-hidroxi-2,2-dimetilo, ácido 5-hexenoico, 3-[(hidroxiamino)carbonil]-2-(2-metilpropil)-6-fenil-2-(2-metilpropil)-2-(metilsulfonil)hidrazida, (2R,3S,5E), 2-piperidincarboxamida, N,5-dihidroxi-1-[[4-(1-naftalenilmetoxi)fenil]sulfonil]-, (2R,5R), pentanamida, 3-(formilhidroxiamino)-4-metil-2-(2-metilpropil)-N-[(1S,2S)-2-metil-1-[(2-piridinilamino)carbonil]butil]-, (2R,3S), 2-propenamida, N-hidroxi-3-[3-[[4-(4-metoxifenil)sulfonil](1-metiletil)amino]fenil]-3-(3-piridinil)-, (2E), benzamida, N-(2,4-dioxo-1,3,7-triazaespiro[4.4]non-9-il)-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi], benzamida, N-[(1-acetil-4-piperidinil)(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)metil]-4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi] o 2,4-imidazolidindiona,5-metil-5-[[4-[(2-metil-4-quinolinil)metoxi]fenil]sulfonil]metilo]. Se describen otros ejemplos de inhibidores de TACE en los documentos WO 99/18074, WO 99/65867, patente de EE. UU. N.º 6.225.311, WO 00/00465, WO 00/09485, WO 98/38179, WO 02/18326, WO 02/096426, WO 03/079986, WO 03/055856, WO 03/053941, WO 03/040103, WO 03/031431, WO 03/024899, WO 03/016248, WO 04/096206, WO 04/033632, WO 04/108086, WO 04/043349, WO 04/032846, WO 04/012663, WO 04/006925 y WO 07/016597.

55 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un corticosteroide como budesonida, corticosterona, cortisol, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona (doca) y aldosterona.

- Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un agonista del receptor β_2 -adrenérgico como formoterol, salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, bambuterol y clenbuterol.
- 5 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un fármaco antidepressivo como sertralina, escitalopram, fluoxetina, bupropión, paroxetina, venlafaxina, trazodona, amitriptilina, citalopram, duloxetina, mirtazapina, nortriptilina, imipramina y litio.
- 10 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un fármaco antipsicótico como clorpromazina, flufenazina, perfenazina, procloroperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol, haloperidol, droperidol, pimozida, melperona, benperidol, triperidol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, paliperidona, bifeprunox y aripiprazol.
- 15 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP, por sus siglas en inglés), por ejemplo, zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; nicaraveno; VIA-2291; etalocib; ketoprofeno, Abt-79175; Abt-85761; tiofen-2-alquilsulfonamidas N-(5-sustituidas); TDT-070; licofelona; PEP-03; tenoxicam; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos como ZD-2138 de Zeneca; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianoftaleno sustituidos con piridinilo como L-739-010; compuestos de 2-cianoquinolina como L-746-530; compuestos de indol y quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.
- 20 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con un antagonista del receptor de leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE, por ejemplo, fenotiazin-3-onas como L-651.392; compuestos amidino como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontezolast; bencencarboximidamidas como BIIL 284/260 y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, praniukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195; masilukast.
- 25 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un inhibidor de PDE4, incluso los inhibidores de la isoforma PDE4D.
- Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con antagonistas del receptor antihistamínico H₁ que incluyen cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.
- 30 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede administrarse en combinación con un antagonista del receptor gastroprotector H₂.
- Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse, además, en combinación con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores α_1 y α_2 , como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina e clorhidrato de etilnorepinefrina.
- 35 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina y telenzepina. Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un agonista de los adrenoceptores β_1 a β_4 que incluye metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol; o metilxantinas que incluyen teofilina y aminopilina; cromoglicato sódico o antagonista de los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3).
- 40 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con un mimético del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés).
- 45 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos que incluye prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.
- 50 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con (a) inhibidores de tripsasa; (b) agonistas del factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés); (c) inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina (ICE, por sus siglas en inglés); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de quinasas MAP; (h) inhibidores de la glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa; (i) antagonistas de receptores de quinina B₁ y B₂; (j) agentes antigotosos, p.ej., colchicina; (k) inhibidores de la xantina oxidasa, p.ej., alopurinol; (l) agentes uricosúricos, p.ej., probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; (m) secretagogos de la hormona de crecimiento; (n) factor de crecimiento

5 transformante (TGF β , por sus siglas en inglés); (o) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés); (p) factor de crecimiento de fibroblastos, p.ej., factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF, por sus siglas en inglés); (q) factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés); (r) crema de capsaicina; (s) antagonistas de los receptores de taquicinas NK₁ y NK₃ como NKP-608C; SB-233412 (talnetant) y D-4418 y (t) inhibidores de la elastasa como UT-77 y ZD-0892.

Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agreganasa; especialmente colagenasa 1 (MMP-1), colagenasa 2 (MMP-8), colagenasa 3 (MMP-13), estromelina 1 (MMP-3), estromelina 2 (MMP-10) y estromelina 3 (MMP-11).

10 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con fármacos antineoplásicos como endostatina y angiostatina o fármacos citotóxicos como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido, taxol, taxotere e inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de VEGF, inhibidores de COX-2 y antimetabolitos como agentes antineoplásicos de metotrexato, en especial fármacos antimicóticos entre los que se incluyen los alcaloides de la vinca como vinblastina y vincristina.

15 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con fármacos antivirales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepticemia como Valant.

20 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con fármacos cardiovasculares como bloqueantes de canales de calcio, fármacos reductores de lípidos como estatinas, fibratos, bloqueantes beta, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina 2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

25 Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con fármacos para el SNC como antidepresivos (como sertralina), fármacos contra el Parkinson (como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP como Tasmara, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal) y fármacos contra el Alzheimer como donepezilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

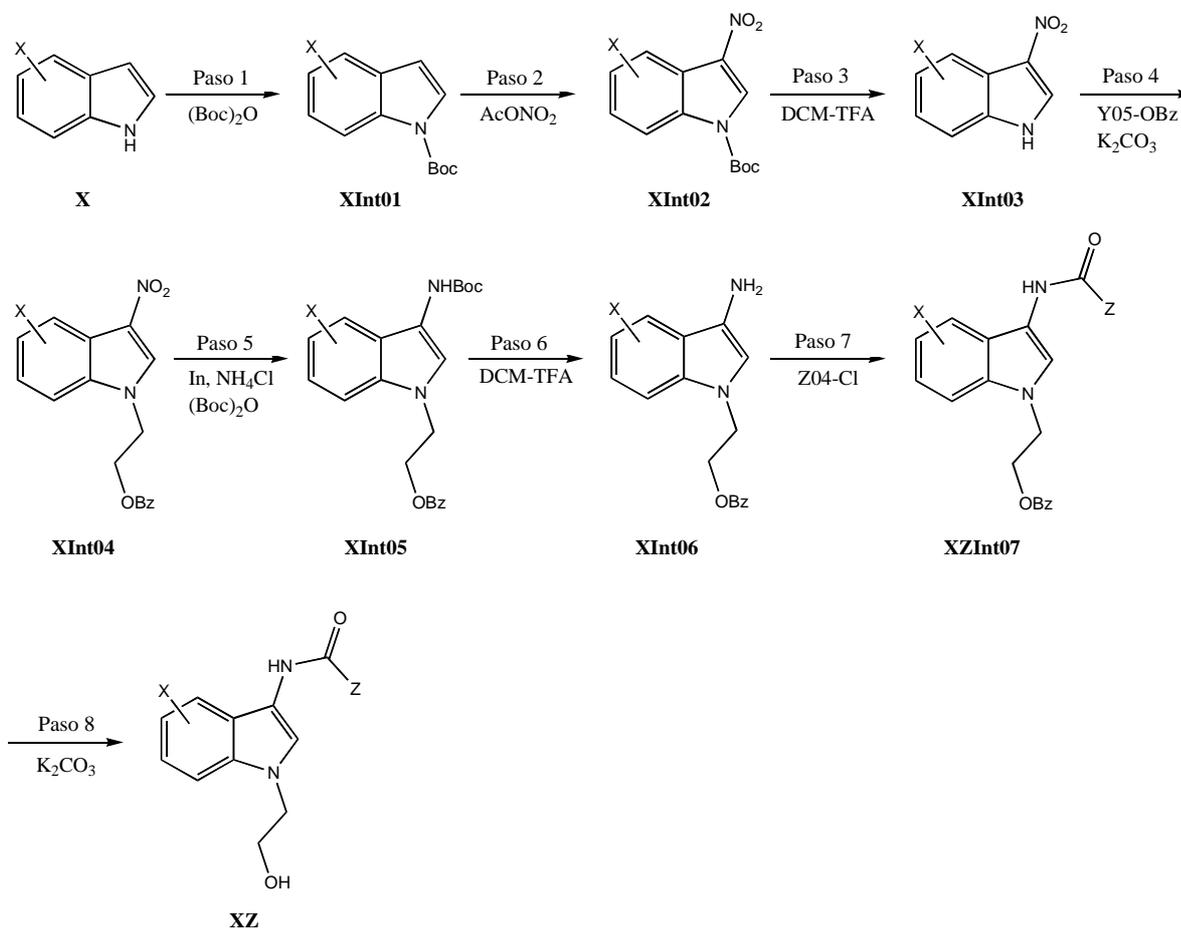
Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en combinación con fármacos antiosteoporosis como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax fármacos inmunodepresores como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

30

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Procedimiento general de síntesis I

5 Procedimiento general para la preparación de XInt01:

A una solución del derivado de indol **X** (1 eq) en TEA y DMAP en DCM a temperatura ambiente se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se lavaron con una solución de HCl 1N, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para conseguir XInt01 en forma de líquido.

10 Procedimiento general para la preparación de XInt02:

A una solución en agitación de XInt01 en Ac_2O a -78°C se añadió una solución enfriada con hielo de HNO_3 fumante en Ac_2O durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando. Tras 16 horas, se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida.

15 Mediante purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 100-200 mesh, 1% EtOAc en éter de petróleo) se obtuvo XInt02 en forma de líquido.

Procedimiento general para la preparación de XInt03:

A una solución en agitación de XInt02 en DCM se añadió TFA a 0°C y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener XInt03.

20

Procedimiento general para la preparación de XInt04:

A una solución en agitación de XInt03 en DMF seco se añadieron benzoato de 2-cloroetilo (Y05-OBz) y K_2CO_3 , y la mezcla resultante se calentó a 60°C. Tras 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases de DCM combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Mediante purificación por trituración se obtuvo XInt04 en forma de sólido.

Procedimiento general para la preparación de XInt05:

A una solución en agitación de XInt04 en MeOH se añadieron indio, $(Boc)_2O$ y NH_4Cl . La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Tras 30 minutos, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Mediante purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 100-200 mesh, EtOAc al 5% en éter de petróleo) se obtuvo XInt05 en forma de sólido.

Procedimiento general para la preparación de XInt06:

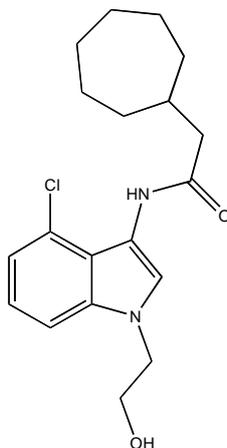
A una solución en agitación de XInt05 en DCM se añadió TFA a 0°C y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener XInt06.

Procedimiento general para la preparación de XInt07:

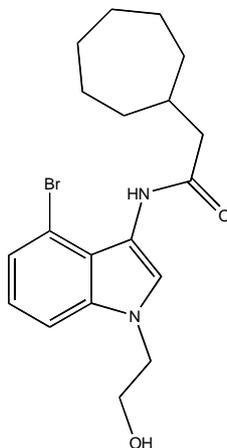
A una solución en agitación de XInt06 en THF (3,0 ml) se añadieron TFA (296 mg, 2,93 mmoles) y un cloruro de ácido Z (p.ej. ácido ciclohexilacético, ácido cicloheptilacético, ácido ciclohexilpropiónico o ácido cicloheptilpropiónico) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Mediante purificación por trituración se obtuvo XInt07 en forma de sólido.

Procedimiento general para la preparación de XZ:

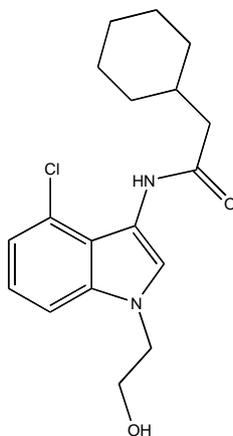
A una solución en agitación de XZInt07 en MeOH se añadió K_2CO_3 y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Mediante purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 100-200 mesh, EtOAc al 50% en éter de petróleo) se obtuvo XZ en forma de sólido.

Ejemplo 2***N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

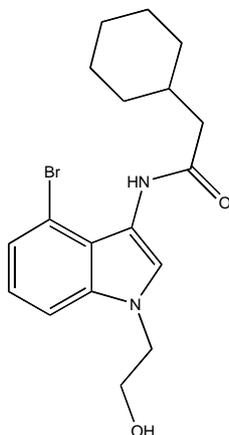
Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$; Peso molecular: 348,9; Relación masa/carga: 348,2 (100,0%), 350,2 (34,6%), 349,2 (21,7%), 351,2 (7,2%); Análisis elemental: C: 65,41; H: 7,22; Cl: 10,16; N: 8,03; O: 9,17.

Ejemplo 3***N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$; Peso molecular: 393,3; Relación masa/carga: 392,1 (100,0%), 394,1 (99,9%), 393,1 (21,7%), 395,1 (21,3%), 396,1 (2,6%); Análisis elemental: C: 58,02; H: 6,41; Br: 20,32; N: 7,12; O: 8,14.

Ejemplo 4***N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

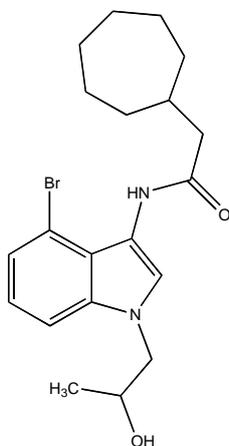
10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$; Peso molecular: 334,8; Relación masa/carga: 334,1 (100,0%), 336,1 (32,5%), 335,1 (20,3%), 337,1 (6,6%), 336,2 (1,9%); Análisis elemental: C: 64,57; H: 6,92; Cl: 10,59; N: 8,37; O: 9,56.

Ejemplo 5***N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

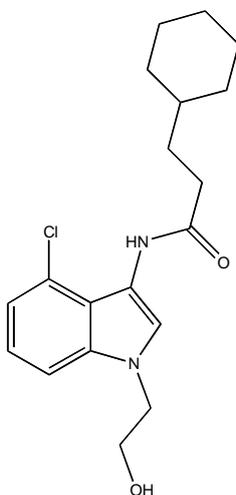
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$; Peso molecular: 379,3; Relación masa/carga: 378,1 (100,0%), 380,1 (99,7%), 379,1 (20,5%), 381,1 (20,2%), 382,1 (2,4%); Análisis elemental: C: 57,00; H: 6,11; Br: 21,07; N: 7,39; O: 8,44.

Ejemplo 6***N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

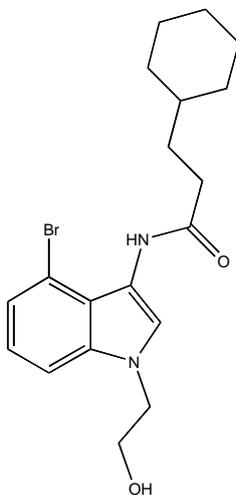
10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}ClN_2O_2$; Peso molecular: 362,9; Relación masa/carga: 362,2 (100,0%), 364,2 (34,8%), 363,2 (22,8%), 365,2 (7,5%); Análisis elemental: C: 66,19; H: 7,50; Cl: 9,77; N: 7,72; O: 8,82.

Ejemplo 7**N-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

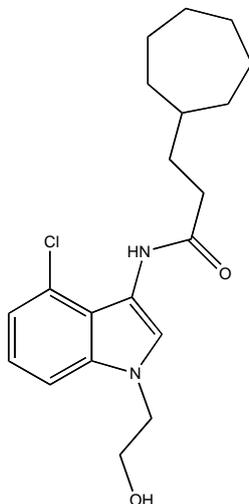
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}BrN_2O_2$; Peso molecular: 407,3; Relación masa/carga: 408,1 (100,0%), 406,1 (99,8%), 407,1 (22,7%), 409,1 (22,4%), 410,1 (2,8%); Análisis elemental: C: 58,97; H: 6,68; Br: 19,62; N: 6,88; O: 7,86.

Ejemplo 8**N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**

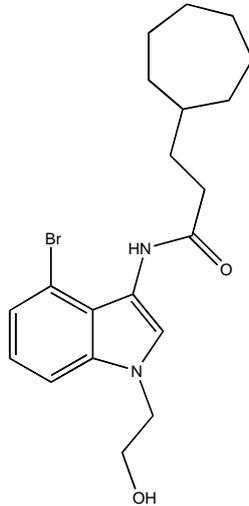
10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$; Peso molecular: 348,9; Relación masa/carga: 348,2 (100,0%), 350,2 (34,6%), 349,2 (21,7%), 351,2 (7,2%); Análisis elemental: C: 65,41; H: 7,22; Cl: 10,16; N: 8,03; O: 9,17.

Ejemplo 9**N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**

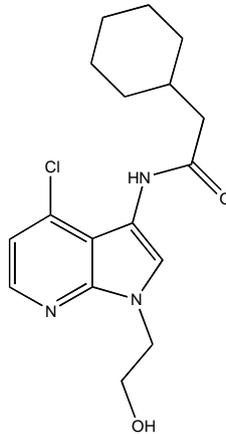
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$; Peso molecular: 393,3; Relación masa/carga: 392,1 (100,0%), 394,1 (99,9%), 393,1 (21,7%), 395,1 (21,3%), 396,1 (2,6%); Análisis elemental: C: 58,02; H: 6,41; Br: 20,32; N: 7,12; O: 8,14.

Ejemplo 10**N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida**

10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}ClN_2O_2$; Peso molecular: 362,9; Relación masa/carga: 362,2 (100,0%), 364,2 (34,8%), 363,2 (22,8%), 365,2 (7,5%); Análisis elemental: C: 66,19; H: 7,50; Cl: 9,77; N: 7,72; O: 8,82.

Ejemplo 11**N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida**

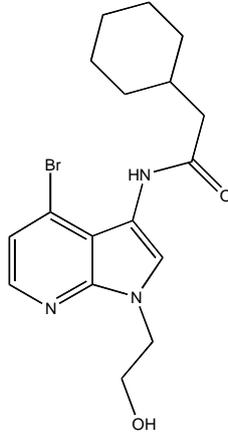
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}BrN_2O_2$; Peso molecular: 407,3; Relación masa/carga: 408,1 (100,0%), 406,1 (99,8%), 407,1 (22,7%), 409,1 (22,4%), 410,1 (2,8%); Análisis elemental: C: 58,97; H: 6,68; Br: 19,62; N: 6,88; O: 7,86.

Ejemplo 12**N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{17}H_{22}ClN_3O_2$; Peso molecular: 335,8; Relación masa/carga: 335,1 (100,0%), 337,1 (34,2%), 336,1 (19,8%), 338,1 (6,4%); Análisis elemental: C: 60,80; H: 6,60; Cl: 10,56; N: 12,51; O: 9,53.

Ejemplo 13

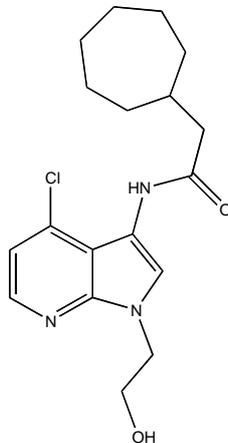
N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida



5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{17}H_{22}BrN_3O_2$; Peso molecular: 380,3; Relación masa/carga: 379,1 (100,0%), 381,1 (99,6%), 380,1 (19,8%), 382,1 (19,5%), 383,1 (2,2%); Análisis elemental: C: 53,69; H: 5,83; Br: 21,01; N: 11,05; O: 8,41.

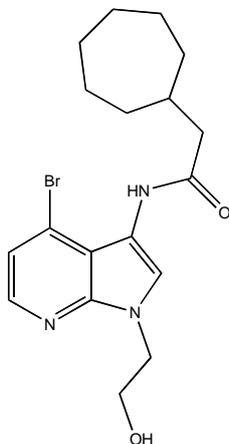
Ejemplo 14

N-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida



10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{24}ClN_3O_2$; Peso molecular: 349,9; Relación masa/carga: 349,2 (100,0%), 351,2 (34,5%), 350,2 (20,9%), 352,2 (6,6%); Análisis elemental: C: 61,79; H: 6,91; Cl: 10,13; N: 12,01; O: 9,15.

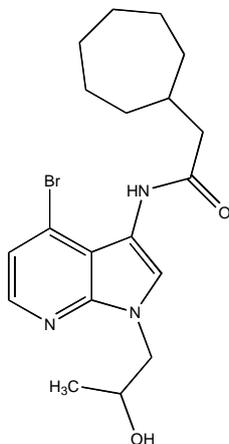
Ejemplo 15**N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{24}BrN_3O_2$; Peso molecular: 394,3; Relación masa/carga: 393,1 (100,0%), 395,1 (99,8%), 394,1 (20,9%), 396,1 (20,6%), 397,1 (2,4%); Análisis elemental: C: 54,83; H: 6,13; Br: 20,26; N: 10,66; O: 8,12.

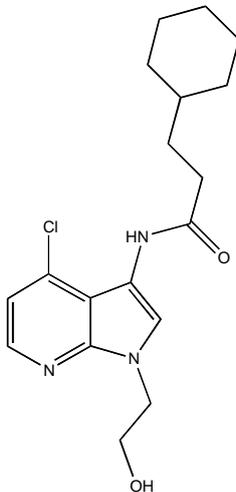
Ejemplo 16**N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{26}ClN_3O_2$; Peso molecular: 363,9; Relación masa/carga: 363,2 (100,0%), 365,2 (34,7%), 364,2 (22,0%), 366,2 (7,3%); Análisis elemental: C: 62,71; H: 7,20; Cl: 9,74; N: 11,55; O: 8,79.

Ejemplo 17***N*-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromo-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina y Z es cloruro de cicloheptilacetilo. Fórmula: C₁₉H₂₆BrN₃O₂; Peso molecular: 408,3; Relación masa/carga: 409,1 (100,0%), 407,1 (100,0%), 408,1 (22,0%), 410,1 (21,7%), 411,1 (2,7%); Análisis elemental: C: 55,89; H: 6,42; Br: 19,57; N: 10,29; O: 7,84.

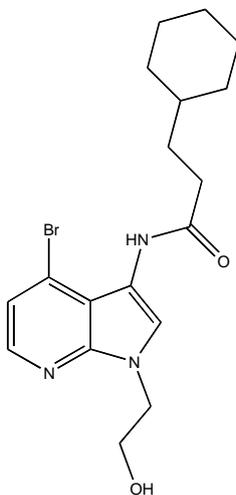
Ejemplo 18***N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**

10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridina y Z es cloruro de ciclohexilpropionilo. Fórmula: C₁₈H₂₄ClN₃O₂; Peso molecular: 349,9; Relación masa/carga: 349,2 (100,0%), 351,2 (34,5%), 350,2 (20,9%), 352,2 (6,6%); Análisis elemental: C: 61,79; H: 6,91; Cl: 10,13; N: 12,01; O: 9,15.

Ejemplo 19

N-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida

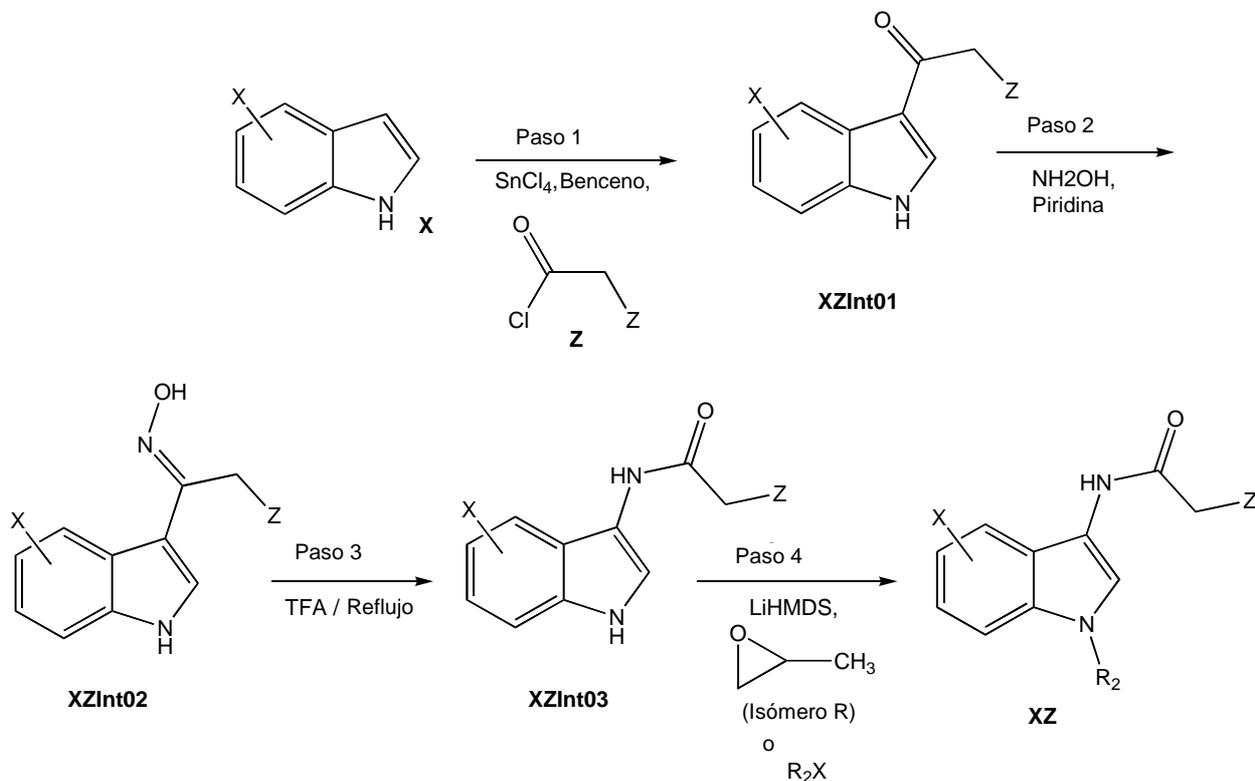


5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 donde X es 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina y Z es cloruro de ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{18}H_{24}BrN_3O_2$; Peso molecular: 394,3; Relación masa/carga: 393,1 (100,0%), 395,1 (99,8%), 394,1 (20,9%), 396,1 (20,6%), 397,1 (2,4%); Análisis elemental: C: 54,83; H: 6,13; Br: 20,26; N: 10,66; O: 8,12.

Entre otros ejemplos preferidos se incluyen los siguientes compuestos:

Ejemplo 20

10 **Procedimiento general de síntesis II**



Procedimiento general para la preparación de XZInt01:

5 A una solución de un derivado de indol **X** (6,6 mmoles) en benceno seco (10 ml) se añadió un cloruro de ácido **Z** (p.ej. cloruro de 2-ciclohexilacetilo, cloruro de 2-cicloheptilacetilo, cloruro de 2-ciclohexilpropionilo o cloruro de 2-cicloheptilpropionilo) (13 mmoles) en benceno seco (10 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de SnCl₄ (26,49 mM) en benceno seco (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre HCl acuoso al 5% (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se agitó 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml), con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y cloroformo para obtener **XZInt01** puro.

10 Procedimiento general para la preparación de XZInt02:

15 A una solución en agitación de XZInt01 (2,25 mmoles) en metanol (10 ml) se añadieron NH₂OH•HCl (4,49 mM) y piridina (6,74 mM) a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se destiló el metanol y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano para obtener **XZInt02**.

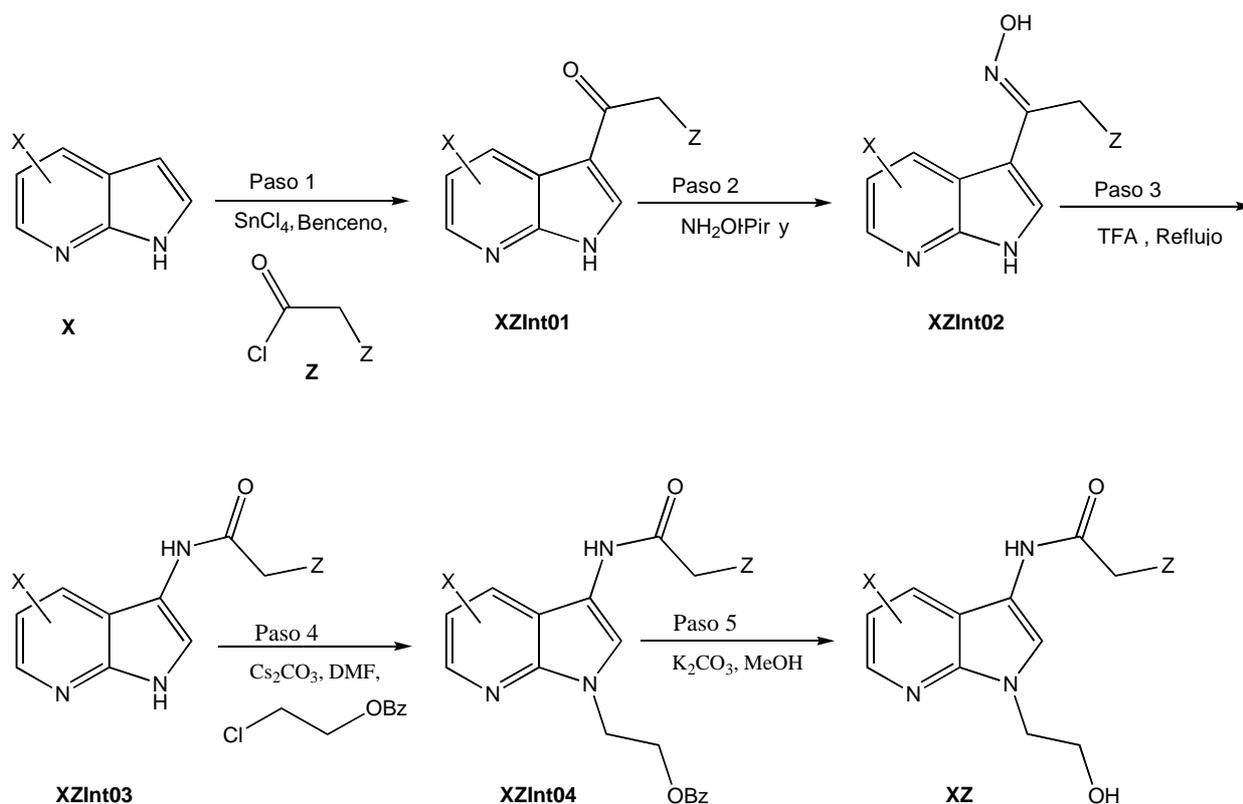
Procedimiento general para la preparación de XZInt03:

20 Se calentó a reflujo XZInt02 (1,8 mmoles) en TFA (15 ml) durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo. Este residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano para obtener **XZInt03**.

Procedimiento general para la preparación de XZ:

25 La mezcla de XZInt03 (0,33 mmoles), óxido o alquilyoduro de (R)-2-propileno (3,3 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,64 mmoles) en DMF seco (2 ml) se mantuvo a 120 °C durante 20 minutos en un microondas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice para obtener **XZ**.

Ejemplo 21**Procedimiento general de síntesis III**



Procedimiento general para la preparación de XZInt01:

A una solución de un derivado de azaindol **X** (6,5 mmoles) en benceno seco se añadió un cloruro de ácido **Z** (p.ej. cloruro de 2-ciclohexilacetilo, cloruro de 2-cicloheptilacetilo, cloruro de 2-ciclohexilpropionilo o cloruro de 2-cicloheptilpropionilo) (13 mmoles) a 0°C y se agitó durante 10 min. Se añadió a ésta SnCl_4 (26,2 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener **XZInt01**.

10 Procedimiento general para la preparación de XZInt02:

A una solución en agitación de XZInt01 (2,8 mmoles) en metanol (16 ml) se añadieron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5,75 mmoles) y piridina (8,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se evaporó y el residuo se diluyó en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano para obtener **XZInt02**.

15 Procedimiento general para la preparación de XZInt03:

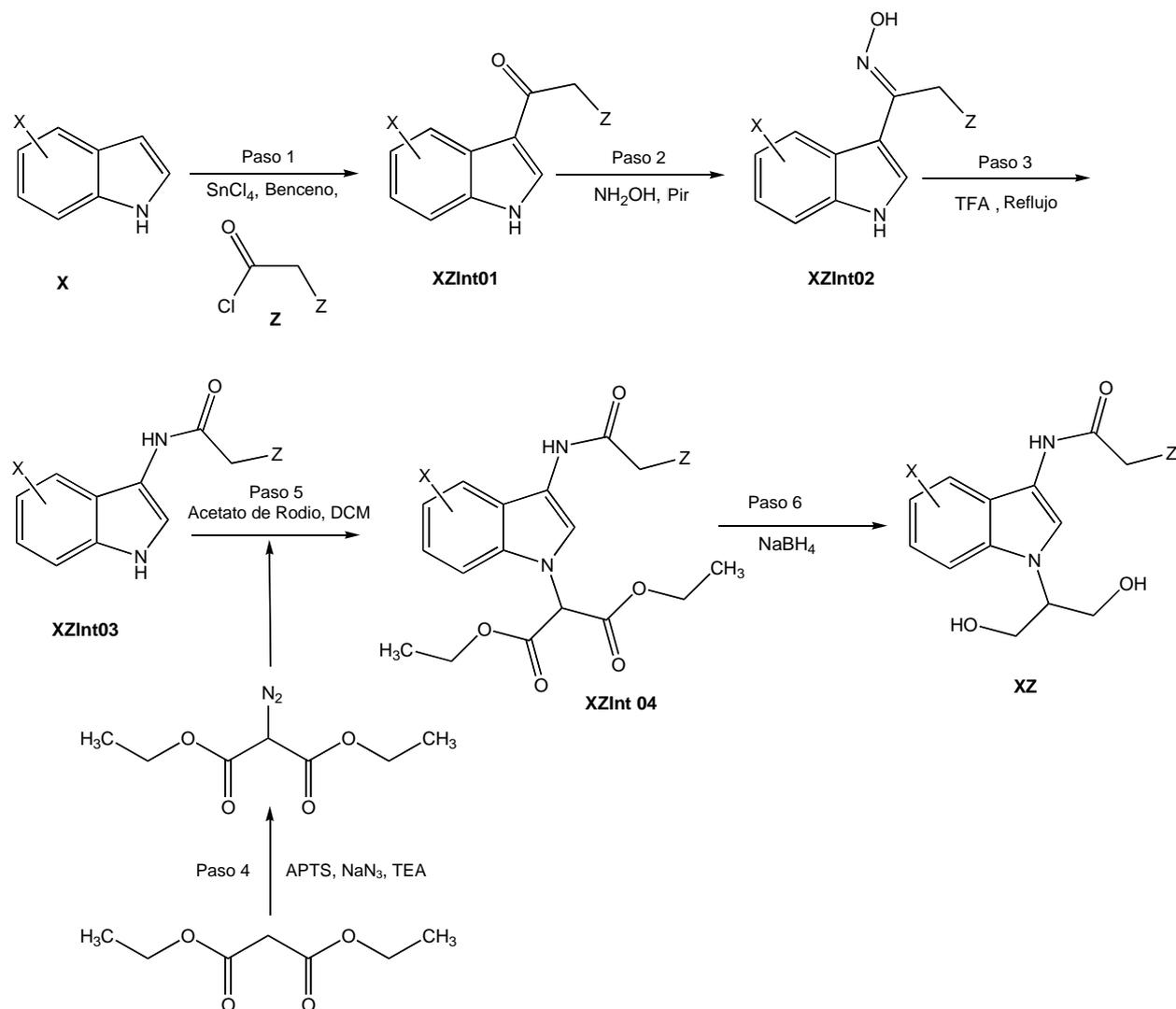
Se calentó a reflujo XZInt02 (1,7 mmoles) en TFA (15 ml) durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante columna en gel de sílice usando acetato de etilo y hexano para obtener **XZInt03**.

20 Procedimiento general para la preparación de XZInt04:

25 A una solución en agitación de XZInt03 (1,2 mmoles) en DMF se añadió Cs_2CO_3 (3,6 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió benzoato de cloroetilo (1,8 mmoles), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice usando acetato de etilo y hexano para obtener **XZInt04**.

Procedimiento general para la preparación de XZ:

A una solución de XZInt04 (0,3 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,0 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La fase orgánica de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto sin procesar se trituró con éter dietílico para obtener **XZ**.

Ejemplo 22**Procedimiento general de síntesis IV**Preparación de 2-(4-cloro-3-(2-cicloheptilacetamido)-indol-1-il)malonato de dietilo (Paso 4)

10 A una solución de azida sódica (4,2 g, 64,6 mmoles) en etanol acuoso al 70% (150 ml) se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (11,8 g, 65,5 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Se añadieron malonato de dietilo (10 g, 62,5 mm) y trietilamina (6,3 g, 65,5 mm) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con hexano (2x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó una vez con una solución de salmuera (50 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener **2-(4-cloro-3-(2-cicloheptilacetamido)-indol-1-il)-malonato de dietilo** en forma de un aceite amarillo (9 g, 77,5%).

15

Procedimiento general para la preparación de XZInt04:

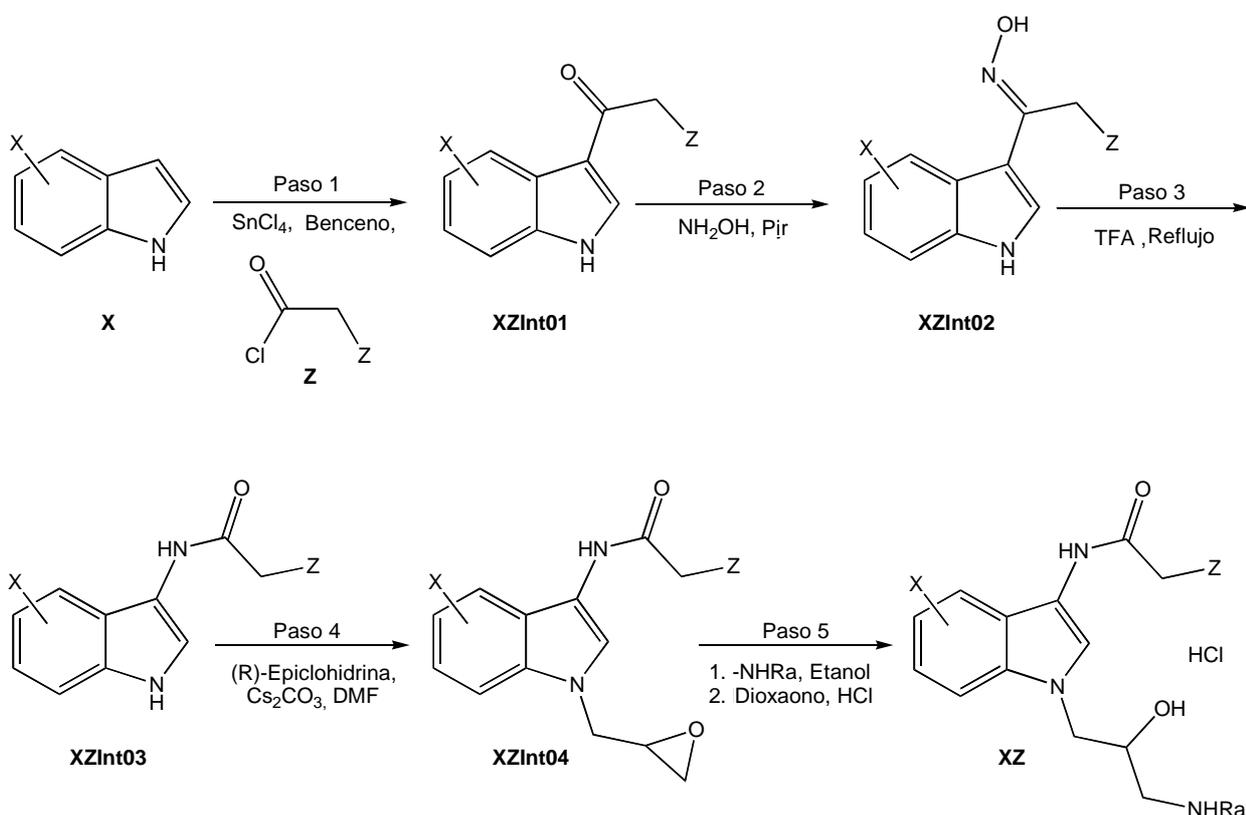
5 A una solución de XZInt03 (1,6 mmoles; ver el ejemplo 20) en DCM (5 ml) se añadió acetato de rodio (0,32 mmoles) y 2-(4-cloro-3-(2-cicloheptilacetamido)-indol-1-il)-malonato de dietilo (4,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó una vez con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El material sin procesar se purificó por cromatografía ultrarrápida con gel de sílice de 100-200 mesh y se eluyó el producto **XZInt04** con 7% acetato de etilo/cloroformo.

Procedimiento general para la preparación de XZ:

10 A una solución en agitación de XZInt04 (0,54 mmoles) en metanol se añadió borohidruro de sodio (2,6 mmoles) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Mediante purificación por cromatografía ultrarrápida con gel de sílice de 100-200 mesh (3% metanol/cloroformo) se obtuvo **XZ**.

Ejemplo 23

15 **Procedimiento general de síntesis V**



Procedimiento general para la preparación de XZInt04:

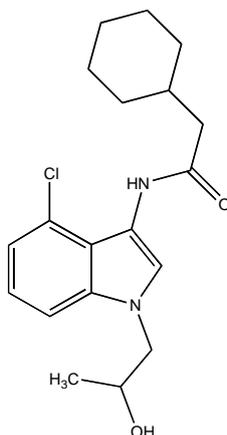
20 A una solución de XZInt03 (1,9 mmoles; ver el ejemplo 20) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (5,9 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió R-(-)-epiclorhidrina (5,9 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a 85° durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó una vez con una solución de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante una columna de gel de sílice (100-200 mesh) usando acetato de etilo / hexano como disolvente para obtener **XZInt04**.

25 Procedimiento general para la preparación de XZ:

A una solución de XZInt04 (0,55 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió amoniaco o alquilamina (10 ml) acuosos y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se destiló conjuntamente con etanol y se trituró con pentano y éter dietílico para obtener el producto sin procesar en forma de sólido, que a continuación se purificó por HPLC. El tratamiento con HCl-dioxano produjo la sal HCl de **XZ**.

5 Ejemplo 24

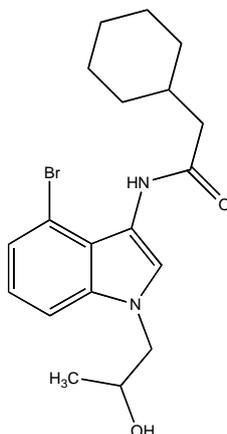
N-(4-cloro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida



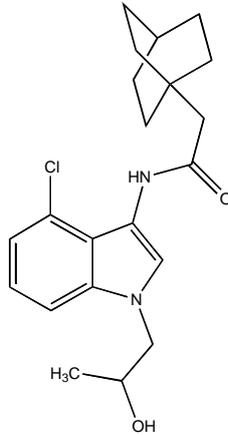
Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$; Peso molecular: 348,9; Relación masa/carga: 348,2 (100,0%), 350,2 (34,6%), 349,2 (21,7%), 351,2 (7,2%); Análisis elemental: C: 65,41; H: 7,22; Cl: 10,16; N: 8,03; O: 9,17.

Ejemplo 25

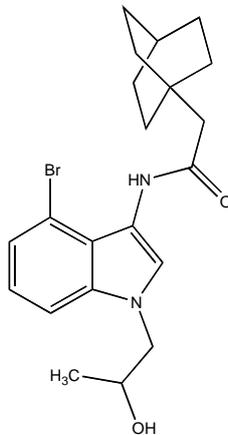
N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$; Peso molecular: 393,3; Relación masa/carga: 392,1 (100,0%), 394,1 (99,9%), 393,1 (21,7%), 395,1 (21,3%), 396,1 (2,6%); Análisis elemental: C: 58,02; H: 6,41; Br: 20,32; N: 7,12; O: 8,14.

Ejemplo 26**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)acetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$; Peso molecular: 374,9; Relación masa/carga: 374,2 (100,0%), 376,2 (35,1%), 375,2 (23,8%), 377,2 (7,9%), 378,2 (1,0%); Análisis elemental: C: 67,28; H: 7,26; Cl: 9,46; N: 7,47; O: 8,54.

Ejemplo 27**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)acetamida**

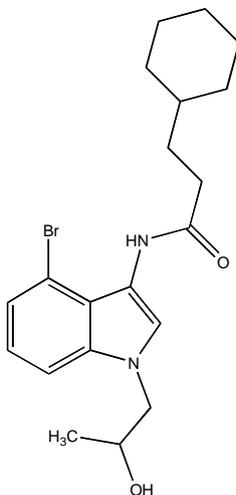
10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{27}BrN_2O_2$; Peso molecular: 419,4; Relación masa/carga: 420,1 (100,0%), 418,1 (99,6%), 419,1 (23,7%), 421,1 (23,4%), 422,1 (3,1%); Análisis elemental: C: 60,15; H: 6,49; Br: 19,05; N: 6,68; O: 7,63.

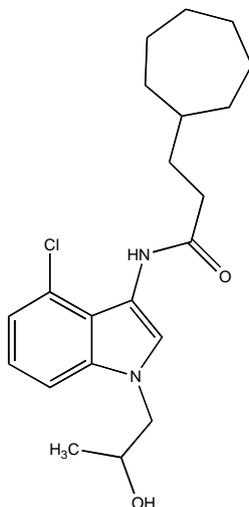
15

Ejemplo 28**N-(4-cloro-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**

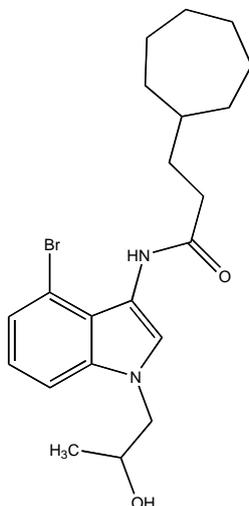
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}ClN_2O_2$; Peso molecular: 362,9; Relación masa/carga: 362,2 (100,0%), 364,2 (34,8%), 363,2 (22,8%), 365,2 (7,5%); Análisis elemental: C: 66,19; H: 7,50; Cl: 9,77; N: 7,72; O: 8,82.

Ejemplo 29**N-(4-bromo-1-(2-hidroxiopropil)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**

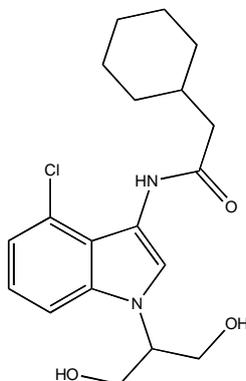
10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}BrN_2O_2$; Peso molecular: 407,3; Relación masa/carga: 408,1 (100,0%), 406,1 (99,8%), 407,1 (22,7%), 409,1 (22,4%), 410,1 (2,8%); Análisis elemental: C: 58,97; H: 6,68; Br: 19,62; N: 6,88; O: 7,86.

Ejemplo 30**N-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida**

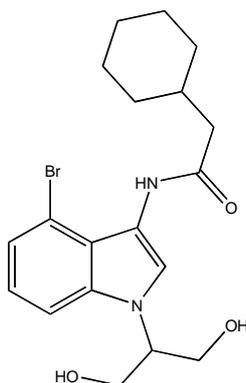
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{29}ClN_2O_2$; Peso molecular: 376,9; Relación masa/carga: 376,2 (100,0%), 378,2 (35,1%), 377,2 (23,9%), 379,2 (7,9%), 380,2 (1,0%); Análisis elemental: C: 66,92; H: 7,76; Cl: 9,41; N: 7,43; O: 8,49.

Ejemplo 31**N-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida**

10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{29}BrN_2O_2$; Peso molecular: 421,4; Relación masa/carga: 422,1 (100,0%), 420,1 (99,7%), 421,1 (23,8%), 423,1 (23,2%), 424,1 (3,0%); Análisis elemental: C: 59,86; H: 6,94; Br: 18,96; N: 6,65; O: 7,59.

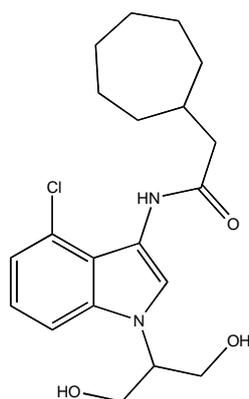
Ejemplo 32**N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}ClN_2O_3$; Peso molecular: 364,9; Relación masa/carga: 364,2 (100,0%), 366,2 (34,8%), 365,2 (21,7%), 367,2 (7,0%); Análisis elemental: C: 62,54; H: 6,91; Cl: 9,72; N: 7,68; O: 13,16.

Ejemplo 33**N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}BrN_2O_3$; Peso molecular: 409,3; Relación masa/carga: 410,1 (100,0%), 408,1 (99,9%), 409,1 (21,7%), 411,1 (21,4%), 412,1 (2,8%); Análisis elemental: C: 55,75; H: 6,16; Br: 19,52; N: 6,84; O: 11,73.

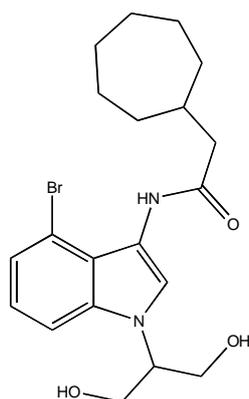
Ejemplo 34**N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}ClN_2O_3$; Peso molecular: 378,9; Relación masa/carga: 378,2 (100,0%), 380,2 (35,1%), 379,2 (22,8%), 381,2 (7,6%), 382,2 (1,0%); Análisis elemental: C: 63,40; H: 7,18; Cl: 9,36; N: 7,39; O: 12,67.

5 Ejemplo 35

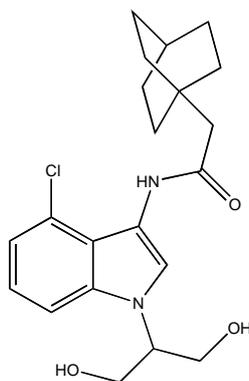
N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida



10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}BrN_2O_3$; Peso molecular: 423,3; Relación masa/carga: 424,1 (100,0%), 422,1 (99,6%), 423,1 (22,7%), 425,1 (22,4%), 426,1 (3,0%); Análisis elemental: C: 56,74; H: 6,43; Br: 18,87; N: 6,62; O: 11,34.

Ejemplo 36

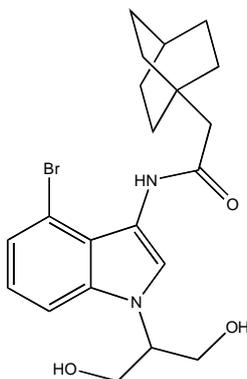
2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)acetamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{27}ClN_2O_3$; Peso molecular: 390,9; Relación masa/carga: 390,2 (100,0%), 392,2 (35,3%), 391,2 (23,9%), 393,2 (8,0%), 394,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 64,52; H: 6,96; Cl: 9,07; N: 7,17; O: 12,28.

5 Ejemplo 37

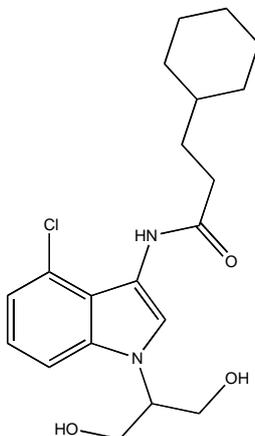
2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)acetamida



10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{27}BrN_2O_3$; Peso molecular: 435,4; Relación masa/carga: 436,1 (100,0%), 434,1 (99,4%), 435,1 (23,7%), 437,1 (23,4%), 438,1 (3,3%); Análisis elemental: C: 57,94; H: 6,25; Br: 18,35; N: 6,43; O: 11,03.

Ejemplo 38

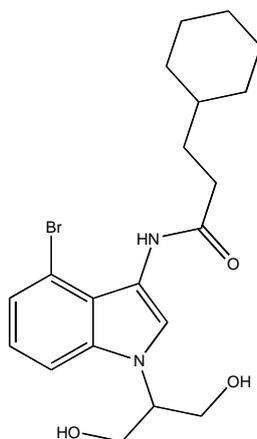
N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida



15 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}ClN_2O_3$; Peso molecular: 378,9; Relación masa/carga: 378,2 (100,0%), 380,2 (35,1%), 379,2 (22,8%), 381,2 (7,6%), 382,2 (1,0%); Análisis elemental: C: 63,40; H: 7,18; Cl: 9,36; N: 7,39; O: 12,67.

Ejemplo 39

N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida

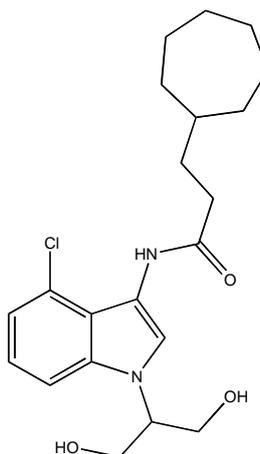


5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{27}BrN_2O_3$; Peso molecular: 423,3; Relación masa/carga: 424,1 (100,0%), 422,1 (99,6%), 423,1 (22,7%), 425,1 (22,4%), 426,1 (3,0%); Análisis elemental: C: 56,74; H: 6,43; Br: 18,87; N: 6,62; O: 11,34.

Ejemplo 40

N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida

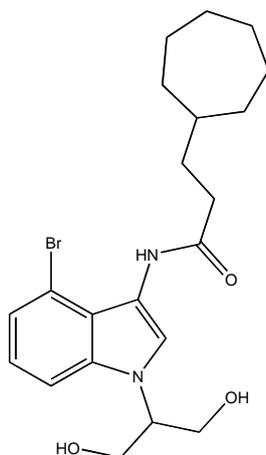


10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{29}ClN_2O_3$; Peso molecular: 392,9; Relación masa/carga: 392,2 (100,0%), 394,2 (35,3%), 393,2 (23,9%), 395,2 (8,0%), 396,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 64,19; H: 7,44; Cl: 9,02; N: 7,13; O: 12,22.

Ejemplo 41

N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida

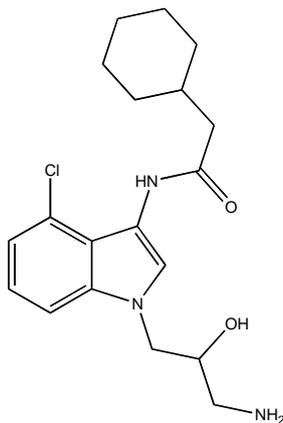


5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{29}BrN_2O_3$; Peso molecular: 437,4; Relación masa/carga: 438,1 (100,0%), 436,1 (99,4%), 437,1 (23,8%), 439,1 (23,4%), 440,1 (3,3%); Análisis elemental: C: 57,67; H: 6,68; Br: 18,27; N: 6,40; O: 10,97.

Ejemplo 42

N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida

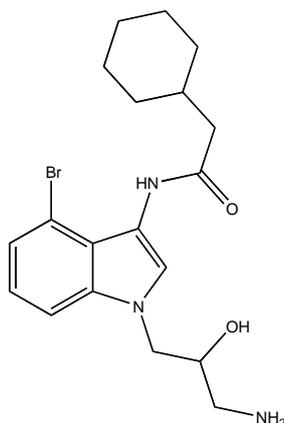


10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{26}ClN_3O_2$; Peso molecular: 363,9; Relación masa/carga: 363,2 (100,0%), 365,2 (34,7%), 364,2 (22,0%), 366,2 (7,3%); Análisis elemental: C: 62,71; H: 7,20; Cl: 9,74; N: 11,55; O: 8,79.

Ejemplo 43

N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida

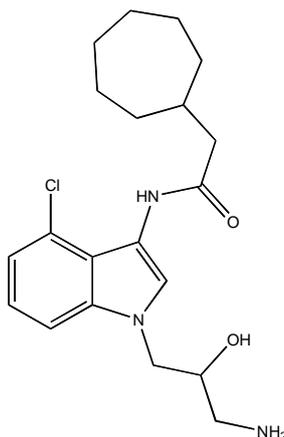


5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{26}BrN_3O_2$; Peso molecular: 408,3; Relación masa/carga: 409,1 (100,0%), 407,1 (100,0%), 408,1 (22,0%), 410,1 (21,7%), 411,1 (2,7%); Análisis elemental: C: 55,89; H: 6,42; Br: 19,57; N: 10,29; O: 7,84.

Ejemplo 44

N-(1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida

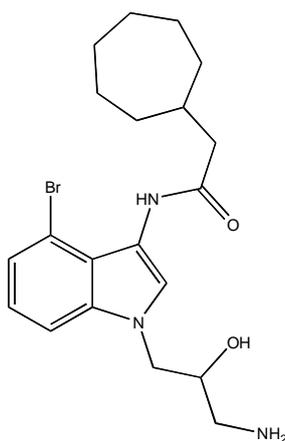


10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}ClN_3O_2$; Peso molecular: 377,9; Relación masa/carga: 377,2 (100,0%), 379,2 (34,9%), 378,2 (23,1%), 380,2 (7,7%); Análisis elemental: C: 63,56; H: 7,47; Cl: 9,38; N: 11,12; O: 8,47.

Ejemplo 45

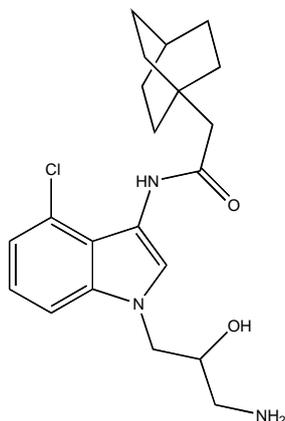
N-(1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}BrN_3O_2$; Peso molecular: 422,4; Relación masa/carga: 423,1 (100,0%), 421,1 (99,8%), 422,1 (23,1%), 424,1 (22,7%), 425,1 (2,9%); Análisis elemental: C: 56,87; H: 6,68; Br: 18,92; N: 9,95; O: 7,58.

5 Ejemplo 46

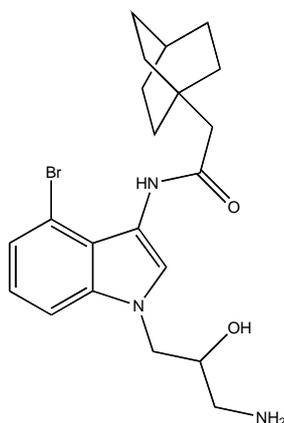
N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida



10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{28}ClN_3O_2$; Peso molecular: 389,9; Relación masa/carga: 389,2 (100,0%), 391,2 (35,2%), 390,2 (24,2%), 392,2 (8,0%), 393,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 64,69; H: 7,24; Cl: 9,09; N: 10,78; O: 8,21.

Ejemplo 47

N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida

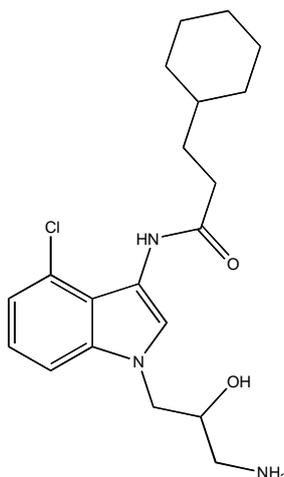


5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{28}BrN_3O_2$; Peso molecular: 434,4; Relación masa/carga: 435,1 (100,0%), 433,1 (99,5%), 434,1 (24,1%), 436,1 (23,7%), 437,1 (3,1%); Análisis elemental: C: 58,07; H: 6,50; Br: 18,40; N: 9,67; O: 7,37.

Ejemplo 48

N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida

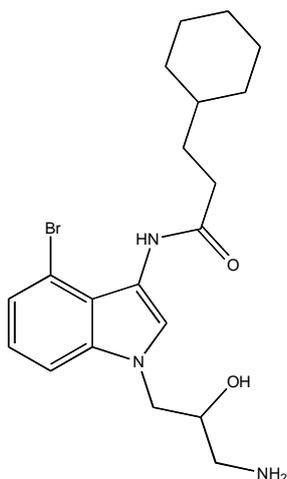


10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}ClN_3O_2$; Peso molecular: 377,9; Relación masa/carga: 377,2 (100,0%), 379,2 (34,9%), 378,2 (23,1%), 380,2 (7,7%); Análisis elemental: C: 63,56; H: 7,47; Cl: 9,38; N: 11,12; O: 8,47.

Ejemplo 49

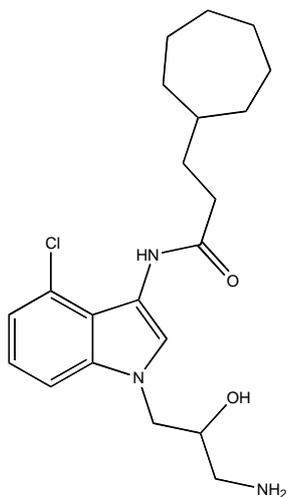
N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}BrN_3O_2$; Peso molecular: 422,4; Relación masa/carga: 423,1 (100,0%), 421,1 (99,8%), 422,1 (23,1%), 424,1 (22,7%), 425,1 (2,9%); Análisis elemental: C: 56,87; H: 6,68; Br: 18,92; N: 9,95; O: 7,58.

5 Ejemplo 50

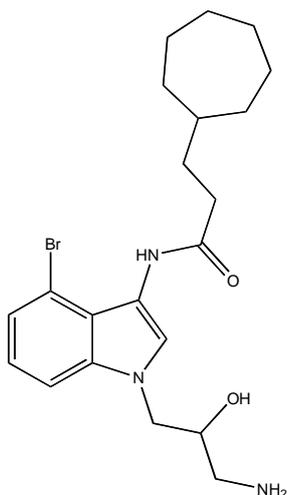
N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida



10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$; Peso molecular: 391,9; Relación masa/carga: 391,2 (100,0%), 393,2 (35,2%), 392,2 (24,2%), 394,2 (8,1%), 395,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 64,35; H: 7,72; Cl: 9,05; N: 10,72; O: 8,16.

Ejemplo 51

N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida

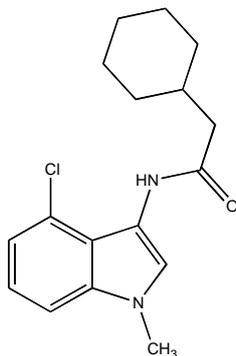


5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{21}H_{30}BrN_3O_2$; Peso molecular: 436,4; Relación masa/carga: 437,2 (100,0%), 435,2 (99,5%), 436,2 (23,0%), 438,2 (22,7%), 439,2 (3,1%), 436,1 (1,1%), 438,1 (1,1%); Análisis elemental: C: 57,80; H: 6,93; Br: 18,31; N: 9,63; O: 7,33.

Ejemplo 52

N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida

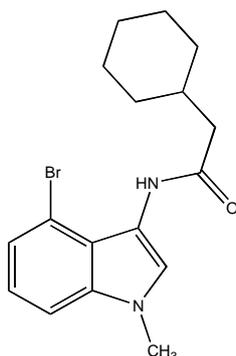


10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{17}H_{21}ClN_2O$; Peso molecular: 304,8; Relación masa/carga: 304,1 (100,0%), 306,1 (33,9%), 305,1 (19,4%), 307,1 (6,3%); Análisis elemental: C: 66,99; H: 6,94; Cl: 11,63; N: 9,19; O: 5,25.

Ejemplo 53

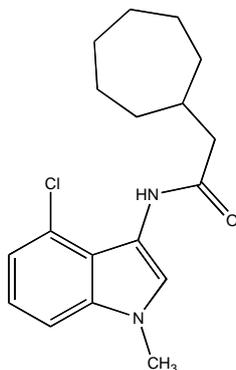
N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{17}H_{21}BrN_2O$; Peso molecular: 349,3; Relación masa/carga: 348,1 (100,0%), 350,1 (99,3%), 349,1 (19,4%), 351,1 (19,0%), 352,1 (1,9%); Análisis elemental: C: 58,46; H: 6,06; Br: 22,88; N: 8,02; O: 4,58.

5 Ejemplo 54

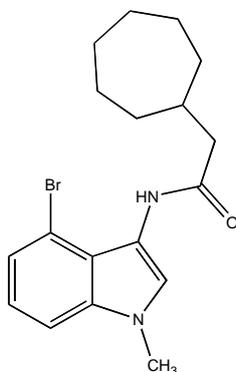
N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida



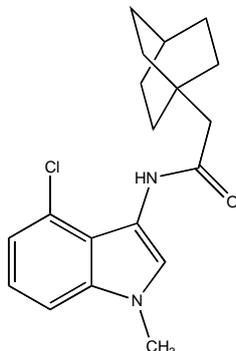
10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}ClN_2O$; Peso molecular: 318,8; Relación masa/carga: 318,1 (100,0%), 320,1 (32,0%), 319,2 (19,8%), 321,2 (6,5%), 320,2 (2,2%); Análisis elemental: C: 67,81; H: 7,27; Cl: 11,12; N: 8,79; O: 5,02.

Ejemplo 55

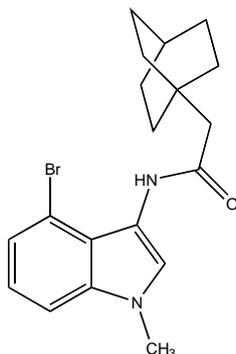
N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida



15 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}BrN_2O$; Peso molecular: 363,3; Relación masa/carga: 362,1 (100,0%), 364,1 (99,5%), 363,1 (20,5%), 365,1 (20,1%), 366,1 (2,2%); Análisis elemental: C: 59,51; H: 6,38; Br: 21,99; N: 7,71; O: 4,40.

Ejemplo 56**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida**

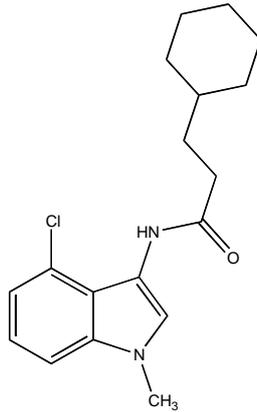
5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{23}ClN_2O$; Peso molecular: 330,9; Relación masa/carga: 330,1 (100,0%), 332,1 (32,0%), 331,2 (20,9%), 333,2 (6,9%), 332,2 (2,4%); Análisis elemental: C: 68,97; H: 7,01; Cl: 10,72; N: 8,47; O: 4,84.

Ejemplo 57**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida**

10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{19}H_{23}BrN_2O$; Peso molecular: 375,3; Relación masa/carga: 374,1 (100,0%), 376,1 (99,7%), 375,1 (21,6%), 377,1 (21,2%), 378,1 (2,4%); Análisis elemental: C: 60,81; H: 6,18; Br: 21,29; N: 7,46; O: 4,26.

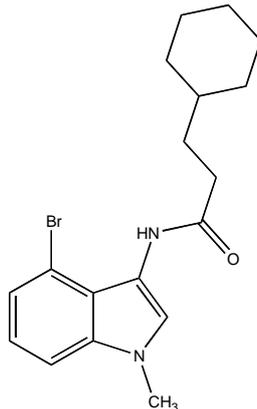
15 Ejemplo 58**N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida**



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}ClN_2O$; Peso molecular: 318,8; Relación masa/carga: 318,1 (100,0%), 320,1 (32,0%), 319,2 (19,8%), 321,2 (6,5%), 320,2 (2,2%); Análisis elemental: C: 67,81; H: 7,27; Cl: 11,12; N: 8,79; O: 5,02.

5 Ejemplo 59

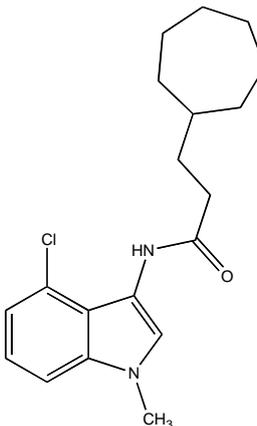
N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida



10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilpropionilo. Fórmula: $C_{18}H_{23}BrN_2O$; Peso molecular: 363,3; Relación masa/carga: 362,1 (100,0%), 364,1 (99,5%), 363,1 (20,5%), 365,1 (20,1%), 366,1 (2,2%); Análisis elemental: C: 59,51; H: 6,38; Br: 21,99; N: 7,71; O: 4,40.

Ejemplo 60

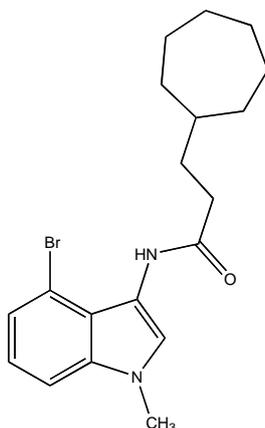
N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida



Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}ClN_2O$; Peso molecular: 332,9; Relación masa/carga: 332,2 (100,0%), 334,2 (34,4%), 333,2 (21,6%), 335,2 (7,1%); Análisis elemental: C: 68,56; H: 7,57; Cl: 10,65; N: 8,42; O: 4,81.

Ejemplo 61

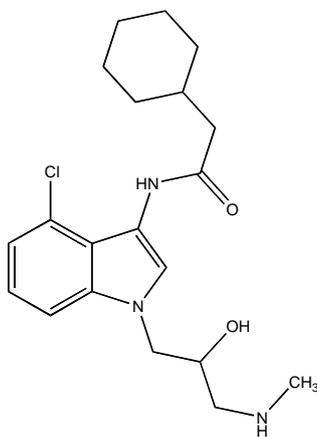
5 N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida



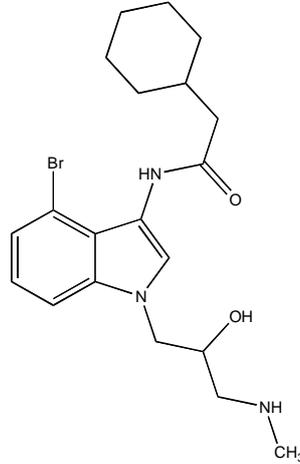
Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilpropionilo. Fórmula: $C_{19}H_{25}BrN_2O$; Peso molecular: 377,3; Relación masa/carga: 376,1 (100,0%), 378,1 (99,7%), 377,1 (21,6%), 379,1 (21,2%), 380,1 (2,4%); Análisis elemental: C: 60,48; H: 6,68; Br: 21,18; N: 7,42; O: 4,24.

10 Ejemplo 62

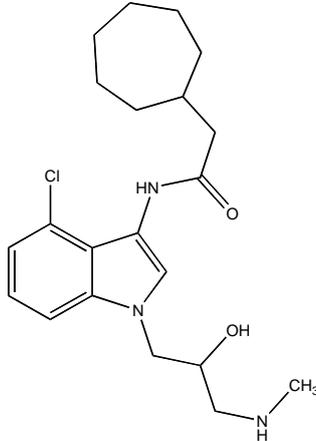
N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida



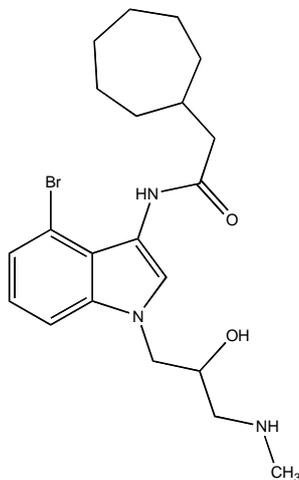
Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}ClN_3O_2$; Peso molecular: 377,9; Relación masa/carga: 377,2 (100,0%), 379,2 (34,9%), 378,2 (23,1%), 380,2 (7,7%); Análisis elemental: C: 63,56; H: 7,47; Cl: 9,38; N: 11,12; O: 8,47.

Ejemplo 63**N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida**

5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-ciclohexilacetilo. Fórmula: $C_{20}H_{28}BrN_3O_2$; Peso molecular: 422,4; Relación masa/carga: 423,1 (100,0%), 421,1 (99,8%), 422,1 (23,1%), 424,1 (22,7%), 425,1 (2,9%); Análisis elemental: C: 56,87; H: 6,68; Br: 18,92; N: 9,95; O: 7,58.

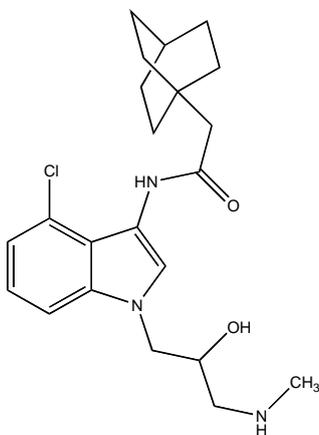
Ejemplo 64**N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

10 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$; Peso molecular: 391,9; Relación masa/carga: 391,2 (100,0%), 393,2 (35,2%), 392,2 (24,2%), 394,2 (8,1%), 395,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 64,35; H: 7,72; Cl: 9,05; N: 10,72; O: 8,16.

Ejemplo 65***N*-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida**

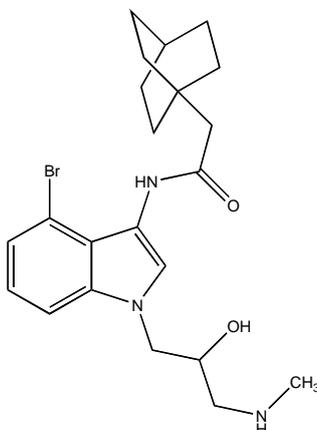
5

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de 2-cicloheptilacetilo. Fórmula: $C_{21}H_{30}BrN_3O_2$; Peso molecular: 436,4; Relación masa/carga: 437,2 (100,0%), 435,2 (99,5%), 436,2 (23,0%), 438,2 (22,7%), 439,2 (3,1%), 436,1 (1,1%), 438,1 (1,1%); Análisis elemental: C: 57,80; H: 6,93; Br: 18,31; N: 9,63; O: 7,33.

Ejemplo 66**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-*N*-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1*H*-indol-3-il)acetamida**

10

Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-cloroindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: $C_{22}H_{30}ClN_3O_2$; Peso molecular: 403,9; Relación masa/carga: 403,2 (100,0%), 405,2 (35,4%), 404,2 (25,3%), 406,2 (8,4%), 407,2 (1,1%); Análisis elemental: C: 65,41; H: 7,49; Cl: 8,78; N: 10,40; O: 7,92.

Ejemplo 67**2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)acetamida**

- 5 Sintetizado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 donde X es 4-bromoindol y Z es cloruro de biciclo[2.2.2]octan-1-ilacetilo. Fórmula: C₂₂H₃₀BrN₃O₂; Peso molecular: 448,4; Relación masa/carga: 449,2 (100,0%), 447,2 (99,2%), 448,2 (24,0%), 450,2 (23,7%), 451,2 (3,4%), 448,1 (1,1%), 450,1 (1,1%); Análisis elemental: C: 58,93; H: 6,74; Br: 17,82; N: 9,37; O: 7,14.

Ejemplo 68**Los compuestos de N-indol-3-il-acetamida y N-azaindol-3-il-acetamida antagonizan la actividad de P2X7R**

- 10 La inhibición de la actividad de P2X7R mediante los compuestos de la presente invención se evalúa midiendo la entrada de calcio en células Hek293 (ECACC N.º 85120602) que han sido transfectadas de forma estable con un ADNc para el P2X7R humano.

- 15 Las células Hek293 son células embrionarias de riñón humano que no expresan P2X7R endógeno (Surprenant y col. (1996) Science 272:735-738). Las células Hek293 que expresan P2X7R se generaron mediante transfección con lipofectamina del ADNc de P2X7R humano (número de registro de Genbank BC011913) bajo el control del promotor de expresión inmediata temprana del citomegalovirus humano (CMV) e insertado en el vector cpDNA3.1 (Invitrogen). Las células se cultivaron a 37°C con CO₂ al 8,5% en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; GibcoBRL/Invitrogen) con un suplemento de suero de ternera fetal inactivado por calor (10% v/v), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 unidades/ml, estreptomomicina 0,1 mg/ml y geneticina G418 750 µg/ml (GibcoBRL/Invitrogen).

- 20 La inhibición de P2X7R estimulado por Bz-ATP mediante los compuestos de ensayo se controló midiendo los cambios en la entrada de calcio utilizando el colorante fluorescente Fluo-4-AM según las recomendaciones del fabricante (Molecular Devices Corporation, EE. UU.). En resumen, las células Hek293 que expresan P2X7R se cultivaron en placas de 96 pocillos a una densidad final de aproximadamente 10.000 células por pocillo. El día del experimento, se eliminó completamente el medio de cultivo de los pocillos y las células se lavaron una vez con el tampón del ensayo (solución salina equilibrada de Hank (HBSS) 1X con tampón Hepes 20 mM a pH 7,4 y Probenecid 250 mM; GibcoBRL/Invitrogen). Las células se incubaron en 50 µl del tampón del ensayo con colorante fluorescente Fluo-4 AM 100 µM por pocillo durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se eliminó el tampón del ensayo que contenía el colorante fluorescente Fluo-4 AM, las células se lavaron una vez con tampón del ensayo (sin Fluo-4 AM) y se añadió a cada pocillo 100 µl de tampón del ensayo (sin Fluo-4 AM) con los compuestos de ensayo. Tras una incubación de 15 minutos, se añadió Bz-ATP 100 µM y se midió la fluorescencia en un aparato FlexStation II (Molecular Devices, EE. UU.) según los siguientes parámetros: longitud de onda de excitación 485 nm; longitud de onda de emisión 525 nm; longitud de onda de corte 515 nm; longitud de pipeta 100 µl; volumen de transferencia 25 µl; concentración compuesto igual a 5 veces; velocidad de adición tipo 3. Los compuestos de ensayo se añadieron en concentraciones de 0,001 µM a 60 µM. Los datos de fluorescencia se procesaron con un lapso de tiempo de respuesta de 15 segundos, registrando 45 segundos, línea base calibrada con 2 puntos y multiplicador del % de línea base ajustado a 3. A continuación, se calculó el área de la curva resultante y se determinó la concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) para cada compuesto de ensayo con el programa informático SoftMax Pro (Molecular Devices, EE. UU.). Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la actividad de P2X7R con una IC₅₀ entre 1 µM y 0,001 µM. Por ejemplo, la IC₅₀ del compuesto descrito en el Ejemplo 2 es aproximadamente de 0,0038 µM.
- 35

Ejemplo 69**Los compuestos de N-indol-3-il-acetamida y N-azaindol-3-il-acetamida reducen la secreción de interleuquina-1 beta**

5 Los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la secreción de IL-1 beta se calcularon utilizando monocitos humanos aislados.

10 En resumen, los monocitos humanos se aislaron de sangre humana mediante Ficoll-Paque a partir de la capa leucoplaquetaria como se describe a continuación. La capa leucoplaquetaria es una capa blanca grisácea de glóbulos blancos y plaquetas que se acumula en la superficie de los eritrocitos sedimentados cuando se deja reposar o se centrifuga la sangre. Cada capa leucoplaquetaria (una por donante) se diluyó con PBS y se añadieron 20 ml sobre 15 ml de Ficoll-Paque. El gradiente se centrifugó a 900 g durante 20 min a temperatura ambiente. La interfase blanca se transfirió a un nuevo tubo, se lavó 3 veces con PBS con tres pasos de centrifugación (600, 400 y 250 g) de 10 min cada uno a temperatura ambiente. El sedimento celular de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) se resuspendió (1×10^7 células/ml) en medio RPMI 1640 con un suplemento de suero humano inactivado por calor al 5%. La suspensión de PBMC resultante contiene monocitos y linfocitos. Se dejó que los monocitos se adhiriesen durante 24 h a 37°C, con CO₂ al 5% y los linfocitos no adhesivos se eliminaron mediante lavado con PBS. Las PBMC se diferenciaron en macrófagos antes de 5 días de incubación a 37°C, con CO₂ al 5%. El día 5, se contaron las células, se resuspendieron en el medio RPMI 1640 con un suplemento de suero humano al 5% a una concentración de 1×10^6 /ml y se dispusieron en placas de 24 pocillos (5×10^5 células/pocillo). El día 6, se eliminó el medio y se sustituyó por RPMI 1640 con un suplemento de suero bovino fetal al 10% inactivado por calor para evitar la contaminación de IL-1 β procedente del suero humano.

20 El día del experimento, los macrófagos se estimularon previamente durante 2 horas con LPS a 1 μ g/ml a 37°C. A continuación, se añadió Bz-ATP 100 μ M a las células y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Se añadió AFC- 5128 (ver las figuras para las concentraciones) 5 minutos antes de la estimulación con Bz-ATP. Las muestras control corresponden a las células sin ningún tratamiento. Tras la incubación, se recogieron los sobrenadantes por centrifugación (250 g durante 5 minutos) y se midió la secreción de IL-1 β utilizando el kit de ELISA Quantikine para IL-1 beta/IL-1F2 humana siguiendo las instrucciones del fabricante. Se evaluaron varios donantes por separado para AFC-5128. Cada donante se evaluó por triplicado para cada tratamiento. Se midió la D.O. a 450 nm para todos los valores puntuales y se calculó la concentración de IL-1 β en base a una curva patrón. Se calculó, además, la concentración de IL1 β para tener una concentración en células pg/ml/ 10^6 , junto con su desviación típica.

30 Un ejemplo de reducción de la secreción IL-1beta por los compuestos de la invención (en este caso, el compuesto descrito en el Ejemplo 2) se ilustra en la Figura 1.

Ejemplo 70**Efectos analgésicos y antiinflamatorios**

35 En este ejemplo se muestran los beneficios analgésicos y antiinflamatorios de los compuestos de la presente invención utilizando un modelo de inflamación por formación de edema en la pata de ratas inducido por carragenano.

40 Ratas macho adultas Sprague Dawley se sensibilizaron mediante una inyección subcutánea de carragenano (suspensión al 1%, 0,1 ml) en la planta de la pata trasera derecha. Una hora después de la sensibilización con carragenano, se administró por vía oral una suspensión del compuesto en metilcelulosa al 0,5% o el vehículo (metilcelulosa al 0,5%). A continuación se marcó la pata con tinta indeleble a nivel del maléolo lateral de modo que la pata se pudiera sumergir en la celda del pletismómetro hasta la altura de esta marca. Un pletismómetro permite medir cambios de volumen pequeños en la pata. Una hora después de la administración del compuesto o de vehículo (o 2 horas tras la sensibilización con carragenano), se llevó a cabo la prueba plantar seguida del registro del volumen de la pata.

45 Para la prueba plantar, cada rata se colocó de pie sobre un cristal precalentado. Ambas patas traseras del animal se estimularon con una fuente de calor radiante. Se registró la latencia de retirada de la pata de los estímulos. Un aumento de la latencia de respuesta de retirada de la pata se interpreta como una respuesta analgésica. Se realizaron tres ensayos con cada animal para obtener una latencia de retirada promedio. La latencia de retirada de la pata promedio (PWL, por sus siglas en inglés) del grupo de ensayo se comparó con el grupo tratado con el vehículo.

50 Para el ensayo del edema de la pata, el aumento de volumen de la pata de cada animal se calculó restando el volumen de la pata trasera izquierda del volumen de la pata trasera derecha (Diferencia en el volumen de la pata = volumen de la pata trasera derecha - volumen de la pata trasera izquierda). Una inhibición del crecimiento del volumen de la pata se interpreta como una respuesta antiinflamatoria. Los resultados observados se verificaron estadísticamente utilizando pruebas de comparación múltiple de Tukey para ANOVA. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Se evaluó la capacidad de un compuesto de la presente invención (el compuesto descrito en el Ejemplo 2) para aumentar la latencia de retirada de la pata en respuesta al estímulo por calor, lo cual es indicativo de una respuesta analgésica.

5 También se evaluó la capacidad de un compuesto de la presente invención para inhibir el edema de la pata inducido por carragenano, lo que se interpreta como una respuesta antiinflamatoria.

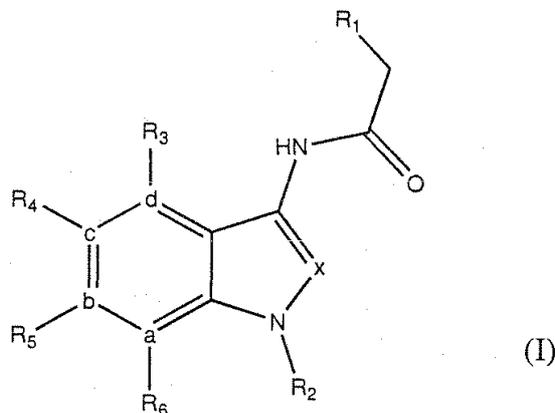
DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS:

Figura 1. Inhibición de la secreción de IL-1beta (* $p < 0,01$).

Figura 2. Efectos analgésicos y antiinflamatorios en un modelo de inflamación (***) $p < 0,001$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general:



donde

- 5
- R₁ es un grupo mono o bicicloalquilalquilo o un grupo mono o bicicloalquilo;
 - R₂ se selecciona entre un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado que opcionalmente puede estar sustituido con -OH, -CH₂-OH, alcoxi C₁-C₅, NH₂⁻, N(R_a)₂⁻, NHR_a⁻, CN-, CF₃, halógeno, piperidino, morfolino, pirrolidino, 5H-tetrazolilpropilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo o etilmetilcarbamoilo, donde R_a es un alquilo C₁-C₅;
 - R₃, R₄, R₅ y R₆ en cada aparición se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi, ciano o trifluorometilo;
 - a, b, c y d en cada aparición se seleccionan independientemente entre carbono o nitrógeno, x es CH o N, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 10
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados entre -OH, -CH₂-OH, alcoxi C₁-C₅, -NH₂, NHR_a, -CN, -CF₃, halógeno, piperidino, morfolino, pirrolidino o 5H-tetrazolilpropilo.
- 15
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R₁ es un grupo seleccionado entre ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilo, cicloheptilmetilo, biciclo[2.2.2]octan-1-ilo y biciclo[2.2.2]octan-1-ilmetilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R₂ es alquilo C₁-C₅ o hidroxialquilo C₂-C₅.
- 20
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos dos de los grupos R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que x es CH.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que x es N.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que a, b, c y d son C.
- 25
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que uno de los átomos a, b, c y d es N.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionado entre:
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,

ES 2 380 908 T3

- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 5 - *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-bromo-1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-cloro-1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- *N*-(4-bromo-1-(hidroximetil)-1*H*-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 10 - *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 15 - *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- 20 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-*N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)acetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-*N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)acetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- *N*-(4-cloro-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 25 - *N*-(4-bromo-1-(2-hidroxipropil)-1*H*-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- *N*-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- *N*-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- *N*-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1*H*-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 30 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-*N*-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1*H*-indol-3-il)acetamida,

ES 2 380 908 T3

- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)acetamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 5 - N-(4-bromo-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 10 - N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-cloro-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 15 - N-(1-(3-amino-2-hidroxiopropil)-4-bromo-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 20 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida,
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)acetamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-ciclohexilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- 25 - N-(4-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-3-cicloheptilpropanamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-ciclohexilacetamida,
- N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)-2-cicloheptilacetamida,
- 30 - 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-cloro-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)acetamida, y
- 2-(biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-(4-bromo-1-(2-hidroxi-3-(metilamino)propil)-1H-indol-3-il)acetamida.

11. Composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 5 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que además comprende un compuesto activo adicional en forma de unidad de dosificación independiente o unitaria para la administración simultánea o secuencial, en el que el compuesto activo adicional se selecciona entre AINE, inhibidores de TNF- α , inhibidores de TACE, corticosteroides, agonistas de receptores adrenérgicos β_2 , fármacos antidepresivos, fármacos antipsicóticos, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidores de 5-LO, antagonistas de FLAP, antagonistas de receptores para leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE, inhibidores de PDE4, antagonistas de receptores H₁ antihistamínicos, antagonistas de receptores H₂ gastroprotectores, fármacos simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptores α_1 y α_2 , fármacos anticolinérgicos, agonistas de adrenoceptores β_1 a β_4 , metilxantinas, cromoglicato de sodio, antagonistas de receptores muscarínicos, miméticos de IGF-1, inhibidores de triptasa, antagonistas de PAF, inhibidores de ICE, inhibidores de IMPDH, inhibidores de moléculas de adhesión, catepsinas, inhibidores de MAP cinasa, inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, antagonistas de receptores de quininas B₁ y B₂, fármacos antigota, inhibidores de xantina oxidasa, fármacos uricosúricos, secretagogos de la hormona de crecimiento, TGF β , PDGF, factor de crecimiento de fibroblastos, GM-CSF, crema de capsaicina, antagonistas de receptores de taquicininas NK₁ y NK₃, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, fármacos antineoplásicos, fármacos antivirales, fármacos cardiovasculares, fármacos para el SNC, fármacos antiosteoporosis y fármacos inmunodepresores.
- 10 13. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 12 para su uso en el tratamiento de trastornos afectivos.
- 15 14. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos afectivos según la reivindicación 13, en el que el trastorno afectivo se selecciona entre depresión, ansiedad, trastorno bipolar y esquizofrenia.
- 20 15. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 12 para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, enfermedades y trastornos que están mediados por neuroinflamación, o que la provocan, y enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos de origen central.
- 25 16. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 12 para su uso en el tratamiento del dolor, procesos inflamatorios y enfermedades degenerativas.
- 30 17. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de procesos inflamatorios y enfermedades degenerativas según la reivindicación 16, en el que el proceso inflamatorio se selecciona entre artritis reumatoide, osteoporosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 35 18. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de procesos inflamatorios y enfermedades degenerativas según la reivindicación 16, donde la enfermedad degenerativa se selecciona entre glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, dolor neuropático, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
19. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 12 para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

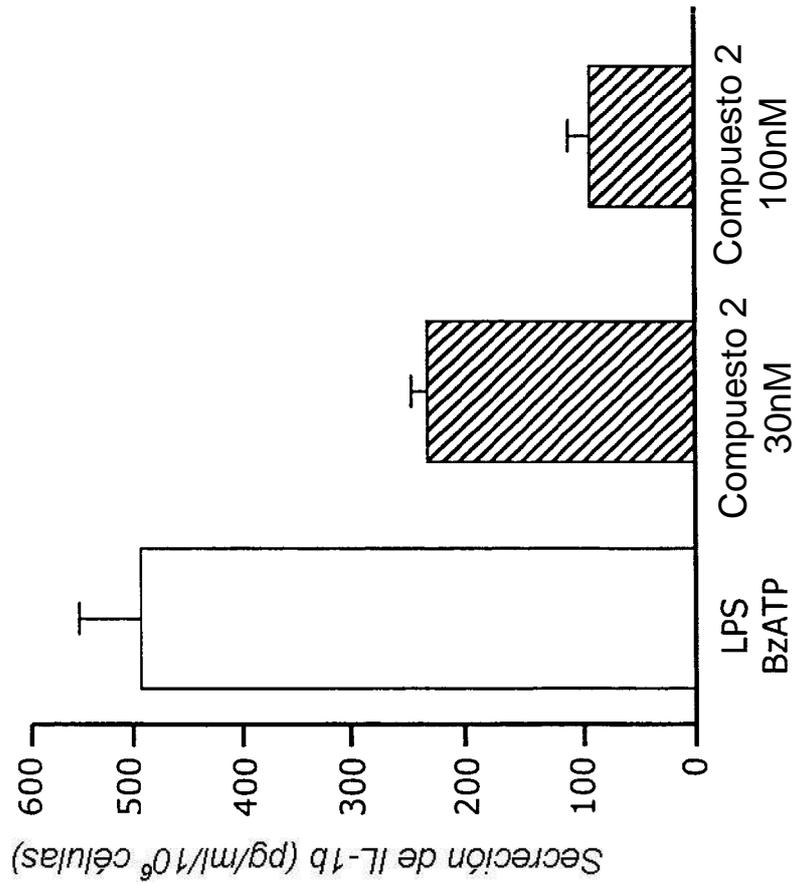


Figura 1

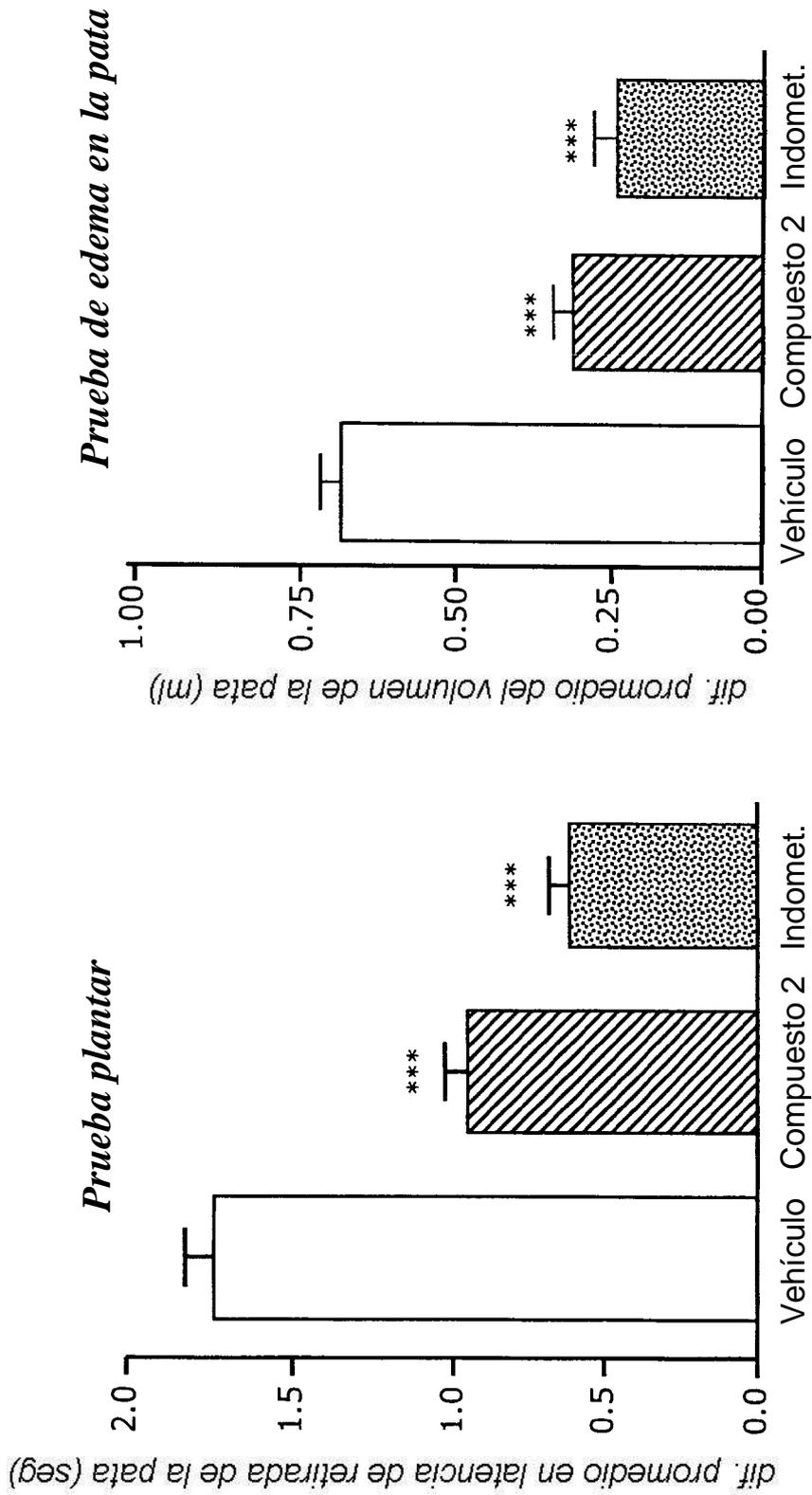


Figura 2